

# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

Том 7, № 3 (22), 2019

**Председатель редакционного совета**

**Е.В. Шляхто**

**Главный редактор**

**Д.В. Дупляков**

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: реферативный журнал ВИНТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 7, № 3 (22), 2019

## Главный редактор

**Дупляков Дмитрий Викторович**, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

## Редакторы по направлениям

### *Артериальная гипертензия*

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

### *Фундаментальная кардиология*

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск, Россия)

### *Интервенционная кардиология*

Абуггов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

### *Кардиоонкология*

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

### *Кардионефрология*

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск, Россия)

### *Кардионеврология*

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

### *Проблемы гемостаза*

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

### *Генетика в кардиологии*

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

### *Неотложная кардиология*

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

### *Клинические случаи*

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

### *Клинические задачи*

Виллелева Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

## Председатель редакционного совета

**Шляхто Евгений Владимирович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Котовская Юлия Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

### *Клинические исследования*

Беграббекова Юлия Леоновна (Москва, Россия)

### *Электрофизиология и аритмии*

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград, Россия)

### *Медицинские изображения*

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

### *Эхокардиография*

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

### *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний*

Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

### *Клиническая кардиология*

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Олейников Валентин Элиевич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза, Россия)

### *Ишемическая болезнь сердца*

Галаявич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

### *Коморбидность*

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург, Россия)

### *Сердечная недостаточность*

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Перепеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

### *Сердечно-сосудистая хирургия*

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград, Россия)

Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

### *Женщины и сердечно-сосудистые заболевания*

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

### **Профилактическая кардиология**

Ахмеджанов Набир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

### **Метаболизм**

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул, Россия)

### **Сестринское дело в кардиологии**

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград, Россия)

### **Атеросклероз**

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)  
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

### **Некоронарогенные заболевания**

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)  
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

### **Тромбоземболия легочной артерии**

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

### **Синкопальные состояния**

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)  
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти, Россия)

### **Качество медицинской помощи в кардиологии**

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)  
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов, Россия)  
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов, Россия)

## **Редакционный совет**

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово, Россия)  
Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)  
Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар, Россия)  
Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь, Россия)  
Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)  
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)  
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)  
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Недошивин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Решетько Ольга Вилорвна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)  
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)  
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)  
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)  
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск, Россия)  
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань, Россия)  
Яхонтов Давид Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

## **Издатель**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12  
Телефон: (495) 921-39-07, [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

Все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Исаева Анна, [isaeva@geotar.ru](mailto:isaeva@geotar.ru)

Подписано в печать 27.09.2019

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 15.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская область, г. Чехов,

ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

# CARDIOLOGY

news • opinions • training

## Volume 7, Issue 3 (22), 2019

### Editor-in-Chief

Duplyakov Dmitriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

### Associate Editors

#### Arterial hypertension

Baranova Elena I., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Nedogoda Sergey V., MD, Professor (Volgograd, Russia)

#### Fundamental cardiology

Chernova Anna A., MD (Krasnoyarsk, Russia)

#### Interventional cardiology

Abugov Sergey A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Ganyukov Vladimir I., MD (Kemerovo, Russia)

#### Cardiooncology

Shkolnik Igor L., MD, Professor (Moscow, Russia)

Melekhov Aleksandr V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

#### Cardioneurology

Borovkova Natalya Yu., MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)

Menzorov Maksim V., Candidate of Medical Science (Ulyanovsk, Russia)

#### Cardioneurology

Ostroumova Olga D., MD, Professor (Moscow, Russia)

#### Problems of hemostasis

Sirotkina Olga V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Pavlova Tatyana V., MD, Professor (Samara, Russia)

#### Genetics in cardiology

Zateishchikov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Zaklyazminskaya Elena V., MD (Moscow, Russia)

Shesternya Pavel A., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

#### Emergency cardiology

Yavelov Igor S., MD, Professor (Moscow, Russia)

Averkov Oleg V., MD, Professor (Moscow, Russia)

#### Clinical cases

Gilyarov Mikhail Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)

Novikova Nina A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Mareev Yuriy V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Medvedeva Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

#### Clinical tasks

Villevaude Svetlana V., MD, Professor (Moscow, Russia)

#### Clinical trials

Begrambekova Yuliya L. (Moscow, Russia)

#### Electrophysiology and arrhythmias

Ardashev Andrey V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Lebedev Dmitriy S., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Vygovskiy Aleksandr B., Candidate of Medical Science (Kaliningrad, Russia)

#### Medical images

Ryzhkova Darya V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

#### Echocardiography

Alekhin Mikhail N., MD, Professor (Moscow, Russia)

Surkova Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Journal is published in association  
with the Russian Society of Cardiology

### Chairman of the Editorial Board

Shlyakhto Evgeniy V., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

### Deputy Editor-in-Chief

Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)

#### Epidemiology of cardiovascular diseases

Kontsevaya Anna V., MD (Moscow, Russia)

Rotar Oksana P., Candidate of Medical Science (St. Petersburg, Russia)

#### Clinical cardiology

Schukin Yuriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

Kashtalap Vasiliy V., MD (Kemerovo, Russia)

Lyamina Nadezhda P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Oleynikov Valentin E., MD, Professor (Penza, Russia)

#### Ischaemic heart disease

Galyavich Albert S., MD, Professor (Kazan, Russia)

Saiganov Sergey A., MD (St. Petersburg, Russia)

#### Comorbidity

Rebrov Andrey P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Libis Roman A., MD, Professor (Orenburg, Russia)

#### Cardiac failure

Lopatin Yuriy M., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Perepech Nikita B., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

#### Cardiovascular surgery

Schneider Yuriy A., MD, Professor (Kaliningrad, Russia)

Khokhlunov Sergey M., MD, Professor (Samara, Russia)

#### Women and cardiovascular diseases

Stryuk Raisa I., MD, Professor (Moscow, Russia)

#### Preventive cardiology

Akhmedzhanov Nadir M., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

#### Metabolism

Chumakova Galina A., MD, Professor (Barnaul, Russia)

#### Nursing in cardiology

Schneider Valentina A. (Kaliningrad, Russia)

#### Atherosclerosis

Ezhov Marat V., MD (Moscow, Russia)

Susekov Andrey V., MD (Moscow, Russia)

#### Noncoronary heart diseases

Blagova Olga V., MD (Moscow, Russia)

Moiseeva Olga M., MD (St. Petersburg, Russia)

#### Pulmonary embolism

Andreev Denis A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Leontiev Stanislav G., MD (Moscow, Russia)

#### Syncopal conditions

Pevzner Aleksandr V., MD (Moscow, Russia)

Golovina Galina A., Candidate of Medical Science (Tolyatti, Russia)

#### Quality of medical care in cardiology

Ertikh Aleksey D., MD (Moscow, Russia)

Posnenkova Olga M., Candidate of Medical Science (Saratov, Russia)

Kiselev Anton R., MD (Saratov, Russia)

## Editorial Board

Barbarash Olga L., MD, Professor (Kemerovo, Russia)  
Bubnova Marina G., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Vasyuk Yuriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Gendlin Gennadiy E., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Gilyarevskiy Sergey R., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Grinshtein Yuriy I., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)  
Drapkina Oksana M., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Kanorskiy Sergey G., MD, Professor (Krasnodar, Russia)  
Kobalava Zhanna D., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Koziolova Natalya A., MD, Professor (Perm, Russia)  
Konradi Aleksandra O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Lebedev Petr A., MD, Professor (Samara, Russia)  
Mareev Vyacheslav Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Matyushin Gennadiy V., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Matskeplishvili Simon T., MD (Moscow, Russia)  
Mayanskaya Svetlana D., MD, Professor (Kazan, Russia)  
Napalkov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Nedoshivin Aleksandr O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
Panchenko Elizaveta P., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Reshetko Olga V., MD, Professor (Saratov, Russia)  
Tarlovskaya Ekaterina I., MD (Nizhny Novgorod, Russia)  
Khasanov Niyaz R., MD, Professor (Kazan, Russia)  
Chesnikova Anna I., MD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shalnova Svetlana A., MD, Professor (Moscow, Russia)  
Shvarts Yuriy G., MD, Professor (Saratov, Russia)  
Shubik Yuriy V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
Shutov Aleksandr M., MD, Professor (Ulyanovsk, Russia)  
Yakushin Sergey S., MD, Professor (Ryazan, Russia)  
Yakhontov Davyd A., MD, Professor (Novosibirsk, Russia)

The mass media registration certificate

PI № FS 77-49985 from 24.05.2012.

Journal is published quarterly.

No part of the publication can be reproduced without the written permission of the editorial board.

Any reprints of publications are authorised provided that the appropriate credit to the journal "Cardiology: News, Opinions, Training" is given.

The opinion of the authors does not necessarily reflect the official opinion of the editorial board.

Advertisers are held responsible in respect of the advertising aids content.

The journal is distributed free of charge (database of the Russian Society of Cardiology). Subscription index: 93585 ("Press of Russia" catalogue).

**The journal's website:** <http://cardio-nmo.geotar.ru>.

## Publisher

GEOTAR-Media Publishing Group  
11, bld. 12, Sadovnicheskaya str., 115035, Moscow, Russian Federation  
+7 (495) 921-39-07, [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

All rights reserved.

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2019.

**Medical editor:** Efimova Olga, [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

**Layout:** Moreeva Tatyana

**Proofreader:** Makeeva Elena

**Production editor:** Isaeva Anna, [isaeva@geotar.ru](mailto:isaeva@geotar.ru)

Signed to print: 27.09.2019

Circulation 5000 copies.

Format 60×90 1/8.

Offset printing. 15 print. sh.

Printed in Printed in the Branch "Chekhov Printing House"  
JSC "First Model Printing House"  
142300, Moscow Region, Chekhov, Poligrafistov St., 1  
Order No

# СОДЕРЖАНИЕ

## 7 ОТ РЕДАКЦИИ

### АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 8 *Дупляков Д.В., Чаулин А.М.*  
**Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями**
- 18 *Лузина А.В., Неудахина В.О., Шахгильдян Л.Д., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В.*  
**Терапия артериальной гипертензии у пожилых и пациентов с синдромом старческой астении**
- 26 *Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Щукин Ю.В., Рубаненко О.А., Юрченко И.Н.*  
**Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика**
- 37 *Чаулин А.М.*  
**Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы**
- 46 *Клименко А.А., Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Кондрашов А.А.*  
**Лечение легочной артериальной гипертензии: актуальные вопросы**
- 56 *Павлова Т.В., Воронцова С.А., Дупляков Д.В.*  
**Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: итоги исследования AUGUSTUS**
- 65 *Губарева И.В.*  
**Необходимость применения Эквamera у пациентов с ишемической болезнью сердца**
- 73 *Павлова Т.В., Дуплякова П.Д.*  
**Новые возможности улучшения прогноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом**

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 82 *Кузнецов Д.В., Геворгян А.А., Михайлов К.М., Николаева Е.Н., Карпушкина Е.М.*  
**Хирургическое лечение пациента с папиллярной фиброэластомой некоронарной створки аортального клапана**
- 85 *Михайлова З.Д., Занозин А.В., Шаленкова М.А., Погребецкая В.А.*  
**Кардиологические маски синдрома отмены психостимуляторов**
- 90 *Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Тарасов Р.С., Клименкова А.В.*  
**Клиническое наблюдение пациента с успешным симультанным вмешательством на атеросклеротическом поражении брахиоцефальных и коронарных артерий при остром коронарном синдроме**
- 99 *Урванцева И.А., Воробьев А.С., Шкляева С.Н., Астраханцева И.Д., Сулейманов Р.Р., Коваленко Л.В.*  
**Клинический случай немолтого инфаркта миокарда 1-го типа у пациента молодого возраста**

## 105 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

## 113 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

## 118 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

# CONTENT

## 7 EDITORIAL

### REVIEWS

- 8 *Duplyakov D.V., Chaulin A.M.*  
**Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies**
- 18 *Luzina A.V., Neudakhina V.O., Shakhgildyan L.D., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V.*  
**Therapy of arterial hypertension in the elderly and patients with senile asthenia syndrome**
- 26 *Rubanenko A.O., Diachkov V.A., Shchukin Yu.V., Rubanenko O.A., Yurchenko I.N.*  
**Acquired valvular heart diseases: clinical picture and diagnostics**
- 37 *Chaulin A.M.*  
**Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system**
- 46 *Klimenko A.A., Shostak N.A., Andriyashkina D.Yu., Kondrashov A.A.*  
**Treatment of pulmonary arterial hypertension: current questions**
- 56 *Pavlova T.V., Vorontsova S.A., Duplyakov D.V.*  
**Management of patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: results of the trial AUGUSTUS**
- 65 *Gubareva I.V.*  
**The necessity of Aquamer using in patients with coronary artery disease**
- 73 *Pavlova T.V., Duplyakova P.D.*  
**New opportunities for prognosis improvement in chronic ischaemic heart disease and diabetes mellitus patients**

### CLINICAL CASES

- 82 *Kuznetsov D.V., Gevorgyan A.A., Mikhailov K.M., Nikolaeva E.N., Karpushkina E.M.*  
**Surgical treatment for papillary fibroelastoma of the aortic valve non-coronary cusp**
- 85 *Mikhailova Z.D., Zanozin A.V., Shalenkova M.A., Pogrebetskaya V.A.*  
**Cardiological masks syndrome cancellation of psychostyles**
- 90 *Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Tarasov R.S., Klimenkova A.V.*  
**Clinical observation of the patient with successful simultaneous intervention at atherosclerotic lesion of brachiocephalic and coronary arteries in acute coronary syndrome**
- 99 *Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S., Shklyeva S.N., Astrakhantseva I.D., Suleymanov R.R., Kovalenko L.V.*  
**Clinical case of silent myocardial infarction of type 1 in the young patient**

## 105 NEWS OF CARDIOLOGY

## 113 ANNOUNCEMENTS

## 118 INFORMATION FOR AUTHORS

**Главный редактор**  
**Дупляков Дмитрий**  
**Викторович**, доктор  
медицинских наук,  
профессор

## *Уважаемые коллеги!*

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать вас на страницах третьего номера 2019 года!

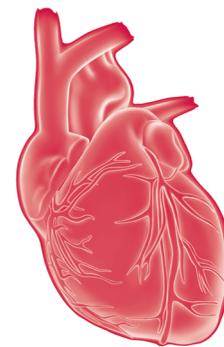
В этом номере мы попытались объединить клинические обзоры и клинические случаи, в частности представив материалы, посвященные приобретенным порокам сердца, мутациям сердечных тропонинов, приводящим к развитию кардиомиопатий, влиянию аденозина на электрофизиологию миокарда, актуальным вопросам стартовой комбинированной терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией. В статье З.Д. Михайловой и соавт. описаны кардиологические маски синдрома отмены психостимуляторов.

Мы уверены, что значительный интерес вызовет анализ результатов исследования AUGUSTUS, показавшего преимущества безопасности терапии аписабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства.

В статье А.В. Лузиной и соавт. обобщены результаты крупных клинических исследований и последних клинических рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии по ведению пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении. Доктор медицинских наук И.В. Губарева из Самары представляет работу, где по результатам международных исследований показана эффективность комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина для лечения ишемической болезни сердца и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Редакция журнала выражает надежду, что опубликованные материалы будут полезны практикующим врачам. Мы ждем новые интересные клинические случаи, результаты собственных клинических исследований и приглашаем к взаимному сотрудничеству.

# Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями



Дупляков Д.В.<sup>1, 2</sup>,  
Чаулин А.М.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Благодаря молекулярно-генетическим методам исследования пациентов с кардиомиопатиями было обнаружено большое количество мутаций в генах, которые содержат информацию о саркомерных белках кардиомиоцитов, среди которых важное значение имеют белки тропонинового комплекса как регуляторы сократимости миокарда. В обзоре представлены данные о генных мутациях сердечных тропонинов, приводящих к развитию кардиомиопатий. На данный момент выявлено более 100 генетических аномалий во всех 3 субъединицах тропонина (Т, I, С) и продолжают открывать новые мутации. Нами также рассматриваются клинические особенности и патогенез кардиомиопатий. Обсуждается взаимосвязь определенных мутаций с клиническими особенностями (степенью тяжести). Представлены некоторые возможные молекулярные механизмы формирования фенотипа кардиомиопатий и перспективные мишени для лекарственного воздействия.

**Для цитирования:** Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001  
**Статья поступила в редакцию** 19.08.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

## Ключевые слова:

сердечные тропонины Т, I, С, кардиомиопатии, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, мутации сердечных тропонинов, кальций

## Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies

Duplyakov D.V.<sup>1, 2</sup>, Chaulin A.M.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

Thanks to molecular genetic research methods used in groups of patients with cardiomyopathies a large number of mutations were found in genes that contain information about sarcomeric proteins of cardiomyocytes, among which proteins of cardiac troponin complex play an important regulatory role in myocardial contraction. In the review data on cardiac troponins gene mutations that lead to cardiomyopathies development are represented. At the moment, more than 100 genetic abnormalities have been identified in all three subunits (troponin T, troponin I and troponin C) and new mutations continue to be found. In the article clinical features and pathogenesis of cardiomyopathies are also discussed. Association between certain mutations and clinical features (severity) is considered. Some possible molecular mechanisms of cardiomyopathies phenotype formation and promising targets for drug exposure are represented.

**For citation:** Duplyakov D.V., Chaulin A.M. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001 (in Russian)  
**Received** 19.08.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

## Keywords:

cardiac troponins T, I, C, cardiomyopathies, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, mutations of cardiac troponins, calcium

**К**ардиомиопатии – группа сложных и тяжелых заболеваний сердечной мышцы, связанных с сердечной недостаточностью и/или внезапной сердечной смертью (ВСС), которые в 1995 г. классифицированы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на 4 основные формы [1].

- Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется гипертрофией миокарда желудочков, особенно межжелудочковой перегородки, в результате чего объем камеры левого желудочка (ЛЖ) заметно редуцирован. При ГКМП из-за гипертрофии нарушается диастолическая функция ЛЖ, выявляются интерстициальный фиброз и беспорядочное расположение миоцитов, в то же время систолическая функция нор-

мальная или уменьшена незначительно. Распространенность ГКМП составляет около 1:500, причем более 70% относят к семейным случаям [2].

- Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется аномальным увеличением ЛЖ или обеих желудочковых камер с нарушенной систолической функцией, плохим прогнозом из-за высокой частоты аритмий и внезапной смерти. Распространенность около 36,5 человек на 100 тыс., причем 25–30% приходится на семейные случаи [3].
- Рестриктивная (ограничительная) кардиомиопатия (РКМП) – редкая форма кардиомиопатии, характеризующаяся уменьшением желудочкового наполнения с нормальным или уменьшенным диастоли-

ческим объемом одного либо обоих желудочков и нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщиной стенок [4].

- Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКМП ПЖ) характеризуется замещением исчерченной сердечной мышечной ткани на соединительную (фиброзно-жировую) ткань, что проявляется тахикардией, обмороком и внезапной смертью. Распространенность АКМП ПЖ составляет от 1:1000 до 1:5000, при этом 10% смертей происходят в молодом возрасте до 19 лет, а 50% – в возрасте до 35 лет [5].

Первое молекулярно-генетическое обследование пациентов, страдающих кардиомиопатиями, было проведено в 1990 г. А.А. Geisterfer-Lowrance и соавт., в результате чего обнаружена мутация в гене, кодирующем тяжелую цепь  $\beta$ -миозина [6]. За этим исследованием последовали дальнейшие открытия, прояснившие причинно-следственную связь мутаций большинства **саркомерных белков кардиомиоцита** (сердечные тропонины,  $\alpha$ -тропомиозин, сердечный миозин-связывающий белок С и др.) и мутаций **белков цитоскелета кардиомиоцита** (дистрофин, десмин, таффазин,  $\delta$ -саркогликан, ламин А/С и др.) с различными типами кардиомиопатий (ГКМП, ДКМП, РКМП).

Можно отметить, что до сих пор ни в одном генетическом исследовании не было показано, что АКМП ПЖ ассоциируется с мутациями в генах, кодирующих белки саркомера. За ее развитие отвечают генетические аномалии более чем 8 других генов, кодирующих трансформирующий фактор роста  $\beta 3$ , рианодиновый рецептор 2, десмоплакин, трансмембранный белок 43, соединительный плакоглобин ( $\gamma$ -катенин) и др. [5].

В рамках настоящего обзора мы уделили внимание наследственным формам кардиомиопатий (ГКМП, ДКМП, РКМП), которые обусловлены мутациями сердечных тропонинов Т, I и С. На сегодняшний день обнаружено более 100 различных мутаций во всех 3 изоформах тропонина и число их продолжает расти, описывают новые случаи. Перспективным направлением считается изучение молекулярных механизмов для установления патогенетической связи между генотипом и формированием фенотипа (проявлений) кардиомиопатий. Таргетное воздействие на ключевые эффекторные молекулы позволит предотвращать/замедлять возникновение и прогрессирование кардиомиопатий.

## **МУТАЦИИ СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА Т, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ, ДИЛАТАЦИОННОЙ И РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

Молекула тропонина Т представляет собой пептид, состоящий из 288 аминокислот, и имеет молекулярную массу 35 кДа. В тропонине Т выделяют 2 функционально и структурно различающиеся области: Т<sub>1</sub> (N-концевая область) и Т<sub>2</sub> (С-концевая область). N-концевой регион прикрепляет тропониновый комплекс к тонкой нити посредством ее сильной связи с тропомиозином. С другой

стороны, С-концевая область взаимодействует с другими субъединицами тропонина (тропомином I и тропонином С) и тропомиозином [7, 8].

L. Thierfelder и соавт. впервые сообщили, что мутации гена тропонина Т являются причиной ГКМП. Исследователи описали 2 миссенс-мутации (I79N, R92Q) [9].

Мутации гена сердечного тропонина Т (TNNT2) составляют приблизительно 15–30% всех случаев ГКМП и наследуются аутосомно-доминантным способом. Несмотря на то что мутации TNNT2, как правило, вызывают только легкую гипертрофию, они обычно приводят к плохому прогнозу и высокой частоте ВСС. Так, ряд мутаций (I79N, R92W, R92Q и  $\Delta E160$ ) имеет высокую пенетрантность и злокачественный клинический фенотип, при этом средняя продолжительность жизни пациентов составляет не более среднего возраста. Есть предположения, что степень тяжести мутации определяется ее локализацией. Так, наиболее критическими регионами считаются участки связывания тропонина Т с тропомиозином (аминокислотные остатки 79–170 и 272–288). Большинство мутаций при ГКМП локализуется именно в этих участках [9, 10].

Перспективным направлением является изучение молекулярных механизмов, которые связывают генетический дефект саркомерных белков, в том числе тропонинов, с сердечным фенотипом ГКМП, с особым акцентом на интерстициальный фиброз, гипертрофию и беспорядок (хаотичность) миоцитов. Показано, что альдостерон играет важную роль в патогенезе ГКМП. В миокарде людей, страдающих ГКМП, концентрация альдостерона была увеличена в 4,5 раза по сравнению с контролем, в то время как средние уровни сывороточного альдостерона у пациентов с ГКМП и здоровых людей достоверно не отличались. Предполагается, что у пациентов с ГКМП по мере прогрессирования сердечной недостаточности наблюдается повышение уровня альдостерона в миокарде, который проявляется рядом неблагоприятных эффектов. Патологические эффекты альдостерона были изучены на трансгенной мышинной модели кардиального мутантного тропонина Т – Q92, ответственного за ГКМП человека. Альдостерон вызывает экспрессию гипертрофических маркеров в кардиомиоцитах крыс путем активации (фосфорилирования) протеинкиназы D (PKD). Профибротические эффекты альдостерона заключаются в усилении экспрессии коллагенов (COL1A1, COL1A2, COL3A1) и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  в фибробластах сердца крысы посредством активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Блокирование PKD и PI3K устраняло гипертрофические и профибротические эффекты альдостерона [11, 12].

Для нормального упорядоченного расположения кардиомиоцитов важное значение имеет образование комплексов  $\beta$ -катенин N-кадгерин. Внеклеточные домены кадгеринов образуют межклеточные связи между соседними миоцитами, а цитоплазматические домены связываются с актином цитоскелета через  $\beta$ -катенин и другие эффекторные белки. Данные взаимодействия образуют крепкие адгезивные соединения миоцитов, целостность которых обеспечивает правильную структура

миокарда. На мутантной модели ГКМП (гена тропонина T – Q92) продемонстрировано, что повышенный уровень альдостерона сопровождается повышением фосфорилирования  $\beta$ -катенина и нарушением внутриклеточного распределения N-кадгерина (по данным конфокальной микроскопии), что в конечном итоге ведет к нарушению нормальной архитектоники миокарда и беспорядочному (хаотичному) расположению миоцитов. Концентрация альдостерона в мутантном миокарде с ГКМП также была выше по сравнению с контролем, в то время как в сыворотке уровни альдостерона достоверно не отличались. Введение спиронолактона, являющегося антагонистом минералокортикоидных рецепторов и ингибитором альдостеронсинтазы, обращало вспять интерстициальный фиброз и гипертрофию, уменьшало беспорядочность миоцитов и улучшало диастолическую функцию миокарда [12].

D.S. Lim и соавт. показали, что блокада ангиотензина II ослабляет интерстициальный фиброз. Авторы использовали трансгенную мышиную модель ГКМП человека (Q92). Для количественной оценки объемной доли коллагена использовался краситель сириус красный; экспрессию мРНК коллагена исследовали методом нозерн-блоттинга. Степень хаотичности миоцитов определяли количественно при гистологическом исследовании – перемежающиеся в различных направлениях пучки миоцитов. У мышей с ГКМП объемная доля коллагена по сравнению с нетрансгенными (контрольными) животными была достоверно выше ( $9,8 \pm 6,8\%$  vs  $4,5 \pm 2,2\%$ ;  $p=0,028$ ). Хаотичность миоцитов миокарда составила  $27,6 \pm 10,6\%$  у мышей с TnT-Q92, по сравнению с  $3,9 \pm 2,3\%$  у контрольных мышей ( $p<0,001$ ). В группе мутантных мышей была сильная корреляция между объемной долей коллагена и степенью беспорядка миоцитов ( $r=0,81$ ;  $p=0,001$ ). Лечение лозартаном снизило степень интерстициального фиброза на 49% по сравнению с группой плацебо ( $4,9 \pm 2,9\%$  vs  $9,8 \pm 6,8\%$ ;  $p=0,040$ ), однако не оказало никакого влияния на степень беспорядка миоцитов [13]. Молекулярные механизмы профибротического действия ангиотензина II полностью не раскрыты, предполагается, как прямое действие, так и опосредованное через активацию клубочковой зоны коркового вещества надпочечников, вырабатывающего альдостерон, патогенетическое действие которого показано в вышеописанном исследовании [12]. Таким образом, продемонстрировано весьма значимое участие компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе наследственной ГКМП, обусловленной мутацией тропонина T. Учитывая, что интерстициальный фиброз является основным предиктором внезапной смерти, изучение терапевтических агентов, его уменьшающих, бесспорно является наиважнейшей задачей.

A.J. Magán и соавт. изучали роль окислительного стресса в модели мышей с ГКМП, обусловленной мутацией тропонина T (Q92). Введение антиоксиданта N-ацетилцистеина снижает окислительный стресс и фиброз в миокарде при ГКМП [14, 15].

T. Ripoll-Vera и соавт. изучали клинические характеристики и прогноз пациентов с мутациями в гене тропонина T (TNNT2). Из 180 генотипированных семей с кардиомиопатиями в 21 (11,7%) семье были обнаружены различные

мутации тропонина T: R92Q ( $n=10$ ), R286H ( $n=5$ ), R278C ( $n=3$ ), R92W ( $n=1$ ), R94H ( $n=1$ ), I221T ( $n=1$ ). Общее количество генетических носителей в данных семьях составило 54 пациента ( $M=56\%$ , средний возраст –  $41 \pm 17$  лет). Пенетрантность данных мутаций была довольно высокой и зарегистрировано 33 случая ГКМП, 9 случаев ДКМП и 1 случай некомпактной кардиомиопатии. Дисфункция желудочков присутствовала у 30% людей, а внезапная смерть в анамнезе – у 62%. Авторы отметили, что у носителей мутации R92Q наблюдали раннее развитие болезни, очень высокую пенетрантность, худший прогноз (высокий риск внезапной смерти), высокий уровень имплантации дефибриллятора. Кроме того, у пациентов с данной мутацией могла развиваться как ГКМП, так и ДКМП [16].

C. Ferrantini и соавт. изучили патогенез ГКМП, обусловленный мутациями кардиального тропонина T (E163R и R92Q). Авторы отметили значительное увеличение миофиламентов к ионам кальция, повышение активности кальмодулинкиназы II, ослабление ответа на инотропное вмешательство. Эхокардиография показала гипертрофию ЛЖ, повышенную сократимость и диастолическую дисфункцию при этих 2 мутациях; однако эти фенотипы были более выражены у мышей R92Q [17].

Благодаря исследованиям на моделях трансгенных животных или на образцах миокарда человека с ГКМП было установлено, что внутриклеточная перегрузка кальцием является центральным механизмом, приводящим к формированию патологической гипертрофии. Современные методы лечения неэффективны в отношении предотвращения развития фенотипа (клинико-гистологических проявлений), связанных с ГКМП, ввиду чего продолжают дальнейшие эксперименты с целью поиска новых молекулярных механизмов и мишеней для таргетного воздействия [18].

R. Corripini и соавт. недавно сообщили, что ранолозин предотвращает развитие фенотипа ГКМП. В качестве объекта исследования авторы использовали трансгенных мышей с мутацией тропонина T (R92Q), которая, как показали предыдущие исследования, характеризуется высокой пенетрантностью и тяжестью течения. Терапия ранолозином противодействовала развитию электромеханических нарушений миокарда. В мутантных миоцитах ранолозин блокировал усиленный поздний ток натрия и уменьшал внутриклеточную концентрацию натрия и кальция в диастолическую фазу, в конечном итоге предотвращая патологическое повышение активности кальмодулинкиназы в опытной группе мышей. Авторы пришли к заключению, что фармакологические ингибиторы позднего натриевого тока являются многообещающими кандидатами для ранней профилактической терапии у молодых субъектов, имеющих мутации, сопряженные с высоким риском ГКМП, но пока еще отрицательным или слабовыраженным фенотипом [19, 20]. Предотвращение/замедление развития ГКМП позволит увеличить продолжительность жизни, а также увеличит шансы достижения пациентов до трансплантации в случае необходимости.

ДКМП, обусловленные мутацией в гене TNNT2, по сравнению с ГКМП встречаются несколько реже. Первая мутация TNNT2 ( $\Delta K210$ ), ведущая к ДКМП, описана 2000 г. [21]. Было

показано, что при данной мутации чувствительность миофибрилл сердечной мышцы к ионам кальция и АТФазная активность миофибрилл снижены, и это ведет к ослабленной генерации сокращений и объясняет падение систолической функции. Почти для всех впоследствии обнаруженных мутаций тропонина Т (R131W, R141W, R205, ΔK210, R205L, D270N и др.), ассоциированных с ДКМП, характерна десенситизация сердечных миофибрилл к ионам кальция. Тем самым было убедительно доказано, что при ДКМП падение чувствительности сердечных волокон к ионам кальция является первичным звеном в патогенезе, в отличие от ГКМП, где при мутациях чаще возникает гиперсенситизация к ионам кальция. Однако все тонкости того, как одна аминокислотная мутация в тропонине (по типу замены или делеции) способна увеличивать или уменьшать чувствительность к ионам кальция, до сих пор не совсем ясны [22].

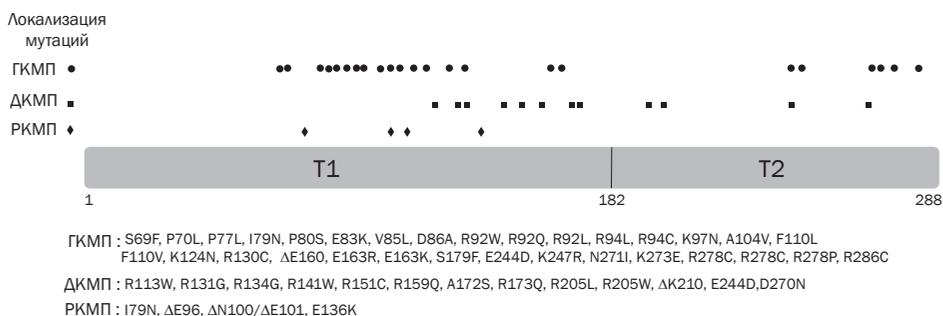
Группой японских исследователей под руководством К. Ito обнаружено участие фермента тромбина в патогенезе ДКМП и изучены возможности ее лечения путем ингибирования тромбина. Внимание ученых к тромбину было вызвано исследованием, в котором показано, что пациенты с ДКМП имеют повышенную склонность к тромбообразованию по сравнению со здоровыми людьми [23]. По современным представлениям, тромбин присутствует не только в крови, где является ключевым ферментом коагуляционного каскада, но и в ряде тканей: печени, стенки легочной артерии, сердце человека (в основном в кардиомиоцитах) [24]. Авторы исследовали экспрессию тромбина в ЛЖ 5 пациентов с ДКМП, перенесших операцию Батисты (иссечение стенки ЛЖ), и у 4 пациентов без заболевания сердца (группа контроля). Иммуногистохимический анализ выявил сильную экспрессию тромбина в миокардиальной ткани больных ДКМП по сравнению с контрольными пациентами. В другом эксперименте авторы обнаружили значительную экспрессию тромбина в ткани миокарда мышей с делеционной мутацией тропонина Т (ΔK210), которая вызывает ДКМП у человека. Введение прямого ингибитора тромбина – дабигатрана данным животным улучшило фракцию укорочения по данным эхокардиографии и выживаемость мышей с ДКМП. Тем самым авторы показали участие тромбина в патогенезе ДКМП и продемонстрировали полезность применения ингибиторов тромбина у данной категории пациентов. Однако все молекулярные

механизмы патогенетической роли тромбина при ДКМП пока на данный момент точно не раскрыты. Предполагается, что тромбин увеличивает апоптоз кардиомиоцитов при ДКМП за счет активации ферментов каспаз [25]. Учитывая недавно обнаруженную способность тромбина специфически расщеплять молекулу тропонина Т в кровотоке [26], мы предполагаем, что разрушение тропонина Т под действием тромбина также может происходить непосредственно в миокарде и играть определенную роль. Так, в перегруженном тромбином миокарде процессы катаболизма (распада) тропониновых белков будут преобладать над анаболическими из-за работы тромбина, что скажется на функционировании всего контрактильного аппарата кардиомиоцитов и в конечном итоге приведет к постепенно нарастающему падению сократительной способности миокарда. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов прогрессирования кардиомиопатий представляется актуальной задачей, что позволит разрабатывать новые и совершенствовать старые лечебно-диагностические методы.

РКМП, связанная с мутацией тропонина Т, встречается намного реже ГКМП и ДКМП. Было обнаружено несколько мутаций в гене *TNNT2* (I79N, ΔE96 и E136K), вызывающих РКМП. J.R. Pinto и соавт. выяснили, что при мутации ΔE96 мышечные волокна миокарда имеют повышенную чувствительность к ионам кальция, нарушается способность ингибировать АТФазу и расслаблять мышечные волокна. Все это объясняет развитие тяжелой диастолической дисфункции, наблюдаемой при РКМП [27, 28].

У педиатрических пациентов относительно недавно обнаружена мутация *TNNT2* по типу двойной делеции аминокислот в положении 100 и 101 (ΔN100/ΔE101), при которой была повышена чувствительность кардиомиоцитов к ионам кальция и нарушены белок-белковые взаимодействия между миофиламенами. По электронной микроскопии эксплантационного сердца выявлены миофибриллярный беспорядок и легкий фиброз. Несмотря на то что РКМП встречается значительно реже ГКМП и ДКМП – на ее долю приходится только 3–5% всех детских кардиомиопатий, она имеет самый высокий неблагоприятный прогноз: средняя 2-летняя выживаемость после постановки диагноза <50% [29].

На рис. 1 представлены изученные мутации тропонина Т, сопровождающиеся ГКМП, ДКМП, РКМП.



**Рис. 1.** Локализация мутаций в кардиальном тропонине Т при гипертрофической, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатии. Здесь и на рис. 2: буквы S, F, P, D, A и др. – однобуквенный код аминокислот, цифры – позиция мутации. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

## МУТАЦИИ СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ, ДИЛАТАЦИОННОЙ И РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Сердечную изоформу тропонина I кодирует ген *TNNI3*. Этот ген состоит из 8 экзонов и 7 интронов и локализуется на 19-й хромосоме в позиции 19q13.4. Тропонин I является ключевым регуляторным белком в сокращении и ослаблении сердечной мышцы. Он состоит из нескольких функциональных доменов (областей): N-концевой участка, IT-плеча, ингибирующий домен, регуляторный домен (область переключения), C-терминальный мобильный домен [30].

А. Kimura и соавт. (1997) впервые установили, что мутации гена кардиального тропонина I причастны к возникновению ГКМП. Авторы обнаружили 6 мутаций в тропонине I (R145G, R145Q, R162W, ΔK183, G203S, K206Q), ассоциированных с аутосомно-доминантным типом ГКМП. Примечательно, что все пациенты с мутацией G203S имели синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [31].

Н. Kokado и соавт. изучили клинические признаки и прогноз у пациентов с мутацией ΔK183. Всего было идентифицировано 25 человек в 7 семьях с данной мутацией. Пенетрантность заболевания у лиц старше 20 лет составила 88% по данным эхокардиографии и 96% по данным электрокардиографии. У 7 из 16 (43,8%) пациентов старше 40 лет была систолическая дисфункция ЛЖ. Внезапная сердечная смерть произошла у 7 человек из 4 семей в любом возрасте [32].

У. Wen и соавт. изучили мутацию при ГКМП (R145G) на мышинной модели. По мнению авторов, фенотип ГКМП обусловлен компенсаторными механизмами сердечно-сосудистой системы: более высокими затратами энергии, замедленной релаксацией (диастолической дисфункцией), ослаблением блокирующей способности тропонина I даже в отсутствие кальция [33]. Тем не менее компенсаторные реакции не безграничны, что в конечном итоге приводит к избыточной гипертрофии и декомпенсации и гистологически проявляется интерстициальным склерозированием. К ускорению декомпенсации (фиброзирования) может привести ряд дополнительных факторов, в частности занятие спортом, когда на фоне нагрузки возникает дополнительная энергетическая потребность, и она уже не в состоянии покрыться даже при напряжении всех резервных возможностей. Возникновение аритмий при ГКМП можно объяснить периодами недостаточного ингибирования тропомиозинового комплекса молекулой тропонина I. Так, на фоне идущей по плану диастолы возникают внеплановые сокращения. Эти механизмы объясняют высокую смертность среди спортсменов от ГКМП.

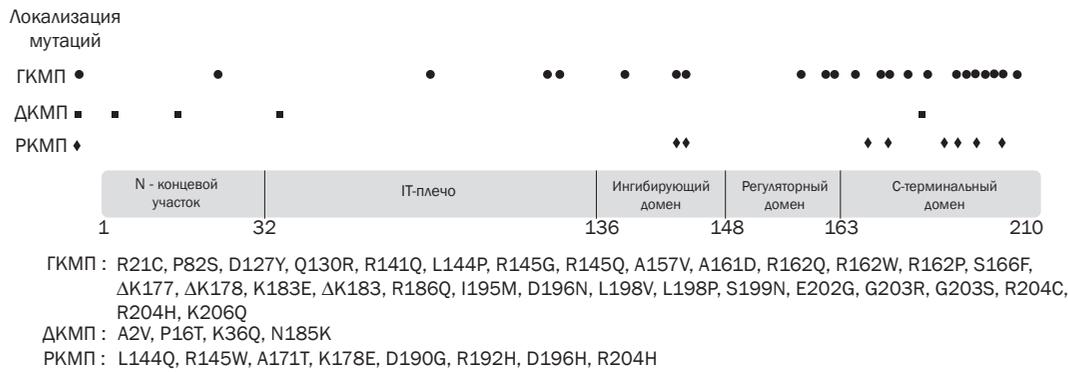
В проведенном крупном генетическом исследовании, включившем 748 семей с ГКМП, распространенность мутаций тропонина I составила 3,1%. Данные мутации

характеризовались разнообразием клинических проявлений как между разными семьями, так и внутри одной семьи; широким диапазоном толщины стенки миокарда и примерно 50% пенетрантностью [34, 35].

А. Doolan и соавт. провели генетическое тестирование в 120 австралийских семьях с ГКМП с целью изучения распространенности, клинической значимости и функциональных последствий мутаций тропонина I. Миссенс-мутации, вызывающие заболевание, были обнаружены в 4 семьях. 2 мутации находились в одном и том же кодоне 7-го экзона (R162G, R162P) и 2 в разных кодонах 8-го экзона (L198P, R204H). Последующий семейный скрининг выявил в общей сложности 7 клинически затронутых членов в этих 4 семьях. Возраст данных пациентов был в диапазоне 15–68 лет, а средняя толщина перегородочной стенки составила  $19,3 \pm 4,6$  мм (диапазон – 7–33 мм). Во всех 4 семьях у одного из членов случалась внезапная сердечная смерть, включая предшествующую остановку сердца, что указывает на более злокачественную форму ГКМП. Для изучения функционального влияния выявленных мутаций на взаимодействия тропонинового комплекса каждую из них тестировали в двухгибридной системе млекопитающих. Результаты показали, что все 4 мутации значительно нарушали функциональные взаимодействия тропонина I с тропонином C и тропонином T, и это может объяснять увеличение тяжести заболевания в этих семьях [36].

Обнаружение новых мутаций гена тропонина I, связанных с ГКМП, продолжается. Недавно была описана мутация *TNNI3* (A161D) у 66-летней пациентки с хронической фибрилляцией предсердий, ГКМП и спиноцеребеллярной атрофией [37].

Хелат гадолиния, вводимый внутривенно, является биологически инертным индикатором, обладает способностью свободно распределяться во внеклеточном пространстве, но он не может проникнуть через интактную клеточную мембрану. Из-за сочетания расширенного внеклеточного пространства (увеличенного объема распределения) при постинфарктных фиброзах, кардиомиопатиях, инфильтративных и других заболеваниях миокарда наблюдается относительное накопление гадолиния по сравнению с нормальной тканью миокарда [38]. J.C. Moon и соавт. оценили гистологическую картину и данные сердечно-сосудистого магнитного резонанса (Cardiovascular Magnetic Resonance – CMR) с поздним гадолиниевым усилением (Late Gadolinium Enhancement – LGE) у 28-летнего мужчины с ГКМП и сердечной недостаточностью, которому впоследствии была выполнена трансплантация сердца. Для гистологического исследования из эксплантированного сердца были приготовлены срезы, окрашенные специфическими красителями (сириус красный, трихромное окрашивание Массона) для количественного определения фиброза (коллагена) и беспорядка миоцитов. Результаты гистологического исследования сравнивали с данными CMR LGE *in vivo*, которое было проведено незадолго до трансплантации. В целом, фиброзом было поражено 19% миокарда, но количество коллагена на сегмент сильно варьировало



**Рис. 2.** Локализация мутаций в кардиальном тропонине I при гипертрофической, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатии

( $SD \pm 19$ , диапазон – от 0 до 71%). Исследователи отметили значительную связь между степенью LGE и фиброзом (коллагенозом) по данным микроскопии ( $r=0,7$ ;  $p<0,0001$ ). Сегменты, содержащие  $>15\%$  коллагена, с большей вероятностью имели LGE. Движение регионарной стенки было обратно пропорционально степени миокардиального фиброза ( $p=0,0003$ ) и LGE ( $p=0,04$ ) [39].

В проспективном слепом когортном исследовании изучено влияние генотипа на LGE для выявления доклинической ГКМП. Изучаемая популяция ( $n=30$ ) была генетически однородной (с мутациями гена *TNNI3*). Из них по данным эхокардиографии выделено 2 группы пациентов: 1) с гипертрофией ЛЖ ( $n=15$ , ГЛЖ+); 2) без гипертрофии ЛЖ ( $n=15$ , ГЛЖ–). LGE обнаружено у 12 из 15 (80%) пациентов с ГЛЖ+, но с различной степенью (в среднем 15%, диапазон 3–48%). В группе пациентов с ГЛЖ– LGE выявлено только у 2 из 15 (13%) пациентов, степень была ограничена (3,6%). Авторы отметили, что степень LGE положительно связана с клиническими маркерами риска ВСС (вероятность 21% с  $\geq 2$  факторами риска и 7% вероятность с  $\leq 1$  фактором риска,  $p=0,02$ ), массой ЛЖ ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ) и отрицательно коррелировала с фракцией выброса ( $r=-0,58$ ;  $p<0,001$ ). Тем самым продемонстрированы большие клинические перспективы использования CMR LGE для оценки степени фиброза, тяжести течения и риска ВСС у пациентов с ГКМП [40].

Важнейшая роль миокардиального фиброза в терминальной стадии сердечной недостаточности из-за ГКМП (что привело к смерти или трансплантации сердца) демонстрируется патогистологическими исследованиями А.М. Varnava и соавт. [41] и М.Ж. Davies и соавт. [42].

Для минимизации риска ВСС у спортсменов необходим спортивный предварительный скрининг, включающий электро- и эхокардиографические исследования. Однако их низкая чувствительность вызывает вопросы о необходимости применения более сложных методов, таких как CMR LGE. Особенно это касается спортсменов с положительной семейной или личной историей обмороков, сомнительными результатами электрокардиографии или эхокардиографии. S.I. Mavrogeni и соавт. считают, что таким лицам в обязательном порядке стоит проводить CMR [43].

F.I. Gambarin и соавт. описали клинический случай РКМП у молодой пациентки, которая попала под вни-

мание клиницистов ввиду внезапной смерти ее 18-летнего брата, спортсмена-любителя. Течение заболевания было бессимптомное и не сопровождалось морфофункциональными нарушениями. В 16 лет у нее было зафиксировано умеренное расширение 2 предсердий на эхокардиографии. В течение следующих 2 лет у нее развилась РКМП, утяжелялась диастолическая сердечная недостаточность и потребовалась трансплантация. Проведенный молекулярно-генетический анализ выявил мутацию (R204H) в гене *TNNI3* [44]. Примечательно, что данная мутация была изначально найдена у пациентов с ГКМП. Таким образом, мутация R204H может приводить как к ГКМП, так и к РКМП.

J. Mogensen и соавт. выявили 6 миссенс-мутаций (L144Q, R145W, A171T, K178E, D190G, R192H) в гене тропонина I (*TNNI3*) у пациентов с РКМП [45].

В исследовании F. Yumoto и соавт. показано, что мутации тропонина I при РКМП повышают чувствительность сердечных миофиламентов к ионам кальция. Эта патогенетическая особенность впервые была обнаружена для ГКМП и после этого исследования может считаться общей для ГКМП и РКМП [46].

J.P. Kaski и соавт. изучали мутации в генах, кодирующих саркомерные белки у детей с идиопатической РКМП. Из 12 обследованных детей с установленной РКМП мутации в гене тропонина I были обнаружены у 2 [47].

M.P. Pantou и соавт. (2019) сообщили о новой мутации в гене *TNNI3* (D196H) у пациентки с РКМП. Примечательно, что данная мутация наследуется по рецессивному типу, тогда как до этого считалось, что РКМП наследуется только аутосомно-доминантным способом. В результате чего мутация D196H стала впервые зарегистрированной для этой комбинации гена и заболевания [48].

До 2009 г. была найдена только 1 мутация тропонина I (A2V), которая вызывала ДКМП по аутосомно-рецессивному типу [49]. Затем S. Carballo и соавт. (2009) обнаружили 2 новые миссенс-мутации тропонина I (K36Q, N185K), вызывающие тяжелую и раннюю семейную ДКМП (по аутосомно-доминантному типу) [50]. В 2010 г. японские исследователи С. Murakami и соавт. сообщили о новой мутации P16T у пациентов с ДКМП [51].

На рис. 2 представлены все обнаруженные мутации тропонина I, ассоциированные с ГКМП, ДКМП и РКМП.

## МУТАЦИИ СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА С, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ, ДИЛАТАЦИОННОЙ И РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Тропонин С (ТnC) относится к суперсемейству EF-hand кальций-связывающих белков и является важным компонентом регуляторного комплекса тонких филаментов. Он состоит из двух расположенных на N- и C-концах молекулы глобулярных долей, которые посередине связаны  $\alpha$ -спиралью. Каждая глобулярная доля содержит 2 кальций-связывающих участка, следовательно, на 1 молекулу приходится 4 кальций-связывающих сайта [52].

Впервые в 2004 г. J. Mogensen и соавт. сообщили, что мутация в гене сердечного тропонина С (*G159D*) приводит к развитию ДКМП. При этом она характеризуется тяжелым течением и 100% пенетрантностью [53].

С.С. Lim и соавт. (2008) обнаружили еще 2 мутации тропонина С (*E59D*, *D75Y*), обуславливающие развитие ДКМП. Эти мутации показали сниженную чувствительность миофиламентов к кальцию. Мутация *D75Y* нарушает

молекулярные движения, важные для связывания ионов кальция и сократимости кардиомиоцитов, что определяет ее злокачественность, тогда как функциональный дефект, вызванный *E59D*, является доброкачественным [54].

J.R. Pinto и соавт. обнаружили еще 3 новые мутации тропонина С (*Y5H*, *M103I*, *I148V*), приводящие к формированию ДКМП. Функциональные исследования показали, что при мутациях *Y5H* и *M103I* снижается чувствительность миофиламентов к ионам кальция, что приводит к падению сократительной способности [55].

По сравнению с тропонинами Т и I количество обнаруженных мутаций в гене тропонина С, ответственных за формирование кардиомиопатий, гораздо меньше. На сегодняшний день в общей сложности выявлено по 6 мутаций тропонина С для ГКМП и ДКМП и 1 недавно обнаруженная мутация, характерная для РКМП. При мутациях тропонина С, ассоциированных с ГКМП, чувствительность контрактильного аппарата кардиомиоцита к ионам кальция значительно увеличивается, тогда как при мутациях тропонина С, вызывающих ДКМП наблюдается тенденция к десенситизации [56, 57].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.)** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия  
E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

**Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.)** – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

## ЛИТЕРАТУРА

- Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. Vol. 93, N 5. P. 841–842. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.841.
- Seidman C.E., Seidman J.G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history // *Circ. Res.* 2011. Vol. 108, N 6. P. 743–750. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834.
- Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331, N 23. P. 1564–1575. doi: 10.1056/NEJM199412083312307.
- Rivenes S.M., Kearney D.L., Smith E.O., Towbin J.A. et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 8. P. 876–882. URL: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876>.
- Hamilton R.M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009. Vol. 32, suppl. 2. S44–S51. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02384.x.
- Geisterfer-Lowrance A.A., Kass S., Tanigawa G., Vosberg H.P. et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation // *Cell*. 1990. Vol. 62, N 5. P. 999–1006. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-I).
- Kobayashi T., Solaro R.J. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility // *Annu. Rev. Physiol.* 2005. Vol. 67. P. 39–67. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.114025.
- Franklin A.J., Baxley T., Kobayashi T., Chalovich J.M. The C-terminus of troponin T is essential for maintaining the inactive state of regulated actin // *Biophys. J.* 2012. Vol. 102, N 11. P. 2536–2544. doi: 10.1016/j.bpj.2012.04.037.
- Thierfelder L., Watkins H., MacRae C., Lamas R. et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere // *Cell*. 1994. Vol. 77, N 5. P. 701–712. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90054-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90054-X)
- Pasquale F., Syrris P., Kaski J.P., Mogensen J. et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012. Vol. 5, N 1. P. 10–17. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959973.
- Oberst L., Zhao G., Park J.T., Brugada R. et al. Dominant-negative effect of a mutant cardiac troponin T on cardiac structure and function in transgenic mice // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, N 8. P. 1498–1505. doi: 10.1172/JCI4088.

12. Tsybouleva N., Zhang L., Chen S., Patel R. et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 10. P. 1284–1291. doi: 10.1161/01.CIR.0000121426.43044.2B.
13. Lim D.S., Lutucuta S., Bachireddy P., Youker K. et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 6. P. 789–791. doi: 10.1161/01.CIR.103.6.789.
14. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy // *Circ. Res.* 2017. Vol. 121, N 7. P. 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
15. Marian A.J., Senthil V., Chen S.N., Lombardi R. Antifibrotic effects of antioxidant N-acetylcysteine in a mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy mutation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47, N 4. P. 827–834. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.041.
16. Ripoll-Vera T., Gamez J.M., Govea N., Gomez Y. et al. Clinical and prognostic profiles of cardiomyopathies caused by mutations in the troponin T gene // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.)*. 2016. Vol. 69, N 2. P. 149–158. doi: 10.1016/j.rec.2015.06.025.
17. Ferrantini C., Coppini R., Pioner J.M., Gentile F. et al. Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy is mutation rather than disease specific: a comparison of the cardiac troponin T E163R and R92Q mouse models // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, N 7. pii: e005407. doi: 10.1161/JAHA.116.005407.
18. Coppini R., Ferrantini C., Poggesi C., Mugelli A. et al. Molecular targets and novel pharmacological options to prevent myocardial hypertrophic remodeling // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2016. Vol. 17, N 3. P. 189–196. doi: 10.1714/2190.23660.
19. Coppini R., Mazzoni L., Ferrantini C., Gentile F. et al. Ranolazine prevents phenotype development in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy // *Circ. Heart Fail.* 2017. Vol. 10, N 3. pii: e003565. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003565.
20. Smith G.L., Eisner D.A. Calcium buffering in the heart in health and disease // *Circulation*. 2019. Vol. 139, N 20. P. 2358–2371. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039329.
21. Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R., Solomon S. et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343, N 23. P. 1688–1696. doi: 10.1056/NEJM200012073432304.
22. Willott R.H., Gomes A.V., Chang A.N., Parvatiyar M.S. et al. Mutations in troponin that cause HCM, DCM AND RCM: what can we learn about thin filament function? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010. Vol. 48, N 5. P. 882–892. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.031.
23. Yamamoto K., Ikeda U., Furuhashi K., Irokawa M. et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 25, N 7. P. 1634–1640. doi: 10.1016/0735-1097(95)00049-A.
24. Ito K., Date T., Ikegami M., Hongo K. et al. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 6. Article ID e65817. doi: 10.1371/journal.pone.0065817.
25. Ito K., Hongo K., Date T., Ikegami M. et al. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 228. P. 821–827. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.176.
26. Katrukha I.A., Kogan A. E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V. et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T // *Clin. Chem.* 2017. Vol. 63, N 6. P. 1094–1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635.
27. Peddy S.B., Vricella L.A., Crosson J.E., Oswald G.L. et al. Infantile restrictive cardiomyopathy resulting from a mutation in the cardiac troponin T gene // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, N 5. P. 1830–1833. doi: 10.1542/peds.2005-2301.
28. Pinto J.R., Parvatiyar M.S., Jones M.A., Liang J. et al. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca<sup>2+</sup> sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 4. P. 2156–2166. doi: 10.1074/jbc.M707066200.
29. Pinto J.R., Yang S.W., Hitz M.P., Parvatiyar M.S. et al. Fetal cardiac troponin isoforms rescue the increased Ca<sup>2+</sup> sensitivity produced by a novel double deletion in cardiac troponin T linked to restrictive cardiomyopathy: a clinical, genetic, and functional approach // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 23. P. 20 901–20 912. doi: 10.1074/jbc.M111.234336.
30. Solaro R.J., Rosevear P., Kobayashi T. The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 369, N 1. P. 82–87. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.114.
31. Kimura A., Harada H., Park J.E., Nishi H. et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16, N 4. P. 379–382. doi: 10.1038/ng0897-379.
32. Kokado H., Shimizu M., Yoshio H., Ino H. et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 6. P. 663–669. doi: 10.1161/01.CIR.102.6.663.
33. Wen Y., Pinto J.R., Gomes A.V., Xu Y. et al. Functional consequences of the human cardiac troponin I hypertrophic cardiomyopathy mutation R145G in transgenic mice // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 29. P. 20 484–20 494. doi: 10.1074/jbc.M801661200.
34. Mogensen J., Murphy R.T., Kubo T., Bahl A. et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, N 12. P. 2315–2325. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.088.
35. Ющенко М.В., Шляхто Е.В., Новик Г.А., Костарева А.А., Гудкова А.Я. Особенности течения кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена тропонина I // *Артериал. гипертензия*. 2009. Т. 16, № 6. С. 648–651.
36. Doolan A., Tebo M., Ingles J., Nguyen L. et al. Cardiac troponin I mutations in Australian families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical, genetic and functional consequences // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005. Vol. 38, N 2. P. 387–393. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.12.006.
37. Kawai H., Morimoto S., Takakuwa Y., Ueda A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy accompanied by spinocerebellar atrophy with a novel mutation in troponin I gene // *Int. Heart J.* 2016. Vol. 57, N 4. P. 507–510. doi: 10.1536/ihj.15-444.
38. Flacke S.J., Fischer S.E., Lorenz C.H. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction // *Radiology*. 2001. Vol. 218, N 3. P. 703–710. doi: 10.1148/radiology.218.3.r01fe18703.
39. Moon J.C., Reed E., Sheppard M.N., Elkington A.G. et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43, N 12. P. 2260–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.035.
40. Moon J.C., Mogensen J., Elliott P.M., Smith G.C. et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I // *Heart*. 2005. Vol. 91, N 8. P. 1036–1040. doi: 10.1136/hrt.2004.041384.
41. Varnava A.M., Elliott P.M., Sharma S., McKenna W.J. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease // *Heart*. 2000. Vol. 84, N 5. P. 476–482. doi: 10.1136/heart.84.5.476.
42. Davies M.J., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy – pathology and pathogenesis // *Histopathology*. 1995. Vol. 26, N 6. P. 493–500. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00267.x>.
43. Mavrogeni S.I., Tsarouhas K., Spandidos D.A., Kanaka-Gantenbein C. et al. Sudden cardiac death in football players: towards a new pre-participation algorithm // *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 17, N 2. P. 1143–1148. doi: 10.3892/etm.2018.7041.
44. Gambarin F.I., Tagliani M., Arbustini E. Pure restrictive cardiomyopathy associated with cardiac troponin I gene mutation: mismatch between the lack of hypertrophy and the presence of disarray // *Heart*. 2008. Vol. 94, N 10. P. 1257. doi: 10.1136/hrt.2008.154203.
45. Mogensen J., Kubo T., Duque M., Uribe W. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111, N 2. P. 209–216. doi: 10.1172/JCI200316336.

46. Yumoto F., Lu Q.W., Morimoto S., Tanaka H. et al. Drastic Ca<sup>2+</sup> sensitization of myofilament associated with a small structural change in troponin I in inherited restrictive cardiomyopathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 338, N 3. P. 1519–1526. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.116.

47. Kaski J.P., Syrris P., Burch M., Tome-Esteban M.T. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes // *Heart.* 2008. Vol. 94, N 11. P. 1478–1484. doi: 10.1136/hrt.2007.134684.

48. Pantou M.P., Gourzi P., Gkouziouta A., Armenis I. et al. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3) // *BMC Med. Genet.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 61. doi: 10.1186/s12881-019-0793-z.

49. Murphy R.T., Mogensen J., Shaw A., Kubo T. et al. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy // *Lancet.* 2004. Vol. 363, N 9406. P. 371–372. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15468-8.

50. Carballo S., Robinson P., Otway R., Fatkin D. et al. Identification and functional characterization of cardiac troponin I as a novel disease gene in autosomal dominant dilated cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105, N 4. P. 375–382. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196055.

51. Murakami C., Nakamura S., Kobayashi M., Maeda K. et al. Analysis of the sarcomere protein gene mutation on cardiomyopathy – mutations in the cardiac troponin I gene // *Leg. Med. (Tokyo).* 2010. Vol. 12, N 6. P. 280–283. doi: 10.1016/j.legalmed.2010.07.002.

52. Takeda S., Yamashita A., Maeda K., Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form // *Nature.* 2003. Vol. 424, N 6944. P. 35–41. doi: 10.1038/nature01780.

53. Mogensen J., Murphy R.T., Shaw T., Bahl A. et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, N 10. P. 2033–2040. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.027.

54. Lim C.C., Yang H., Yang M., Wang C.K. et al. A novel mutant cardiac troponin C disrupts molecular motions critical for calcium binding affinity and cardiomyocyte contractility // *Biophys. J.* 2008. Vol. 94, N 9. P. 3577–3589. doi: 10.1529/biophysj.107.112896.

55. Pinto J.R., Siegfried J.D., Parvatiyar M.S., Li D. et al. Functional characterization of TNNC1 rare variants identified in dilated cardiomyopathy // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 39. P. 34 404–30 412. doi: 10.1074/jbc.M111.267211.

56. Kalyva A., Parthenakis F., Marketou M.E., Kontarakis J.E. et al. Biochemical characterisation of Troponin C mutations causing hypertrophic and dilated cardiomyopathies // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2014. Vol. 35, N 2. P. 161–178. doi: 10.1007/s10974-014-9382-0.

57. Ploski R., Rydzanicz M., Ksiaczek T.M., Franaszczuk M. et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy // *Am. J. Med. Genet. A.* 2016. Vol. 170, N 12. P. 3241–3248. doi: 10.1002/ajmg.a.37860.

## REFERENCES

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93 (5): 841–2. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.841.

2. Seidman C.E., Seidman J.G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res.* 2011; 108 (6): 743–50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834.

3. Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994; 331 (23): 1564–75. doi: 10.1056/NEJM199412083312307.

4. Rivenes S.M., Kearney D.L., Smith E.O., Towbin J.A., et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 2000; 102 (8): 876–82. URL: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876>.

5. Hamilton R.M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32 (suppl 2): S44–51. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02384.x.

6. Geisterfer-Lowrance A.A., Kass S., Tanigawa G., Vosberg H.P., et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990; 62 (5): 999–1006. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-l](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-l).

7. Kobayashi T., Solaro R.J. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility. *Annu Rev Physiol.* 2005; 67: 39–67. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.114025.

8. Franklin A.J., Baxley T., Kobayashi T., Chalovich J.M. The C-terminus of troponin T is essential for maintaining the inactive state of regulated actin. *Biophys J.* 2012; 102 (11): 2536–44. doi: 10.1016/j.bpj.2012.04.037.

9. Thierfelder L., Watkins H., MacRae C., Lamas R., et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell.* 1994; 77 (5): 701–12. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90054-x)

10. Pasquale F., Syrris P., Kaski J.P., Mogensen J., et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5 (1): 10–7. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959973.

11. Oberst L., Zhao G., Park J.T., Brugada R., et al. Dominant-negative effect of a mutant cardiac troponin T on cardiac structure and function in transgenic mice. *J Clin Invest.* 1998; 102 (8): 1498–505. doi: 10.1172/JCI4088.

12. Tsybouleva N., Zhang L., Chen S., Patel R., et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 109 (10): 1284–91. doi: 10.1161/01.CIR.0000121426.43044.2B.

13. Lim D.S., Lutucuta S., Bachireddy P., Youker K., et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 103 (6): 789–91. doi: 10.1161/01.CIR.103.6.789.

14. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017; 121 (7): 749–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

15. Marian A.J., Senthil V., Chen S.N., Lombardi R. Antifibrotic effects of antioxidant N-acetylcysteine in a mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (4): 827–34. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.041.

16. Ripoll-Vera T., Gamez J.M., Govea N., Gomez Y., et al. Clinical and prognostic profiles of cardiomyopathies caused by mutations in the troponin T gene. *Rev Esp Cardiol (Engl ed).* 2016; 69 (2): 149–58. doi: 10.1016/j.rec.2015.06.025.

17. Ferrantini C., Coppini R., Pioner J.M., Gentile F., et al. Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy is mutation rather than disease specific: a comparison of the cardiac troponin T E163R and R92Q mouse models. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (7). pii: e005407. doi: 10.1161/JAHA.116.005407.

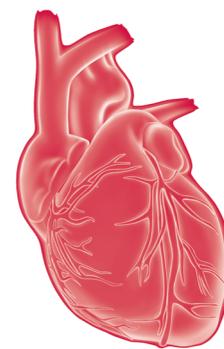
18. Coppini R., Ferrantini C., Poggesi C., Mugelli A., et al. Molecular targets and novel pharmacological options to prevent myocardial hypertrophic remodeling. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016; 17 (3): 189–96. doi: 10.1714/2190.23660.

19. Coppini R., Mazzoni L., Ferrantini C., Gentile F., et al. Ranolazine prevents phenotype development in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017; 10 (3). pii: e003565. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003565.

20. Smith G.L., Eisner D.A. Calcium buffering in the heart in health and disease. *Circulation.* 2019; 139 (20): 2358–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039329.

21. Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R., Solomon S., et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 343 (23): 1688–96. doi: 10.1056/NEJM200012073432304.

22. Willott R.H., Gomes A.V., Chang A.N., Parvatiyar M.S., et al. Mutations in troponin that cause HCM, DCM AND RCM: what can we learn about thin filament function? *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48 (5): 882–92. doi: 10.1016/j.jmcc.2009.10.031.
23. Yamamoto K., Ikeda U., Furuhashi K., Irokawa M., et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25 (7): 1634–40. doi: 10.1016/0735-1097(95)00049-A.
24. Ito K., Date T., Ikegami M., Hongo K., et al. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e65817. doi: 10.1371/journal.pone.0065817.
25. Ito K., Hongo K., Date T., Ikegami M., et al. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 821–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.176.
26. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V., et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017; 63 (6): 1094–100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635.
27. Peddy S.B., Vricella L.A., Crosson J.E., Oswald G.L., et al. Infantile restrictive cardiomyopathy resulting from a mutation in the cardiac troponin T gene. *Pediatrics.* 2006; 117 (5): 1830–3. doi: 10.1542/peds.2005-2301.
28. Pinto J.R., Parvatiyar M.S., Jones M.A., Liang J., et al. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca<sup>2+</sup> sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. *J Biol Chem.* 2008; 283 (4): 2156–66. doi: 10.1074/jbc.M707066200.
29. Pinto J.R., Yang S.W., Hitz M.P., Parvatiyar M.S., et al. Fetal cardiac troponin isoforms rescue the increased Ca<sup>2+</sup> sensitivity produced by a novel double deletion in cardiac troponin T linked to restrictive cardiomyopathy: a clinical, genetic, and functional approach. *J Biol Chem.* 2011; 286 (23): 20 901–12. doi: 10.1074/jbc.M111.234336.
30. Solaro R.J., Rosevear P., Kobayashi T. The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 369 (1): 82–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.114.
31. Kimura A., Harada H., Park J.E., Nishi H., et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 1997; 16 (4): 379–82. doi: 10.1038/ng0897-379.
32. Kokado H., Shimizu M., Yoshio H., Ino H., et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene. *Circulation.* 2000; 102 (6): 663–9. doi: 10.1161/01.CIR.102.6.663.
33. Wen Y., Pinto J.R., Gomes A.V., Xu Y., et al. Functional consequences of the human cardiac troponin I hypertrophic cardiomyopathy mutation R145G in transgenic mice. *J Biol Chem.* 2008; 283 (29): 20 484–94. doi: 10.1074/jbc.M801661200.
34. Mogensen J., Murphy R.T., Kubo T., Bahl A., et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (12): 2315–25. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.088.
35. Yuschenko M.V., Shlyakhto E.V., Novik G.A., Kostareva A.A., et al. Features of the course of cardiomyopathies caused by mutations of the troponin I gene. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2009; 16 (6): 648–51. (in Russian)
36. Doolan A., Tebo M., Ingles J., Nguyen L., et al. Cardiac troponin I mutations in Australian families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical, genetic and functional consequences. *J Mol Cell Cardiol.* 2005; 38 (2): 387–93. doi: 10.1016/j.jmcc.2004.12.006.
37. Kawai H., Morimoto S., Takakuwa Y., Ueda A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy accompanied by spinocerebellar atrophy with a novel mutation in troponin I gene. *Int Heart J.* 2016; 57 (4): 507–10. doi: 10.1536/ihj.15-444.
38. Flacke S.J., Fischer S.E., Lorenz C.H. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology.* 2001; 218 (3): 703–10. doi: 10.1148/radiology.218.3.r01fe18703.
39. Moon J.C., Reed E., Sheppard M.N., Elkington A.G., et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12): 2260–4. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.035.
40. Moon J.C., Mogensen J., Elliott P.M., Smith G.C., et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *Heart.* 2005; 91 (8): 1036–40. doi: 10.1136/hrt.2004.041384.
41. Varnava A.M., Elliott P.M., Sharma S., McKenna W.J., et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart.* 2000; 84 (5): 476–82. doi: 10.1136/heart.84.5.476.
42. Davies M.J., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy – pathology and pathogenesis. *Histopathology.* 1995; 26 (6): 493–500. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00267.x>.
43. Mavrogeni S.I., Tsarouhas K., Spandidos D.A., Kanakantzenbein C., et al. Sudden cardiac death in football players: towards a new pre-participation algorithm. *Exp Ther Med.* 2019; 17 (2): 1143–48. doi: 10.3892/etm.2018.7041.
44. Gambarin F.I., Tagliani M., Arbustini E. Pure restrictive cardiomyopathy associated with cardiac troponin I gene mutation: mismatch between the lack of hypertrophy and the presence of disarray. *Heart.* 2008; 94 (10): 1257. doi: 10.1136/hrt.2008.154203.
45. Mogensen J., Kubo T., Duque M., Uribe W., et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest.* 2003; 111 (2): 209–16. doi: 10.1172/JCI200316336.
46. Yumoto F., Lu Q.W., Morimoto S., Tanaka H., et al. Drastic Ca<sup>2+</sup> sensitization of myofilament associated with a small structural change in troponin I in inherited restrictive cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 338 (3): 1519–26. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.116.
47. Kaski J.P., Syrris P., Burch M., Tome-Esteban M.T., et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart.* 2008; 94 (11): 1478–84. doi: 10.1136/hrt.2007.134684.
48. Pantou M.P., Gourzi P., Gkouziouta A., Armenis I., et al. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3). *BMC Med Genet.* 2019; 20 (1): 61. doi: 10.1186/s12881-019-0793-z.
49. Murphy R.T., Mogensen J., Shaw A., Kubo T., et al. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2004; 363 (9406): 371–2. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15468-8.
50. Carballo S., Robinson P., Otway R., Fatkin D., et al. Identification and functional characterization of cardiac troponin I as a novel disease gene in autosomal dominant dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2009; 105 (4): 375–82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196055.
51. Murakami C., Nakamura S., Kobayashi M., Maeda K., et al. Analysis of the sarcomere protein gene mutation on cardiomyopathy – mutations in the cardiac troponin I gene. *Leg Med (Tokyo).* 2010; 12 (6): 280–3. doi: 10.1016/j.legalmed.2010.07.002.
52. Takeda S., Yamashita A., Maeda K., Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature.* 2003; 424 (6944): 35–41. doi: 10.1038/nature01780.
53. Mogensen J., Murphy R.T., Shaw T., Bahl A., et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (10): 2033–40. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.027.
54. Lim C.C., Yang H., Yang M., Wang C.K., et al. A novel mutant cardiac troponin C disrupts molecular motions critical for calcium binding affinity and cardiomyocyte contractility. *Biophys J.* 2008; 94 (9): 3577–89. doi: 10.1529/biophysj.107.112896.
55. Pinto J.R., Siegfried J.D., Parvatiyar M.S., Li D., et al. Functional characterization of TNNC1 rare variants identified in dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem.* 2011; 286 (39): 34 404–12. doi: 10.1074/jbc.M111.267211.
56. Kalyva A., Parthenakis F., Marketou M.E., Kontarakis J.E., et al. Biochemical characterisation of Troponin C mutations causing hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *J Muscle Res Cell Motil.* 2014; 35 (2): 161–78. doi: 10.1007/s10974-014-9382-0.
57. Ploski R., Rydzanicz M., Ksiazczyk T.M., Franaszczyk M., et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A.* 2016; 170 (12): 3241–8. doi: 10.1002/ajmg.a.37860.



# Терапия артериальной гипертензии у пожилых и пациентов с синдромом старческой астении

Лузина А.В.<sup>1</sup>,  
Неудахина В.О.<sup>2</sup>,  
Шахгильдян Л.Д.<sup>2</sup>,  
Дудинская Е.Н.<sup>1</sup>,  
Котовская Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Множество данных свидетельствует в пользу постоянного контроля артериального давления для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения в целом. Однако данных по лечению артериальной гипертензии у пожилых и подгрупп пациентов с синдромом старческой астении значительно меньше. В данной статье приведен обзор результатов крупных клинических исследований и последних клинических рекомендаций Европейского общества гипертензии по вопросу терапии и ведения пациентов пожилого возраста и с синдромом старческой астении.

**Для цитирования:** Лузина А.В., Неудахина В.О., Шахгильдян Л.Д., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В. Терапия артериальной гипертензии у пожилых и пациентов с синдромом старческой астении // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 18–25. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13002

Статья поступила в редакцию 12.08.2019. Принята в печать 27.09.2019.

## Ключевые слова:

артериальная гипертензия, пожилые, «хрупкие», синдром старческой астении, ортостатическая гипотензия, сердечно-сосудистые заболевания

## Therapy of arterial hypertension in the elderly and patients with senile asthenia syndrome

Luzina A.V.<sup>1</sup>, Neudakhina V.O.<sup>2</sup>,  
Shakhgildyan L.D.<sup>2</sup>, Dudinskaya E.N.<sup>1</sup>,  
Kotovskaya Yu.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

There is a lot of evidence supporting regular monitoring of blood pressure across general population for cardiovascular disease risk reduction. However, there are not so many data on treatment of arterial hypertension in the elderly and subgroups of patients with senile asthenia syndrome. In this article summary of large clinical studies results and the latest clinical practice guidelines of the European Society of Hypertension on issues relating to treatment and management of elderly patients with senile asthenia syndrome is represented.

**For citation:** Luzina A.V., Neudakhina V.O., Shakhgildyan L.D., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V. Therapy of arterial hypertension in the elderly and patients with senile asthenia syndrome. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 18–25. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13002 (in Russian)

Received 12.08.2019. Accepted for publication 27.09.2019.

## Keywords:

arterial hypertension, elderly, frailty, senile asthenia syndrome, orthostatic hypotension, cardiovascular diseases

**А**ртериальная гипертензия (АГ) является ведущей причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последние десятилетия было проведено достаточно много крупных исследований по определению оптимальных стратегий ведения пожилых пациентов. Тем не менее остаются противоречия в отношении лечения пациентов старше 80 лет и «хрупких» пациентов.

«Хрупкость» (в англоязычной литературе frailty), или синдром старческой астении (ССА), – это ассоциированный с возрастом синдром, обуславливающий потребность пожилых пациентов в уходе и включающий, по

определению L.P. Fried и соавт. [1], 5 позиций: потерю массы тела (саркопения), снижение силы кисти, доказанное динамометрически, выраженную слабость и повышенную утомляемость, снижение скорости передвижения, значительное уменьшение физической активности. По данным этих же авторов, о ССА речь идет при наличии  $\geq 3$  симптомов, в случае присутствия 1–2 говорят о старческой преастении. Пожилые, не имеющие ни одного перечисленного симптома, относятся к категории «крепких».

Взаимосвязь жесткого контроля артериального давления (АД) с падениями или когнитивными нарушениями все еще остается предметом озабоченности и споров.

В конечном счете стратегия ведения пациентов пожилого возраста с АГ должна учитывать функциональное и когнитивное состояние человека, а также вероятность неблагоприятных последствий от терапии, которые могут отрицательно сказаться на качестве жизни.

АГ считается самым распространенным заболеванием среди населения в целом. В мировой популяции распространенность АГ составляет 26,4%, ожидается, что к 2025 г. она охватит до  $\frac{1}{3}$  населения [2]. Пожилые люди составляют особую группу пациентов с АГ из-за процессов, связанных со старением. В соответствии с данными Фрамингемского исследования, 58,9% людей  $\geq 65$  лет и 70% людей  $\geq 80$  лет страдают АГ [3]. У пожилых людей систолическое артериальное давление (САД) является более значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем диастолическое (ДАД). Высокие показатели САД приводят к гипертрофии левого желудочка, поскольку снижение эластичности крупных кровеносных сосудов, особенно аорты, создает дополнительную нагрузку на сердце [4]. Процесс старения включает изменения, способствующие развитию АГ. Помимо снижения эластичности кровеносных сосудов, они включают повышенное содержание коллагена во внеклеточном матриксе, уменьшение количества эластических волокон, увеличение толщины стенок сосудов и уменьшение просвета сосудов. У пожилых меньшее количество эластических волокон в стенке сосуда способствует повышению САД. Стойкое повышение АД приводит к необратимым сосудистым изменениям и увеличивает риск ССО [5]. Независимо от возраста целевые значения АД должны быть  $<140/90$  мм рт.ст. [6]. У пожилых пациентов антигипертензивное лечение следует назначать с большей осторожностью из-за атеросклеротических поражений, которые приводят к ишемии миокарда и цереброваскулярным заболеваниям. Чрезмерно быстрое снижение АД может привести к снижению перфузии жизненно важных органов и даже усилить ишемические поражения [7].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Учитывая физиологические изменения, связанные со старением и множеством сопутствующих заболеваний, лечение АГ у пожилых для врачей представляет определенные трудности. Возраст может влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов и приверженность к лечению у самих пациентов [8]. Процессы, происходящие в артериях с возрастом, способствуют повышению их жесткости и накоплению кальция, что приводит к количественным и качественным изменениям в сосудистой стенке: снижению эластичности сосудов, нарушению функции синусового узла и снижению частоты сердечных сокращений. Все это приводит к повышению САД, снижению фракции выброса левого желудочка и реакции на ортостатические изменения, наблюдаемые у пожилых пациентов. Существует риск изолированной систолической гипертензии или диастолической сердечной недостаточ-

ности (СН) [9, 10]. Старение также значительно влияет на центральную нервную систему. Церебральная перфузия снижается на 15–20% у пожилых людей. Количество нейронов в сером веществе, мозжечке и гиппокампе тоже уменьшается. Как следствие, у пожилых людей чаще происходят нарушения памяти и другие когнитивные изменения, что ограничивает их активность в повседневной жизни, снижает качество жизни, требует повышенного контроля со стороны родственников за приверженностью к лекарственной терапии. Старение организма отражается и в изменениях, происходящих в почках. От 40 до 90 лет фильтрационная способность почек может снизиться до 50% [11]. Возрастные системные изменения в основном связаны с уменьшением мышечной массы, снижением минеральной плотности кости, что вызывает повышенный риск остеопороза. На соблюдение приема лекарственной терапии негативно влияют нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния у пациентов [12]. Процессы старения оказывают существенное влияние на ход лечения. Это включает изменения в фармакокинетике, в том числе абсорбцию (снижение активного транспорта снижает биодоступность лекарств), распределение (увеличение периода полувыведения жирорастворимых лекарств, повышение концентрации водорастворимых лекарств в сыворотке крови), метаболизм (медленный окислительный метаболизм приводит к более высоким концентрациям некоторых лекарств) и элиминации лекарственных препаратов, которая снижается из-за более низкой перфузии почек и печени [13].

Первым масштабным исследованием по ведению пожилых пациентов с АГ было Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Его основная цель – изучить влияние антигипертензивной терапии (АГТ) на риск развития инсульта у пациентов с АГ старше 80 лет [14, 15]. Было показано, что АГТ индапамидом ретард (около 73% больных получали его в комбинации с периндоприлом) в сравнении с плацебо достоверно снижает риск развития смерти от всех причин на 21% у лиц  $\geq 80$  лет [16]. Отмечено снижение риска развития инсультов, смерти от сердечно-сосудистых причин, всех ССО и СН. Длительность исследования составила 1,8 года (оно было закончено досрочно из-за явных положительных эффектов индапамида ретард на прогноз).

Несмотря на эти данные, четкого консенсуса в отношении ведения «хрупких» пациентов не было, так как в исследовании принимали участие относительно здоровые пожилые пациенты без большого количества сопутствующих заболеваний, а также в него не включали пациентов с тяжелой хронической СН и деменцией [17].

Позднее были проведены исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) и Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized very aged ( $\geq 80$  years) population (PARTAGE). Исследование SPRINT (возраст испытуемых  $\geq 75$  лет) [18] показало, что среди «крепких» пожилых  $\geq 75$  лет снижение уровня САД  $<120$  мм рт.ст. в сравнении с систолическим уровнем АД  $<140$  мм рт.ст. приводило к значительно более низким

показателям смертельных и нефатальных основных сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины. В отличие от этого, исследование PARTAGE (проводилось в домах престарелых; средний возраст испытуемых –  $88 \pm 5$  лет) [19, 20] показало, что повышенный уровень АД напрямую не связан с более высоким риском смертности или сердечно-сосудистыми событиями у жителей домов престарелых.

Таким образом, некоторые вопросы в лечении АГ у пожилых все еще остаются открытыми. В первую очередь это касается порога АД, при котором нужно начинать лечение, целевого уровня АД и, конечно, особого подхода в лечении пациентов с ССА.

## ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В 2018 г. Европейское общество гипертензии/Европейское общество кардиологии (ЕОГ/ЕОК) выпустило обновленные Рекомендации по лечению АГ, согласно которым АГТ у пожилых лиц ( $>65$ , но  $\leq 80$  лет) может быть начата при уровне САД 140–159 мм рт.ст. при хорошей переносимости лечения [21]. Это обосновано тем, что в большинстве клинических исследований, продемонстрировавших протективный эффект лекарственной АГТ на сердечно-сосудистые исходы при АГ I степени, были хорошо представлены пожилые пациенты. Например, недавно опубликованное исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) продемонстрировало положительные эффекты снижения АД на сердечно-сосудистые исходы у пациентов (средний возраст – 66 лет) с АГ I степени (САД  $>143$  мм рт.ст., среднее – 154 мм рт.ст.), из них лишь 22% ранее получали лечение [22].

При уровне САД  $\geq 160$  мм рт.ст. медикаментозная АГТ показана всем «крепким» пациентам (уровень доказательности IA). К тому же возраст пациентов не должен становиться причиной отмены терапии. Это было подтверждено анализом, проведенным в подгруппе пожилых больных, принимавших участие в вышеупомянутом исследовании HYVET, свидетельствующем о том, что среди пациентов  $\geq 80$  лет наиболее значимое снижение сердечно-сосудистых рисков (ССР) наблюдалось в группе продолжавших терапию по сравнению с теми, кто прекратил лечение [23].

## ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Эксперты ЕОГ/ЕОК в Рекомендациях 2018 г. заявили, что значение САД  $<150$  мм рт.ст., считавшееся целевым для пожилых пациентов в прошлых рекомендациях от 2013 г., слишком консервативно. И в связи с анализом данных более поздних рандомизированных клинических исследований (РКИ) рекомендуются более низкие показатели для данной категории пациентов.

В Японии было проведено рандомизированное открытое слепое исследование Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension (VALISH), целью которого стала

оценка влияния интенсивного и умеренного контроля АД у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертонией [24]. Участников распределили на 2 группы: строгий контроль АД (САД  $<140$  мм рт.ст.) и умеренный контроль АД (САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и  $<150$  мм рт.ст.). Через 3 года исследование показало, что достижение целевого САД в группе строгого контроля АД было безопасно, но не имело положительного эффекта. Однако в процессе последующего нерандомизированного анализа данных VALISH пациенты были разделены на 3 группы, на основании достигнутого АД в конце 3-летнего периода исследования. 1-я группа: с САД  $<130$  мм рт.ст., 2-я – с САД 130– $<145$  мм рт.ст. и 3-я – с САД  $\geq 145$  мм рт.ст. [25]. Было показано, что САД в диапазоне от 130 до 144 мм рт.ст. у пожилых людей ассоциировано с минимальными неблагоприятными исходами и снижением частоты ССЗ и уровня общей смертности.

В исследовании SPRINT предприняли попытку оценить адекватные целевые значения АД с риском развития ССО без сахарного диабета (СД) или инсульта в анамнезе. В этом исследовании участвовали пациенты с АГ (САД  $\geq 130$  мм рт.ст.) в возрасте  $\geq 50$  лет без СД или инсультов в анамнезе, но с повышенным риском ССО. Случайным образом они были распределены в группу стандартного лечения (целевой уровень САД  $<140$  мм рт.ст.) и группу интенсивного лечения (целевой уровень САД  $<120$  мм рт.ст.). В терапии применяли препараты, относящиеся ко всем основным классам антигипертензивных. В качестве препаратов первого ряда рекомендовались тиазидные диуретики (ТД). Уже через 3 года, при промежуточном анализе, группа интенсивной терапии продемонстрировала превосходство по сравнению с группой стандартного лечения, достаточное, для того чтобы исследование было прекращено на этой стадии. Интенсивное лечение привело к значительному снижению первичной комбинированной конечной точки инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома без ИМ, инсультов, острой декомпенсированной СН и смерти от причин ССО [коэффициент риска (КР) – 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,64 до 0,89,  $p < 0,001$ ], а также значительное снижение общей смертности (КР – 0,73; 95% ДИ от 0,60 до 0,90,  $p = 0,003$ ) [26]. Но использовать результаты данного исследования для установления оптимального уровня АД в полной мере не представляется возможным. Это связано с нестандартным для всех прочих РКИ, составляющих доказательную базу по лечению АГ, методом измерения АД в SPRINT (измерение офисного АД без присутствия медицинского персонала). Такое измерение офисного АД приводит к более низким показателям по сравнению с обычным методом измерения АД вследствие устранения эффекта «белого халата» [27, 28]. Поэтому было выдвинуто предположение, что показатели АД, выявленные в исследовании SPRINT, коррелируют с показателями, полученными при обычном измерении САД, соответствующими значениям 130–140 и 140–150 мм рт.ст. в группах с более и менее интенсивным контролем АД соответственно [21]. Тем не менее результаты SPRINT подвергли переоценке уровни целевых значений АД. К тому же один из выводов этого исследования звучит так: поло-

жительное влияние более интенсивного АГТ может проявляться и у пациентов с менее хорошим функциональным статусом [29], в отличие от HUYET и множества других РКИ, включавших только «крепких» пожилых пациентов.

Исходя из всего вышесказанного экспертами ЕОГ/ЕОК было рекомендовано снизить целевые значения АД у пожилых пациентов, получающих АГТ, до значений <140/80 мм рт.ст., но САД не должно быть <130 мм рт.ст. При этом очень важно контролировать общее состояние пациентов на фоне снижения АД, поскольку риск нежелательных событий, таких как падения, у пожилых больных в реальной жизни выше, чем при участии в РКИ, где за ними ведется тщательное наблюдение.

## **ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

В Рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2018 г. в качестве базовой АГТ сохраняются 5 классов препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),  $\beta$ -адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные – ТД) (уровень доказательности IA). По сравнению с рекомендациями ЕОГ/ЕОК от 2013 г. стартовая монотерапия больше не является выбором в лечении большинства пациентов, в том числе пожилых. В приоритете ступенчатая комбинированная терапия, начинающаяся с двух препаратов. Это аргументируется обоснованными опасениями относительно того, что при назначении одного препарата с постепенным дальнейшим повышением дозы или присоединением второго препарата, большинство пациентов останутся на недостаточно эффективной монотерапии в течение длительного периода времени. К тому же увеличение доз препаратов при монотерапии оказывает незначительный дополнительный антигипертензивный эффект и может увеличивать риск развития побочных эффектов. Поэтому в рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2018 г. повышены класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетке») до IB. Монотерапия допускается у больных низкого риска с АГ I степени (САД <150 мм рт.ст.), у очень пожилых ( $\geq 80$  лет) или у ослабленных пациентов.

С 1994 по 2002 г. было проведено двойное слепое активно контролируемое РКИ The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [30], в котором сравнивали эффект БКК и иАПФ с ТД в отношении профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и ССЗ. В исследовании участвовали свыше 33 тыс. пациентов с АГ старше 55 лет (средний возраст ~67 лет). Результаты показали, что ТД были наиболее эффективны при длительном лечении АГ и профилактике ССЗ. ТД были широко приняты в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда при инициации АГТ у пожилых людей [31]. Позднее выводы ALLHAT были дополнительно проверены в ходе исследования Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH).

Это исследование рандомизировало 11,5 тыс. пациентов с АГ и повышенным сердечно-сосудистым риском. Одни получали терапию комбинацией бенazeприла и амлодипина, другие – комбинацией бенazeприла и гидрохлортиазида. Комбинация бенazeприл + амлодипин показала относительное снижение риска на 19,6% (КР – 0,80; 95% ДИ 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ), демонстрируя, что в профилактике ССЗ комбинация иАПФ и БКК лучше, чем комбинация иАПФ и диуретика.

The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) и Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) продемонстрировали положительный эффект иАПФ в условиях застойной тяжелой СН [32, 33]. А исследование The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) показало положительный эффект иАПФ на сердечно-сосудистые исходы при отсутствии СН [34].

Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) – Alternative Study и исследование CHARM-Preserved продемонстрировали, что БРА хорошо переносятся пациентами, не переносящими иАПФ, и эффективны в снижении риска сердечно-сосудистой смертности и уровня госпитализаций по поводу СН [35].

Исследование, проведенное The British Medical Research Council (MRC) более 25 лет назад, показало, что в снижении частоты ССО ББ не так эффективны, как ТД [36]. ББ можно использовать для контроля АД у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, например с ИБС, СН или аритмией. Также у пациентов с сопутствующей патологией, особенно с ИБС, широко применяются БКК. Их эффективность наравне с ББ была доказана в исследовании The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) [37]. Необходимо помнить о присущих ББ отрицательных инотропных эффектах, которые способны усугубить брадикардию и брадиаритмии, в связи с чем следует проводить более тщательный мониторинг такой терапии у пожилых пациентов.

По рекомендациям ЕОГ/ЕОК преимущество отдается комбинациям блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) – иАПФ или БРА с БКК либо ТД, предпочтительно в «одной таблетке» (уровень доказательности IA). При неэффективности двойной терапии базовой считается тройная комбинация блокаторов РААС, БМКК с ТД (уровень доказательности IA). Если целевые уровни АД не достигаются, рекомендовано присоединение малых доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон, амилорид) или высокие дозы ТД, или петлевые диуретики.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Особого внимания в лечении АГ заслуживает группа пожилых пациентов с ССА, о котором уже упоминалось выше. HUYET и SPRINT были двумя крупными РКИ по лечению АГ, в которых участвовали пожилые и «хрупкие» пациенты. Они показали, что интенсивная фармакологическая

терапия с целью снижения АД в этой популяции привела к значительному снижению ССР и смертности [16, 38, 39].

При определении целевых значений АД у «хрупких» пациентов немаловажную роль сыграло исследование PARTAGE [19, 20]. У очень пожилых пациентов и пациентов с ССА, принимавших участие в данном исследовании, значения АД при стандартной процедуре офисного измерения врачом были сопоставимы с таковыми при повторных самостоятельных утренних и вечерних измерениях в течение 3 сут. Далее наблюдалась обратная связь между основными исходами исследования PARTAGE (общей смертностью и основными сердечно-сосудистыми событиями) и САД, измеряемым врачом или самостоятельно пациентом [40]. Интересно, что в данном исследовании смертность у больных с САД <130 мм рт.ст., получавших  $\geq 2$  антигипертензивных препарата, была выше по сравнению с имеющими тот же уровень АД, но на фоне одного препарата или без приема АГТ [41]. Моселло и др. [42] обнаружили, что более выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пожилых пациентов с САД <128 мм рт.ст. на фоне приема АГТ. У пациентов, не получавших терапию, такой уровень САД не ассоциировался с ухудшением когнитивных функций [42].

Суммируя вышесказанное, можно сделать очевидный вывод, что целевые показатели АД и тактика лечения АГ должны быть тщательно индивидуализированы для пожилых и, особенно, очень пожилых пациентов. Главным критерием выбора тактики ведения пациента является оценка ССА, которая в России проводится с использованием скринингового опросника [43, 44].

Эксперты ЕОГ/ЕОК при составлении последних рекомендаций уделили внимание этой проблеме. Пороговые значения для начала АГТ у очень пожилых и «хрупких» пациентов (если только они не получали лечение ранее) определены как  $\geq 160/90$  мм рт.ст. Целевые значения АД для очень пожилых (возраст  $\geq 80$  лет) были снижены в сравнении с прошлыми рекомендациями ЕОГ/ЕОК: САД до <140 и 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, ДАД до <80 и 70 мм рт.ст. соответственно.

Лечение АГ у лиц >80 лет или с ССА, согласно рекомендациям ЕОГ/ЕОК 2018 г., следует проводить так же, как и у пожилых пациентов (>65), но с некоторыми оговорками. Обязательна оценка общего состояния пациента. В качестве стартовой АГТ возможна монотерапия. При назначении комбинированной терапии начинать всегда следует с минимальных доз препаратов. Все пожилые пациенты, особенно «хрупкие», требуют тщательного наблюдения, проведения суточного мониторинга АД, способного выявить сопутствующую ортостатическую гипотензию (ОГ), значительно осложняющую лечение АГ. Петлевые диуретики и  $\alpha$ -адреноблокаторы назначать не следует (если только к этому не обязывают другие заболевания), так как они увеличивают риск падений и травм. У пациентов с ССА, ослабленных низким количеством потребляемой пищи и склонным к обезвоживанию, необходим тщательный мониторинг объема циркулирующей крови, электролитного баланса и функции почек.

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Важной и распространенной медицинской проблемой у пожилых и «хрупких» пациентов является ОГ. Она возникает примерно у 6% здоровых пожилых людей в социуме, у 18–54% пациентов домов престарелых и у 60% госпитализированных пожилых людей [45]. Заболеваемость ОГ после 65 лет возрастает экспоненциально. Наиболее распространенной сопутствующей патологией среди пациентов с ОГ является АГ, которая присутствует примерно у 70% пациентов. Причем ОГ обнаружена у 10% пациентов, направленных к специалистам по поводу АГ [46, 47]. Сочетание этих заболеваний осложняет лечение каждого. У пациентов с АГ, сопутствующей ОГ, применение антигипертензивных средств часто прекращается в попытке предотвратить возможные обмороки и падения. Однако такой подход ошибочен, потому что неконтролируемая АГ связана с еще более высоким риском ОГ. Управление ОГ у пациентов с АГ – сложная задача, научно обоснованных рекомендаций по решению которой пока нет, но стратегия, основанная на понимании патофизиологических основ, может быть эффективной для большинства пациентов.

Логично предположить, что антигипертензивные препараты, которые влияют на компенсаторные механизмы вегетативной нервной системы, ухудшат ОГ. Действительно, наблюдения показали, что применение  $\alpha$ -адреноблокаторов [47, 48], ББ [47–49] и центральных симпатолитиков [47] ассоциированы с ОГ. Аналогичная взаимосвязь обнаружена и при применении ТД [47, 48]. Значимых связей между наличием ОГ и применением БКК каналов не выявлено. ОГ уменьшалась у пациентов, получавших БРА в одном исследовании [48, 49], увеличивалась у пациентов, принимавших иАПФ в другом [47], и никакой динамики не наблюдалось у пациентов, использующих антигипертензивные средства, направленные на РААС, в третьем исследовании [48]. В совокупности современные данные свидетельствуют в пользу БРА и БКК при лечении больных АГ и ОГ [49].

Идеальная терапия должна селективно повышать АД в вертикальном положении, не оказывая никакого влияния на АД в покое. Большинство пресорных препаратов имеет противоположное влияние и повышает АД в положении лежа или сидя больше, чем в положении стоя. В отсутствии выборочного ортостатического пресорного эффекта терапия должна иметь быстрое начало и короткую продолжительность действия. Этот принцип особенно важен, если у пациента отмечается АГ лежа (повышение АД только в положении лежа, а в положении сидя АД нормальное либо слегка повышено, что может затруднить диагностику АГ у таких пациентов). Для таких пациентов самая лучшая рекомендация – избегать долгого лежания в течение дня. Перед сном можно использовать антигипертензивные препараты короткого действия, но это, к сожалению, не улучшает контроль ОГ по утрам [50]. Мидодрин – агонист  $\alpha 1$ -адренорецепторов, ко-

торый резко увеличивает кровяное давление у пациентов с вегетативной патологией, и его относительно короткое действие особенно полезно у пациентов с АГ (им не разрешается ложиться через 3–4 ч после каждого приема во избежание гипертензии в покое) [51].

Один из важных факторов контроля ОГ на фоне АГ – исключение препаратов, которые могут ухудшать течение ОГ и часто упускаются из внимания врача. Например,  $\alpha$ -адреноблокаторы,  $\alpha$ -адреномиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, антидепрессанты и ББ. Также всех пациентов со значительной ОГ следует исследовать на постпрандиальную гипотензию, так как ее лечение может значительно облегчить симптомы без применения пресорных средств.

Важно, что переваривание пищи способствует накоплению крови во внутренних органах с гемодинамическими последствиями, которые подобны вертикальному положению. В результате гипотензия после приема пищи может быть ярко выраженным симптомом. Максимальное падение АД обычно наблюдается через 30 мин после приема пищи, самое сильное падение АД – при употреблении продуктов с высоким содержанием углеводов; этого можно избежать, принимая для более медленной абсорбции глюкозы от 50 до 100 мг акарбозы [52].

Помимо всего вышеперечисленного, не следует забывать о физических методах контроля ОГ, которые уменьшают венозный застой. Пациенты должны избегать длительного неподвижного стояния, для уменьшения венозного стаза можно использовать компрессионные

чулки. Но поскольку большая часть застоя происходит в области живота, практичной и эффективной альтернативой являются абдоминальные бандажи [53]. Их туго затягивают и носят только в вертикальном состоянии. Теоретически абдоминальный бандаж имеет все принципы идеальной терапии ОГ, особенно у пациентов с АГ, потому что он может применяться исключительно в вертикальном положении и только тогда увеличивает АД; и начало, и окончание эффекта наступают немедленно. Однако эффективность и переносимость бандажей в долгосрочной перспективе еще не исследованы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесспорно, что АГ требует лечения в любом возрасте и при любых сопутствующих заболеваниях. Следует индивидуализировать тактику ведения АГ в отношении каждого пациента, опираясь на клинические рекомендации и собственное клиническое мышление, так как научных данных для четкого ответа на все интересующие нас вопросы, к сожалению, пока недостаточно. Нужен постоянный контроль за состоянием пациентов с АГ, особенно очень пожилых. Следует проводить систематический скрининг ССА и не пропускать ОГ, риск развития которой тоже увеличивается с возрастом. При выявлении этих сопутствующих состояний терапия АГ должна быть тщательно скорректирована.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лузина Александра Вячеславовна (Luzina Aleksandra V.)** – младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: alexalav@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1695-9107>

**Неудахина Вероника Олеговна (Neudakhina Veronika O.)** – студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: NeudakhinaVeronika@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0809-0429>

**Шахгильдян Любовь Дмитриевна (Shakhgilgvan Lubov D.)** – студентка V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: lyuba.shakhgildyan@gmail.com

**Дудинская Екатерина Наильевна (Dudinskaya Ekaterina N.)** – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: katharina.gin@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Котовская Юлия Викторовна (Kotovskaya Yulia V.)** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59 (3): 255–63. doi: 10.1093/gerona/59.3.M255.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Rutkowski M., et al. Dissemination, detection and efficacy of treatment of hypertension in Poland: results of NATPOL study 2011. *Arter Hypertens*. 2014; 18: 116–7. doi: 10.1093/ndt/gfv369.
3. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Epidemiology of hypertension in the old-old: data from the community in the 1990s. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 200. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.03.531.
4. Nichols W.W., Nicolini F.A., Pepine C.J. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*. 1992; 10 (suppl 6): 73–7. doi: 10.1097/00004872-199208001-00020.
5. Zdrojewski T., Więcek A., Grodzicki T. Dissemination, awareness and effectiveness of treatment of hypertension in people over 65 in Poland. In: *Medical, Psychological, Sociological and Economic Aspects of Aging in Poland*. Poznań: Termedia Medical Publishers, 2012: 155–68. URL: <http://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/pliki/ol/polsenior.pdf>.
6. Williams B. Recent hypertension trials. Implications and controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 813–27. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.069.
7. Messerli F.H., Panjrath G.S. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1827–34. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.073.
8. Wieczorowska-Tobis K. Organ alterations due to aging. *Pol Arch Intern Med*. 2008; 118 (suppl): 63–8. doi: 10.20452/pamw.578.
9. Yavuz B.B., Yavuz B., Sener D.D., et al. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects. *Gerontology*. 2008; 54: 153–6. doi: 10.1159/000129064.
10. Knapowski J., Wieczorowska-Tobis K., Witowski J. Pathophysiology of ageing. *J Physiol Pharmacol*. 2002; 53: 135–46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12120891>.
11. Davies D.F., Shock N.M. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950; 29: 496–507. doi: 10.1172/jci102286.
12. Budzińska K. Biology of skeletal muscle aging. *Pol Gerontol*. 2005; 13: 1–7. URL: [http://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/07/2005-1\\_Gerontologia\\_3.pdf](http://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/07/2005-1_Gerontologia_3.pdf).
13. Briggs A.M., Greig A.M., Wark J.D., et al. A review of anatomical and mechanical factors affecting vertebral body integrity. *Int J Med Sci*. 2004; 1: 170–80. doi: 10.7150/ijms.1.170.
14. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358 (18): 1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
15. Ferri C., Ferri L., Desideri G. Management of hypertension in the elderly and frail elderly. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017; 24: 1–11. doi: 10.1007/s40292-017-0185-4.
16. Beckett N., Peters R., Tuomilehto J., Swift C., et al.; HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to hypertension in the very elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; 344: d7541. doi: 10.1136/bmj.d7541.
17. Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P. Blood pressure lowering in the oldest old. *J Hypertens*. 2010; 28 (7): 1373–6. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b47c0.
18. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol*. 2007; 100 (3 suppl): 10.1016/j.amjcard.2007.05.008.
19. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967; 202 (11): 1028–34.
20. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970; 213 (7): 1143–52.
21. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. doi: 10.1097/hjh.0000000000002017.
22. Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P., Zhu J., et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20. doi: 10.1056/nejmoa1600175.
23. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens*. 2014; 32: 1400–1. doi: 10.1097/hjh.0000000000000200.
24. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010; 56 (2): 196–202. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035.
25. Yano Y., Rakugi H., Bakris G.L., et al. On-treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in older adults with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2017; 69 (2): 220–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
26. Correa A., Rochlani Y., Khan M.H., Aronow W.S. Pharmacological management of hypertension in the elderly and frail populations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11 (8): 805–17. doi: 10.1080/17512433.2018.1500896.
27. Filipovsky J., Seidlerova J., Karnosova P., Hronova M., et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2016; 34: e143. doi: 10.1097/01.hjh.0000500269.41476.b9.
28. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014; 32 (7): 1359–66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
29. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 2673–2682. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
30. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002; 288 (23): 2981–97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
31. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (20): 2037–114. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.008.
32. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316 (23): 1429–35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
33. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325 (5): 293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342 (3): 145–53. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
35. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet*. 2003; 362 (9386): 777–81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
36. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998; 279: 1903–7. doi: 10.1001/jama.279.23.1903.
37. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (21): 2805–16. doi: 10.1001/jama.290.21.2805.
38. Peters R., Beckett N., Forette F., Tuomilehto J., et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (8): 683–9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
39. Drawz P.E., Pajewski N.M., Bates J., Bello N.A., et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension*. 2017; 69: 42–50. doi: 10.1016/j.jash.2016.03.008.
40. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., Ungar A., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension – European Union

Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016; 67(5): 820–5. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.07020.

41. Benetos A., Labat C., Rossignol P., Fay R., et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 989–95. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8012.

42. Mossello E., Pieraccioni M., Nesti N., Bulgaresi M., et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(4): 578–85. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8164.

43. Senn N., Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice. *Front Med (Lausanne)*. 2015; 2: 78. doi: 10.3389/fmed.2015.00078.

44. Woo J., Yu R., Wong M., Yeung F., et al. Frailty screening in the community using the FRAIL scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(5): 412–9. doi: 10.1016/j.jamda.2015.01.087.

45. Low P.A. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008; 18(suppl 1): 8–13. doi: 10.1007/s10286-007-1001-3.

46. Shiba C., Grijalva C.G., Raj S.R., Biaggioni I., et al. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2007; 120: 975–80. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.009.

47. Di Stefano C., Milazzo V., Totaro S., Sobrero G., et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens*. 2015; 29: 599–603. doi: 10.1038/jhh.2014.130.

48. Kamaruzzaman S., Watt H., Carson C., Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010; 39: 51–6. doi: 10.1093/ageing/afp192.

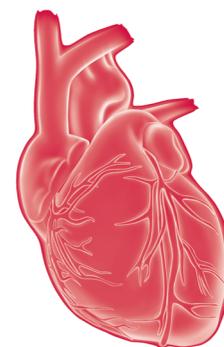
49. Canney M., O'Connell M.D., Murphy C.M., O'Leary N., et al. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behaviour in older adults using beat-to-beat measurements: the Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016; 11: e0146156. doi: 10.1371/journal.pone.0146156.

50. Biaggioni I. Orthostatic hypotension in the hypertensive patient. *Am J Hypertens*. 2018; 31(12): 1255–9. doi: 10.1093/ajh/hpy089.

51. Kaufmann H., Brannan T., Krakoff L., Yahr M.D., et al. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology*. 1988; 38: 951–6. doi: 10.1212/wnl.38.6.951.

52. Shiba C., Gamboa A., Diedrich A., Dossett C., et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2007; 50: 54–61. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.091355.

53. Smit A.A., Wieling W., Fujimura J., Denq J.C., et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2004; 14: 167–75. doi: 10.1007/s10286-004-0187-x.



# Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика

Рубаненко А.О.,  
Дьячков В.А.,  
Щукин Ю.В.,  
Рубаненко О.А.,  
Юрченко И.Н.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
Самара, Россия

В статье приведена информация о приобретенных пороках сердца, рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики данных синдромов.

**Для цитирования:** Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Щукин Ю.В., Рубаненко О.А., Юрченко И.Н. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 26–36. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13003

Статья поступила в редакцию 02.08.2019. Принята в печать 27.09.2019.

## Ключевые слова:

приобретенные пороки сердца, клиническая картина, диагностика

## Acquired valvular heart diseases: clinical picture and diagnostics

*Rubanenko A.O., Dyachkov V.A., Shchukin Yu.V.,  
Rubanenko O.A., Yurchenko I.N.*

Samara State Medical University, Samara, Russia

The manuscript shows information about acquired valvular heart diseases. We provide data about etiology, pathogenesis and clinical picture of these syndromes.

**For citation:** Rubanenko A.O., Dyachkov V.A., Shchukin Yu.V., Rubanenko O.A., Yurchenko I.N. Acquired valvular heart diseases: clinical picture and diagnostics. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 26–36. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13003 (in Russian)

Received 02.08.2019. Accepted for publication 27.09.2019.

## Keywords:

acquired valvular heart diseases, clinical picture, diagnostics

**П**риобретенные пороки сердца (ППС) – это заболевания, проявляющиеся стойкими органическими поражениями клапанного аппарата сердца, сопровождающимися нарушениями функций пораженных клапанов и внутрисердечной гемодинамики.

По данным разных авторов, ППС в среднем встречаются от 1–2 до 4–5% в общей популяции. По данным Е.В. Шляхто и соавт. [1], распространенность ППС в популяции составляет 5–10 случаев на 1000 населения. При этом, как правило, их частота с возрастом значительно увеличивается [1]. Так, распространенность аортальных пороков сердца среди лиц пожилого и старческого возраста составляет около 10,7% [2], значительно увеличиваясь для склеротического поражения аортального клапана (АК) – до 25–48%. В клинической практике наиболее часто выявляют поражение аортального и митрального клапанов, причем наиболее распространенными пороками считают аортальный стеноз и митральную недостаточность.

По данным исследования Euro Heart Survey on VHD, поражение АК было выявлено у 44,3% пациентов с клапанными пороками сердца (33,9% – стеноз устья аорты, 10,4% – недостаточность АК), поражение митрального клапана – у 34,3% пациентов (9,5% – митральный стеноз, 24,8% – недостаточность митрального клапана), значимые поражения клапанов правых отделов сердца – только у 1,2% пациентов [3]. При этом стеноз устья аорты у 81,9% и недостаточность АК у 50,3% пациентов носили дегенеративный характер. Митральный стеноз в 85,4% случаев имел ревматическую этиологию, в то время как недостаточность митрального клапана в 61,2% случаев – дегенеративную [3].

Несмотря на повсеместное распространение эхокардиографии (ЭхоКГ) и разработки качественных и количественных критериев оценки степени выраженности клапанных пороков, аускультация сердца в качестве первичного обследования пациентов по-прежнему остается распространенным методом обследования.

## СТЕНОЗ УСТЬЯ АОРТЫ (АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ)

Порок сердца, который сопровождается деформацией створок клапана и/или сужением клапанного отверстия, встречается примерно в 20–30% случаев среди всех пороков сердца и является самым частым ППС, требующим вмешательства (хирургического или эндоваскулярного).

Различают 3 формы аортального стеноза (АС): клапанную (врожденную и приобретенную), подклапанную (врожденную или приобретенную), надклапанную (врожденную). В настоящей статье рассматривается именно клапанная форма АС.

**Этиология.** К формированию АС могут привести следующие причины: кальцификация створок АК (как нормального трехстворчатого, так и двустворчатого), ревматизм, врожденные аномалии АК (чаще всего двустворчатый АК), атеросклероз (возрастной дегенеративный АС), системная красная волчанка (эндокардит Либмана–Сакса).

**Патогенез.** У взрослых обструкция при АС, как правило, формируется постепенно. За это время у пациента развивается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) как приспособительная реакция на перегрузку сопротивлением (давлением). Развитие гипертрофии ЛЖ длительное время препятствует увеличению постнагрузки и снижению сердечного выброса. Однако в том случае, если толщина стенок ЛЖ растет непропорционально давлению, это приводит к увеличению постнагрузки и снижению сердечного выброса [2]. При развитии гипертрофии ЛЖ происходит нарушение его диастолической функции и, следовательно, повышение конечно-диастолического давления. Усиление сокращения предсердий приводит к увеличению наполнения желудочков кровью, при этом давление в предсердиях и в легочных венах значимо не повышается. Однако при нарушении функции предсердий, например при фибрилляции предсердий, вышеуказанный механизм нарушается, что приводит к значительному ухудшению внутрисердечной гемодинамики. Также следует отметить, что гипертрофия ЛЖ при неблагоприятном течении порока может сменяться его дилатацией, приводя к снижению сократимости ЛЖ и к застою крови в малом круге кровообращения. Гипертрофированный ЛЖ имеет значительно более высокую потребность в кислороде по сравнению с нормальным миокардом, следовательно, у этих пациентов отмечается более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркта миокарда, а также смерти. Риск ИБС также повышается в связи с тем, что при выраженном стенозе устья аорты происходит уменьшение кровоснабжения коронарных артерий за счет снижения сердечного выброса.

**Течение АС и прогноз для пациентов.** АС у пожилых пациентов встречается от 1–2 до 4% случаев. По данным D.S. Bach, распространенность аортальных пороков среди женщин составляет 1,4%, среди мужчин – 2,7%, среди лиц старше 65 лет – 10,7% [2].

Нормальная площадь отверстия АК варьирует от 2,5 до 4 см<sup>2</sup> [4]. Площадь отверстия >1,5 см<sup>2</sup> считается мягким стенозом, от 1 до 1,5 см<sup>2</sup> – умеренным, а <1 см<sup>2</sup> – тяжелым.

После проявления клинических симптомов АС у пациентов возрастает риск внезапной смерти.

**Жалобы пациентов** главным образом представлены одышкой, приступами удушья, болями в области сердца по типу стенокардии, головокружением, синкопальными состояниями, утомляемостью и сердцебиением.

При сборе **анамнеза** следует уточнять наличие острых тонзиллитов в детском возрасте, ревматизма, а также врожденных пороков развития АК.

Анамнез АС у взрослых, как правило, включает длительный латентный период, в течение которого смертность пациентов очень низкая. Однако прогрессирование АС может быть более быстрым у пациентов с дегенеративными изменениями и кальцификацией створок клапана, чем у пациентов с врожденным пороком или ревматизмом, поэтому данная категория людей нуждается в постоянном клиническом наблюдении.

**Данные общего осмотра.** Пациенты, как правило, астенического телосложения, нередко с дефицитом массы тела. При осмотре можно выявить бледность кожного покрова, цианоз, акроцианоз, больные могут занимать положение ортопноэ. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности у пациентов могут наблюдаться отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, набухание шейных вен.

**Данные пальпации.** При пальпации области сердца можно выявить систолическое сердечное дрожание в зоне аорты (второе межреберье у правого края грудины). Верхушечный толчок при тяжелом АС может быть усиленным. При развитии выраженной гипертрофии или дилатации ЛЖ верхушечный толчок, как правило, смещается влево и вниз. Пульс малый и медленный (*pulsus parvus et tardus*), в том числе на сонной артерии.

При пальпации можно выявить признаки асциты, увеличение печени, положительный гепатоюгулярный рефлюкс как проявления сердечной недостаточности.

**Данные перкуссии.** При перкуссии легких при выраженной декомпенсации можно выявить притупление перкуторного звука или бедренный тон (признак гидроторакса). Определяется смещение левой границы относительной тупости сердца кнаружи от срединно-ключичной линии, а также верхней границы вверх. При постстенотической дилатации аорты можно выявить расширение сосудистого пучка вправо.

**Данные аускультации.** При аускультации сердца I тон ослаблен на верхушке, II тон ослаблен во втором межреберье справа, может определяться раздвоение II тона. Также может выслушиваться IV тон. В большинстве случаев выслушивается грубый (скребущий) систолический шум изгнания с эпицентром во втором межреберье справа, иррадиирующий на сонные артерии, нередко в яремную ямку и межлопаточное пространство. Шум начинается после I тона, как правило, нарастает к середине систолы, затем убывает к ее концу. Шум уменьшается при пробе Вальсальвы и в вертикальном положении, усиливается при быстром приседании на корточки.

**План обследования.** У пациентов с симптомами АС выполняют электрокардиографию (ЭКГ), рентгено-

графию грудной клетки, трансторакальную ЭхоКГ. К исследованиям, выполняемым по показаниям, относят стресс-ЭхоКГ, коронарную ангиографию, зондирование сердца, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

**Данные ЭКГ** не подтверждают диагноз АС, однако позволяют выявить признаки гипертрофии ЛЖ (в том числе с систолической перегрузкой), левого предсердия, а также рубцовые изменения миокарда ЛЖ. По ЭКГ можно диагностировать различные нарушения ритма и проводимости.

**ЭхоКГ** является ключевым методом верификации АС, а также определения тактики ведения пациентов. Она проводится при наличии грубого систолического шума или симптомов, указывающих на стеноз устья аорты. Это исследование проводится для диагностики и оценки тяжести АС (табл. 1) [2], а также используется для оценки толщины стенок, объема и функции ЛЖ.

**Таблица 1.** Эхокардиографические критерии степени тяжести стеноза устья аорты

Показатель	Степень		
	легкая	умеренная	тяжелая
Скорость кровотока, м/с	<3,0	3,0–4,0	>4,0
Средний градиент, мм рт.ст.	<25	25–40	>40
Площадь отверстия, см <sup>2</sup>	>1,5	1,0–1,5	<1,0
Индекс площади отверстия, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	-	-	<0,6

Следует отметить, что средний градиент давления на АК зависит от величины сердечного выброса.

**Нагрузочное тестирование.** Проведение нагрузочных тестов может быть выполнено при бессимптомном течении АС, в том числе у лиц с тяжелым АС для выявления индуцированных нагрузкой симптомов и неадекватной реакции системного артериального давления [2], а также для стратификации риска [5]. Добутаминовая стресс-ЭхоКГ рекомендуется для оценки выраженности стеноза устья аорты и сократительного резерва миокарда у пациентов с АС и низким градиентом/низкой скоростью кровотока при наличии дисфункции ЛЖ (фракция изгнания ЛЖ <50%). У пациентов с выраженной клинической симптоматикой выполнять нагрузочные тесты не рекомендуется [2].

**Рентгенография грудной клетки** рекомендуется для оценки размеров сердца и восходящей аорты. У пациентов со стенозом устья аорты выявляют характерную аортальную конфигурацию сердца, которая проявляется смещением 4-й дуги левого контура сердца за счет увеличения ЛЖ, подчеркнутой талией сердца за счет увеличения ЛЖ и аорты, а также смещение правого атриовазального угла вниз вследствие увеличения дуги восходящей аорты.

**КТ и МРТ.** Рекомендуется проведение МРТ пациентам при неадекватном качестве и/или противоречивых ре-

зультатах ЭхоКГ для оценки степени регургитации на клапане, объемов, размеров и сократимости левого и правого желудочков. КТ рекомендуется для оценки выраженности стеноза, степени кальциноза и с целью проведения планиметрических измерений.

**Коронарная ангиография** рекомендуется перед протезированием АК пациентам с АС и риском ИБС.

Зондирование сердца рекомендуется для оценки тяжести АС при наличии несоответствия между клиническим и ЭхоКГ-исследованиями.

**Хирургическое лечение** стеноза устья аорты включает протезирование АК, катетерную баллонную аортальную вальвулопластику и транскатетерную имплантацию АК. Показания и противопоказания для хирургического лечения стеноза устья аорты представлены в соответствующих руководствах и рекомендациях.

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Порок сердца, при котором происходит регургитация крови из аорты в ЛЖ в диастолу вследствие нарушения целостности АК.

**Этиология.** К развитию аортальной недостаточности (АН) приводят идиопатическое расширение аорты, врожденные пороки АК (чаще всего двустворчатый АК), склеротическая дегенерация, ревматизм, инфекционный эндокардит, системная гипертензия, миксоматозная дегенерация, расслоение восходящего отдела аорты, синдром Марфана [6].

Выделяют также более редкие причины АН: травматические повреждения АК, анкилозирующий спондилит, сифилитический аортит, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, гигантоклеточный аортит, синдром Эллерса–Данлоса, синдром Рейтера, непостоянный субаортальный стеноз, а также дефект межжелудочковой перегородки с пролапсом АК [6].

**Патогенез.** Инфекционный эндокардит, травма или расслоение аорты чаще всего приводят к развитию острой тяжелой аортальной регургитации (АР), при которой исходно нормальный ЛЖ сильно перегружается большим объемом крови, возвращающейся обратно из аорты. При этом значительно повышается давление наполнения ЛЖ, снижается сердечный выброс, это сопровождается увеличением конечно-диастолического объема ЛЖ и левого предсердия, что создает высокий риск развития отека легких вследствие быстрого переполнения малого круга кровообращения или кардиогенного шока вследствие значительного снижения сердечного выброса. Наибольшие нарушения внутрисердечной гемодинамики происходят у пациентов с исходной гипертрофией ЛЖ, небольшим размером полости ЛЖ, а также с уменьшением резерва преднагрузки.

Следует отметить, что при острой тяжелой АР у пациентов часто развивается ишемия миокарда ввиду двух основных причин:

- конечно-диастолическое давление в ЛЖ приближается к диастолическому давлению в аорте и в коронарных артериях, что приводит к снижению перфузии субэндокарда;
- дилатация ЛЖ в сочетании с тахикардией (развивается как механизм компенсации при снижении сердечного выброса) приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде.

Так или иначе у многих пациентов развивается хроническая АР с длительным бессимптомным периодом и постепенной медленно прогрессирующей дилатацией ЛЖ. Вначале у этих пациентов происходит увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ и податливости стенки, а это приводит к увеличению объема без значимого увеличения давления наполнения и развития гипертрофии, а также к увеличению ударного объема, при этом систолическая функция ЛЖ длительное время остается нормальной. В то же время у этих пациентов наблюдается увеличение постнагрузки и, следовательно, дальнейшее развитие гипертрофии ЛЖ. Таким образом, при аортальной недостаточности выявляется перегрузка объемом и давлением ЛЖ. Последний длительное время сохраняет способность поддерживать нормальный сердечный выброс. Однако по мере дальнейшего нарастания постнагрузки происходит развитие дилатации ЛЖ и снижение его систолической функции с развитием типичной картины сердечной недостаточности.

**Течение АН и прогноз для пациентов.** По данным Cardiovascular Health Study, поражение АК наблюдается у 29% людей старше 65 лет.

Прогноз для пациентов с АН хуже при развитии систолической дисфункции ЛЖ, при этом на начальных этапах она может быть обратимой при своевременном протезировании АК. Следует отметить, что систолическая функция ЛЖ является одним из самых важных показателей выживаемости и послеоперационной функции ЛЖ у пациентов, которые нуждаются в протезировании АК при хронической АН.

**Жалобы пациентов.** При острой тяжелой АН у пациентов развивается острая сердечная недостаточность (сердечная астма, отек легких), а также кардиогенный шок, нередко наступает смерть. Хроническая АН длительное время протекает бес- или малосимптомно.

К типичным жалобам при АН относят одышку, приступы удушья, боли в области сердца или за грудиной, сердцебиение, перебои в работе сердца (при развитии аритмий), снижение толерантности к физической нагрузке, повышенную утомляемость, головокружение, нарушения зрения, развитие синкопальных состояний, общую слабость.

При сборе **анамнеза** необходимо выяснить наличие перенесенного ревматизма, инфекционного эндокардита, артериальной гипертензии, пороков развития АК, системных заболеваний соединительной ткани, синдрома Марфана, врожденных пороков сердца.

**Данные общего осмотра.** У пациентов с тяжелой АН можно выявить цианоз (кожи и видимых слизистых оболочек), акроцианоз. При тяжелом течении АН пациенты

могут занимать положение ортопноэ. При развитии застоя крови по большому кругу кровообращения у пациентов могут наблюдаться отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, набухание шейных вен. При осмотре области сердца в редких случаях можно выявить сердечный горб, связанный с дилатацией ЛЖ. При осмотре у пациентов можно выявить симптом Мюссе (кивание головы в такт сердечным сокращениям), «пляску каротид» (видимая систолическая и диастолическая пульсация сонных артерий). В некоторых случаях определяются симптом Ландольфи (пульсирующее мерцание зрачков), симптом Мюллера (пульсация мягкого неба, языка в соответствии с ритмом сердца). Также можно выявить видимую усиленную пульсацию верхушечного толчка и его смещение влево (вследствие гипертрофии ЛЖ).

**Данные пальпации.** При сдавлении ногтевого ложа можно выявить капиллярный пульс Квинке. При пальпации области сердца верхушечный толчок, как правило, усиленный, смещен влево и вниз за счет гипертрофии ЛЖ. Пульс, как правило, становится скорым, высоким и большим (*pulsus celer, altus et magnus*).

При пальпации у пациентов с развитием сердечной недостаточности можно выявить признаки асцита, увеличение печени, положительный гепатоюгулярный рефлюкс.

**Данные перкуссии.** При перкуссии определяется смещение верхней границы относительной сердечной тупости до второго межреберья по парастеральной линии слева, левой границы – влево и вниз. Также при перкуссии можно выявить смещение правой границы сосудистого пучка за счет дилатации или аневризмы аорты.

**Данные аускультации.** При аускультации сердца I тон на верхушке сердца, как правило, ослаблен (за счет переполнения ЛЖ кровью), II тон ослаблен (за счет неполного смыкания створок АК). В зоне аорты и в точке Боткина–Эрба чаще всего выслушивается высокочастотный убывающий протодиастолический шум, связанный со II тоном и проводящийся в зону верхушки сердца. Шум будет уменьшаться при пробе Вальсальвы, усиливаться при пробе с изометрическим мышечным напряжением, может усиливаться при приседании на корточки. При выраженной АН на верхушке сердца можно выслушать шум Остина Флинта, представляющий собой низкочастотный диастолический шум, чаще всего мезодиастолический или пресистолический. Появление данного шума чаще всего связывают с формированием относительного митрального стеноза за счет приподнимания створки митрального клапана струей аортальной регургитации (пресистолический шум). Данный шум может возникать вследствие встречи в ЛЖ 2 потоков крови: из левого предсердия и потока регургитации из аорты (мезодиастолический шум), а также по причине движения крови из ЛЖ в левое предсердие при выраженной АР (мезодиастолический шум).

У многих пациентов с выраженной АН определяется увеличение пульсового давления за счет снижения диастолического и повышения систолического артериального давления.

При аускультации бедренных артерий можно выслушать тон Траубе, при сдавлении фонендоскопом бедренных артерий – двойной шум Дюрозье.

**План обследования.** У пациентов с симптомами АН проводится ЭКГ, рентгенография грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ. При наличии показаний выполняются стресс-ЭхоКГ, зондирование сердца, КТ и МРТ.

Данные ЭКГ не подтверждают диагноз АН, однако позволяют обнаружить признаки гипертрофии ЛЖ и левого предсердия, а также признаки ишемии миокарда. Также по ЭКГ можно выявить нарушения ритма и проводимости.

**ЭхоКГ** является основным методом диагностики АН, а также оценки тяжести (табл. 2) и прогноза заболевания [6]. У стабильных пациентов ЭхоКГ должна выполняться не чаще 1 раза в год. ЭхоКГ рекомендуется для диагностики и оценки причины хронической АР, а также пациентам с расширением корня аорты или двустворчатым АК для оценки регургитации и степени расширения аорты.

**Нагрузочные тесты** при хронической АР рекомендуются для оценки функциональных возможностей и выявления симптомов у пациентов, имеющих атипичную картину болезни, а также для оценки симптомов и функциональных возможностей перед участием в спортивных соревнованиях.

**Рентгенография грудной клетки** у пациентов с АН рекомендуется для оценки размеров сердца и восходящей аорты. У пациентов с тяжелой АН при рентгенографии грудной клетки часто выявляется выбухание 4-й дуги левого контура сердца за счет дилатации ЛЖ, 3-й дуги левого контура за счет дилатации левого предсердия, а также подчеркивание талии сердца (аортальная конфигурация сердца). Также при развитии дилатации или аневризмы аорты может выявляться увеличение 1-й дуги правого контура сердца.

**Таблица 2.** Критерии оценки степени тяжести аортальной недостаточности по трансторакальной эхокардиографии

Показатель	Степень		
	легкая	умеренная	тяжелая
Ширина потока регургитации выносящего тракта левого желудочка, %	<25	25–64	>65
Диаметр <i>vena contracta</i> , мм	<3	3–6	>6
Объем регургитации, мл	<30	30–59	>60
Фракция регургитации, %	<30	30–50	>50
Площадь отверстия регургитации, см <sup>2</sup>	<0,1	0,1–0,29	>0,3

**КТ и МРТ** рекомендуются для начальной и последующей оценки объемов, функции ЛЖ, тяжести регургитации у пациентов с АР, если визуализация при ЭхоКГ неудовлетворительная или данные противоречивы [5].

**Коронарная ангиография** рекомендуется до протезирования АК у пациентов с признаками ИБС.

**Зондирование сердца** рекомендуется для оценки тяжести регургитации, функции ЛЖ или определения размера корня аорты, когда неинвазивные тесты являются неинформативными или противоречат клиническим данным у пациентов с АР.

**Хирургическое лечение** АН включает протезирование и пластику АК, а также операции на восходящем отделе аорты. Показания и противопоказания для хирургического лечения АН представлены в соответствующих руководствах и рекомендациях.

## МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ (СТЕНОЗ ЛЕВОГО АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ОТВЕРСТИЯ)

Порок сердца, характеризующийся развитием обструкции пути притока ЛЖ на уровне митрального клапана, которая возникает в результате структурной деформации клапанного аппарата и препятствует необходимому его открытию во время диастолического наполнения ЛЖ.

**Этиология.** Одной из наиболее частых причин развития митрального стеноза (МС) является перенесенная острая ревматическая лихорадка (у 60% пациентов с МС имеется ревматический анамнез) [7]. Изолированный МС у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин [7]. Также к развитию стеноза левого атриовентрикулярного отверстия могут приводить выраженный кальциноз фиброзного кольца, миксома левого предсердия, мукополисахаридоз. Врожденный порок митрального клапана встречается достаточно редко и наблюдается преимущественно у детей.

**Патогенез.** Ревматическое поражение митрального клапана сопровождается кальцификацией и утолщением створок клапана, а также сращением комиссур и хорд. Это приводит к нарушению открытия клапана, повышению трансмитрального диастолического градиента давления и, следовательно, к повышению давления в левом предсердии, а далее в легочных венах (в том числе благодаря уменьшению податливости легочных вен) и в системе легочной артерии за счет констрикции и гиперплазии комплекса интима–медиа легочных артериол. Все это создает предпосылки к развитию отека легких у данных пациентов, что, в свою очередь, зависит от легочной капиллярной проницаемости. В дальнейшем происходит уменьшение сердечного выброса, отсутствие его прироста при физической нагрузке, а также прогрессирующее увеличение давления в легочной артерии и повышение сопротивления легочных артериол.

**Течение митрального стеноза и прогноз для пациентов.** В настоящее время среди взрослого населения частота ревматических пороков сердца имеет отчетливую тенденцию к снижению. МС имеет непрерывно прогрессирующее течение с быстрой прогрессией на поздних этапах. Средний возраст пациентов с манифестацией симптомов 50–60 лет. Выживаемость пациентов с МС во многом за-

висит от тяжести клинических симптомов и степени тяжести легочной гипертензии. 10-летняя выживаемость у пациентов с МС следующая: бессимптомные и малосимптомные – >80%; без прогрессирования симптомов – около 60%; инвалидизирующие симптомы – 0–15%. Основными причинами смертности пациентов с МС являются прогрессирующая легочная и системная недостаточность (60–70%), системная эмболия (20–30%), легочная эмболия (10%), развитие инфекционных осложнений (1–5%) [7].

Нормальная площадь митрального отверстия варьирует от 4 до 5 см<sup>2</sup>. Клинические проявления МС наблюдаются у пациентов с площадью митрального отверстия <2,5 см<sup>2</sup>. При площади митрального отверстия <1,5 см<sup>2</sup> у пациентов часто появляются симптомы в покое [7].

Среди **жалоб** выделяют одышку, удушье, кашель, в ряде случаев с кровохарканьем, сердцебиение, перебои в работе сердца, усталость, дисфагию (в результате сдавления пищевода увеличенным левым предсердием), охриплость голоса (сдавление левого возвратного гортанного нерва увеличенным левым предсердием, симптом Ортнера), в редких случаях боли в области сердца. Появление первых симптомов одышки у пациентов с легким МС обычно связано с физической нагрузкой, эмоциональным стрессом, инфекцией, беременностью или фибрилляцией предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений. По мере увеличения обструкции толерантность к физической нагрузке снижается.

При сборе **анамнеза** обращают внимание на перенесенные острые тонзиллиты в детском возрасте, наличие ревматизма.

**Данные общего осмотра.** Пациенты, как правило, астенического телосложения, нередко с дефицитом массы тела. При осмотре можно выявить бледность кожи, цианоз (кожи и видимых слизистых оболочек), акроцианоз. При выраженном МС у пациентов может развиваться *facies mitralis* (цианоз губ с румянцем на щеках). При тяжелом МС пациенты могут занимать положение ортопноэ. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности у пациентов могут наблюдаться отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, набухание шейных вен.

При осмотре области сердца иногда выявляют сердечный горб, связанный с гипертрофией и дилатацией правого желудочка.

**Данные пальпации.** При пальпации области сердца можно выявить диастолическое сердечное дрожание в области верхушки сердца. Верхушечный толчок ослаблен или не пальпируется, сердечный толчок часто пальпируется. Пульс нерегулярный с различным наполнением и напряжением при наличии у пациентов фибрилляции предсердий. Пульс может быть неодинаковым на обеих руках (*pulsus differens*, симптом Попова–Савельева), вследствие сдавления левой подключичной артерии увеличенным левым предсердием. Часто определяется уменьшение наполнения пульса (*pulsus parvus*). У пациентов с МС в случае развития сердечной недостаточности могут быть признаки асцита, увеличение печени, положительный гепатоюгулярный рефлюкс.

**Данные перкуссии.** При перкуссии определяется смещение правой границы относительной сердечной тупости вправо на ≥2 см кнаружи от правого края грудины, а также верхней границы до второго межреберья по парастернальной линии слева. Также при перкуссии можно выявить смещение левой границы сосудистого пучка за счет дилатации легочной артерии, при перкуссии легких – притупление перкуторного звука или бедренный тон (признак гидроторакса), при перкуссии живота – притупление перкуторного тона (признак асцита).

**Данные аускультации.** При аускультации сердца I тон на верхушке сердца, как правило, усилен (хлопающий I тон), определяется акцент II тона в зоне легочной артерии (при выраженной легочной гипертензии). При развитии фибрилляции предсердий ритм сердца становится неправильным, тоны сердца различной громкости. В области верхушки сердца выслушивается тон открытия митрального клапана (вместе с I и II тоном создает «ритм перепела»), там же выслушивается поздний протодиастолический, мезодиастолический шум с пресистолическим усилением, без иррадиации. При появлении фибрилляции предсердий пресистолический компонент шума исчезает. Шум, как правило, несколько ослабевает при пробе Вальсальвы, усиливается при быстром приседании на корточках. При выраженной легочной гипертензии возможно также появление шума Грэхема Стилла (убывающий дующий диастолический шум с эпицентром во втором межреберье слева, связанный с дилатацией ствола легочной артерии при выраженной легочной гипертензии).

**План обследования.** Пациентам с симптомами МС выполняют ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, трансторакальную ЭхоКГ. При наличии показаний выполняют стресс-ЭхоКГ, чреспищеводную ЭхоКГ; зондирование сердца.

Данные **ЭКГ** не подтверждают диагноз МС, однако позволяют выявить признаки гипертрофии левого предсердия и правого желудочка. Также по ЭКГ можно выявить нарушения ритма и проводимости.

**ЭхоКГ** является ключевым методом верификации МС, а также определения тактики ведения пациентов. Выполняется у пациентов для диагностики МС, оценки гемодинамической тяжести (средний градиент, площадь левого атриовентрикулярного отверстия и давление в легочной артерии) и сопутствующих пороков клапанов, морфологии клапана, для оценки давления в легочной артерии, а также для динамического наблюдения пациентов с ранее диагностированным МС.

**ЭхоКГ с нагрузкой (стресс-ЭхоКГ)** выполняется пациентам с МС в случаях, когда есть несоответствие между доплер-ЭхоКГ в состоянии покоя и клиническими данными для оценки показателей гемодинамики, в частности среднего градиента давления на клапане и давления в легочной артерии.

**Чреспищеводная ЭхоКГ** при МС выполняется для верификации тромба в левом предсердии и его ушке, оценки тяжести митральной регургитации у пациентов, которым предполагается выполнение чрескожной митральной баллонной вальвулотомии, а также для оценки морфологии

и гемодинамики митрального клапана у пациентов, когда затруднена визуализация при трансторакальной ЭхоКГ.

При проведении ЭхоКГ определяется ограничение диастолического открытия створок, что проявляется как куполообразное диастолическое выбухание передней митральной створки в полость ЛЖ («парусение» и ограничение подвижности задней митральной створки). С помощью данного метода исследования также оценивают степень утолщения створок и структур митрального клапана, кальцификации и подвижности его створок, что используется для определения показаний для вальвулотомии (градация Wilkins, ЭхоКГ-распределение по группам, наличие кальция в комиссурах). Также по результатам ЭхоКГ оценивают систолическое давление в легочной артерии, степень гемодинамической выраженности МС с определением среднего градиента на митральном клапане с помощью D-режима и расчета площади отверстия митрального клапана в В-режиме по следующим правилам [7]:

- **средний градиент давления:** незначительный стеноз (<5 мм рт.ст.), умеренный стеноз (5–10 мм рт.ст.), выраженный стеноз (>10 мм рт.ст.);
- **площадь отверстия митрального отверстия:** незначительный стеноз (>1,5 см<sup>2</sup>), умеренный стеноз (1,0–1,5 см<sup>2</sup>), выраженный стеноз (<1,0 см<sup>2</sup>).

Также необходимо отметить, что другие состояния, такие как миксома левого предсердия, мукополисахаридоз, ревматический склеротический МС, трехпредсердное сердце и парашютный митральный клапан, приводящие к формированию МС, также могут быть идентифицированы 2D-ЭхоКГ.

**Рентгенография грудной клетки.** Позволяет выявить митральную конфигурацию сердца, которая проявляется увеличением 2-й и 3-й дуги левого контура сердца за счет дилатации легочной артерии и левого предсердия, сглаженностью талии сердца за счет уменьшения угла между этими дугами, и выбуханием правого контура сердца за счет увеличения правого желудочка и правого предсердия.

**Инвазивные методы исследования.** У большинства пациентов с изолированным МС выполнение зондирования сердца не проводится, так как часто доплероэхокардиографические измерения трансмитрального градиента, площади клапана и давления в легочной артерии хорошо соотносятся друг с другом, а также с клинической картиной заболевания.

**Хирургическое лечение** МС включает в себя катетерную митральную баллонную вальвулотомию, протезирование митрального клапана, а также хирургическую комиссуротомию. Показания и противопоказания для хирургического лечения митрального стеноза представлены в соответствующих руководствах и рекомендациях.

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА (МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Порок сердца, при котором происходит заброс крови из левого желудочка в левое предсердие в систолу желудочков вследствие нарушения целостности митрального

клапана. Митральная недостаточность (МН), связанная с пролапсом митрального клапана, встречается у 2–6% населения [8].

**Этиология.** Среди причин, приводящих к развитию МН, выделяют: пролапс митрального клапана, ревматизм, ИБС, инфекционный эндокардит, прием некоторых лекарственных препаратов, заболевания соединительной ткани, любые причины, приводящие к дилатации ЛЖ (вторичная или относительная МН).

**Патогенез.** При недостаточности митрального клапана левые камеры сердца испытывают перегрузку объемом, темпы ее прогрессирования, как правило, довольно медленные, поэтому у пациентов развивается гипертрофия ЛЖ. В фазу компенсации наблюдается увеличение объемов левого предсердия и ЛЖ, что позволяет приспособить объем регургитации к более низкому давлению наполнения и уменьшает степень выраженности застоя крови в малом круге кровообращения. Увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ, наряду с его гипертрофией способствует увеличению ударного объема и сердечного выброса. В фазу компенсации у пациентов наблюдаются увеличение преднагрузки и нормальная или даже уменьшенная постнагрузка, что также способствует увеличению общего ударного объема ЛЖ и, следовательно, к нормализации эффективного ударного объема. Данное состояние внутрисердечной гемодинамики может сохраняться на протяжении многих лет. В то же время длительная перегрузка объемом левых камер сердца со временем будет приводить к их дилатации, снижению систолической функции и к увеличению конечно-систолического объема ЛЖ. Это будет приводить к дальнейшей дилатации ЛЖ, а также к увеличению давления его наполнения и к увеличению давления в малом круге кровообращения, в том числе с развитием отека легких.

**Течение митральной недостаточности и прогноз для пациентов.** У пациентов с тяжелой хронической МН появление клинической симптоматики, связанной с дисфункцией ЛЖ наблюдается, как правило, через 6–10 лет. Смертность пациентов с тяжелой МН, которая связана с «молящими» створками, может составлять до 6–7% каждый год. Самый высокий риск смерти имеют пациенты с III–IV функциональными классами хронической сердечной недостаточности (ХСН) (по NYHA) и сниженной функцией ЛЖ.

Пациенты могут предъявлять **жалобы** на одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца, снижение толерантности к физической нагрузке, удушье, кашель, кровохарканье, снижение аппетита. В редких случаях могут беспокоить боли в области сердца или за грудиной.

При выяснении **данных анамнеза** обращают внимание на перенесенные острые тонзиллиты в детском возрасте, ревматизм, наличие пролапса митрального клапана, ИБС, в том числе инфаркта миокарда, перенесенного инфекционного эндокардита, кардиомиопатии.

**Данные общего осмотра.** У пациентов с МН можно выявить цианоз (кожи и видимых слизистых оболочек), акроцианоз. У части пациентов может выявляться *facies*

*mitralis* (цианоз губ с цианотическим румянцем на щеках). В периоде декомпенсации МН пациенты могут занимать положение ортопноэ. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности у пациентов наблюдаются отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, набухание шейных вен. При осмотре области сердца иногда можно выявить сердечный горб, связанный с гипертрофией и дилатацией правого желудочка.

**Данные пальпации.** При пальпации области сердца верхушечный толчок средней силы, либо усиленный. При наличии фибрилляции предсердий пульс нерегулярный с различным наполнением и напряжением. У пациентов с МН в случае присоединения сердечной недостаточности можно выявить признаки асцита, увеличение печени, положительный гепатоюгулярный рефлюкс.

**Данные перкуссии.** Определяется смещение верхней границы до второго межреберья по парастернальной линии слева, левой границы относительной сердечной тупости влево и вниз и правой границы при декомпенсации порока. Также при перкуссии можно выявить расширение границы сосудистого пучка за счет дилатации легочной артерии. При перкуссии легких в случае развития застоя крови в большом круге кровообращения можно выявить притупление перкуторного звука или бедренный тон (признак гидроторакса), при перкуссии живота – притупление перкуторного тона (признак асцита).

**Данные аускультации.** При аускультации сердца I тон на верхушке сердца, как правило, ослаблен, II тон либо обычной громкости, либо определяется его акцент в зоне легочной артерии (при выраженной легочной гипертензии), может определяться расщепление II тона. При появлении у пациентов фибрилляции предсердий ритм сердца становится неправильным, тоны сердца различной громкости. Также у пациентов можно выслушать патологический III тон в диастолу.

В области верхушки сердца выслушивается систолический шум (может быть ранним при тяжелой недостаточности), связанный с I тоном и иррадиирующий в левую подмышечную область, а иногда и вверх вдоль грудины. Шум будет ослабевать при пробе Вальсальвы, усиливаться при проведении пробы с изометрическим мышечным напряжением, однако может ослабевать при быстром приседании на корточки, если он связан с пролапсом митрального клапана. Следует отметить, что при выраженном пролапсе митрального клапана шум в ряде случаев поздний систолический и возникает после мезосистолического щелчка (за счет резкого смещения створок митрального клапана в полость левого предсердия при быстро нарастающем давлении в ЛЖ).

При выраженной легочной гипертензии возможно также появление шума Грэхема Стилла (убывающий дующий диастолический шум с эпицентром во II межреберье слева, связанный с дилатацией ствола легочной артерии при выраженной легочной гипертензии).

**План обследования.** У пациентов с симптомами митральной недостаточности проводят: ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, трансторакальную ЭхоКГ. К исследованиям, выполняемым по показаниям, относят

стресс-эхокардиографию, чреспищеводную эхокардиографию, зондирование сердца.

Данные ЭКГ не подтверждают диагноз митральной недостаточности, однако позволяют выявить признаки гипертрофии ЛЖ, левого предсердия и правого желудочка. Также по ЭКГ можно выявить нарушения ритма и проводимости.

**ЭхоКГ.** Проведение эхокардиографии является обязательным для пациента с подозрением на МР.

**Трансторакальная ЭхоКГ** показана пациентам с подозрением на наличие МН с целью первичной оценки размеров и функции желудочков сердца, размера левого предсердия, уровня давления в легочной артерии и степени тяжести МР (табл. 3), а также с целью уточнения механизма развития МН.

**Стресс-ЭхоКГ** может выполняться бессимптомным пациентам с тяжелой МН с целью оценки толерантности к физической нагрузке и влияния нагрузки на уровень давления в легочной артерии и тяжесть митральной недостаточности.

**Таблица 3.** Критерии оценки степени тяжести митральной недостаточности по трансторакальной эхокардиографии

Показатель	Степень		
	легкая	средняя	тяжелая
Площадь струи регургитации, % площади левого предсердия	<20	20–40	>40
Диаметр <i>vena contracta</i> , мм	<3	3–6	≥7
Объем регургитации, мл	<30	30–59	≥60
Фракция регургитации, %	<30	30–49	≥50
Площадь отверстия регургитации, см <sup>2</sup>	<0,2	0,2–0,39	≥0,4

Дооперационная или интраоперационная **чреспищеводная ЭхоКГ** показана пациентам с тяжелой МН, которым назначена операция для оценки возможности и техники предстоящей операции, а также в тех случаях, в которых трансторакальная ЭхоКГ не может обеспечить диагностическую информацию относительно тяжести МН, ее механизма и/или функции ЛЖ [8].

**Рентгенография грудной клетки.** У пациентов с тяжелой МН при рентгенографии грудной клетки часто выявляется выбухание 4-й дуги левого контура сердца за счет дилатации ЛЖ, может определяться увеличение 2-й и 3-й дуг левого контура сердца, а также сглаженность талии сердца за счет уменьшения угла между этими дугами. При развитии гипертрофии, затем дилатации правого желудочка, а также дилатации правого предсердия у пациентов может определяться выбухание 2-й дуги правого контура сердца.

**Инвазивные методы исследования.** Левую вентрикулографию и измерение гемодинамики, как правило, выполняют только тем пациентам, которым планируется оперативное лечение МР, или в тех случаях, когда неинвазивные тесты не позволяют определить степень вы-

раженности МН или клинические данные и результаты неинвазивных методов исследования противоречат друг другу [8].

Коронароангиография показана перед реконструкцией митрального клапана или протезированием митрального клапана у пациентов с риском ИБС.

**Хирургическое лечение** МН включает реконструкцию и протезирование митрального клапана. Показания и противопоказания для хирургического лечения МН представлены в соответствующих руководствах и рекомендациях.

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА (ТРИКУСПИДАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Порок сердца, при котором происходит заброс крови из правого желудочка в правое предсердие в систолу желудочков вследствие нарушения целостности трикуспидального клапана. Незначительная физиологическая трикуспидальная регургитация выявляется у 60–90% здоровых людей по данным ЭхоКГ, однако она не сопровождается никакими клиническими признаками.

По разным данным, на долю трикуспидальных пороков приходится от 18 до 40%. Среди ревматических пороков сердца пороки трикуспидального клапана составляют 15–30%. В последнее время участились случаи наркомании и инвазивных внутрисердечных вмешательств, что привело к росту частоты развития инфекционного эндокардита трикуспидального клапана, превысив 7% от всех его локализаций.

**Этиология.** К развитию трикуспидальной недостаточности (ТН) могут приводить перенесенный инфекционный эндокардит, ревматизм, миксоматозная дегенерация, легочная гипертензия (первичная легочная гипертензия, а также при тромбозомболии легочной артерии, митральных пороках сердца, дефекте межпредсердной и межжелудочковой перегородки и других заболеваниях), травма грудной клетки, перенесенный инфаркт миокарда правого желудочка (очень редко), синдром Ислера–Гедингера, наличие врожденной деформации клапана (при аномалии Эбштейна, дефектах атриовентрикулярного канала).

**Патогенез.** ТН сопровождается объемной перегрузкой правого предсердия и довольно быстро приводит к его дилатации без развития существенной гипертрофии. Компенсация порока происходит аналогично МН, однако следует помнить, что компенсаторные возможности правого предсердия значительно меньше, чем у левого, следовательно, при ТН рано развивается застой крови по большому кругу кровообращения, сопровождающийся депонированием крови в печени и других органах брюшной полости, при этом приток крови к правому предсердию уменьшается. Трикуспидальная регургитация большого объема приводит к созданию волны обратного тока, сопровождающейся систолической пульсацией яремных вен и печени. При этом среднее давление

в правом предсердии увеличивается более чем в 2–3 раза. Следует также отметить, что при большом объеме трикуспидальной регургитации снижается систолическая функция правого желудочка и, следовательно, объем крови, поступающей в легочную артерию, что приводит к уменьшению застоя крови в малом круге кровообращения, если он имел место, а также преднагрузки ЛЖ. Эта гемодинамическая ситуация в некоторых случаях может иметь положительное клиническое значение при комбинации трикуспидального порока с митральными или аортальными пороками.

**Течение ТН и прогноз для пациентов.** Органическая ТН чаще всего быстро прогрессирует, несмотря на проводимую терапию. Наиболее тяжелое течение имеет ТН, которая развивается на фоне митральных пороков сердца ввиду быстрого нарастания нарушений внутрисердечной гемодинамики.

Пациенты предъявляют **жалобы** на умеренную одышку, сердцебиение, боли в области сердца, ощущение тяжести в правом подреберье, повышенную утомляемость, диспепсию.

При сборе **анамнеза** необходимо выяснить наличие перенесенного инфекционного эндокардита, наркомании, ревматизма, врожденных пороков сердца, наличие легочной гипертензии.

**Данные общего осмотра.** У пациентов с ТН можно выявить цианоз (кожи и видимых слизистых оболочек), акроцианоз. При выраженной правожелудочковой недостаточности можно увидеть «лицо Корвизара», проявляющееся одутловатостью, желтовато-бледным цветом кожи с акроцианозом, полуоткрытым ртом и тусклыми глазами. При выраженной ТН может определяться видимая пульсация шейных вен (положительный венный пульс), а также не совпадающая по времени пульсация области сердца и печени («симптом качелей»). У некоторых пациентов можно выявить симптом Виноградова (отклонение головы назад при сильной пульсации шейных вен) [9].

При прогрессировании правожелудочковой недостаточности у пациентов могут наблюдаться отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, набухание шейных вен.

При осмотре области сердца у пациентов иногда можно выявить сердечный горб, а также видимую пульсацию в третьем-четвертом межреберье слева (реже справа) от грудины, связанный с гипертрофией и дилатацией правого желудочка.

**Данные пальпации.** При пальпации области сердца часто выявляется сердечный толчок, нередко усиленный и разлитой. У пациентов с выраженной ТН пальпируется увеличенная печень, примерно у половины таких пациентов при пальпации можно выявить систолическую пульсацию печени («печеночный пульс», симптом Фридрейха), нередко определяется положительный гепатоюгулярный рефлюкс. При пальпации у пациентов с ТН также можно выявить признаки асцита.

**Данные перкуссии.** При перкуссии определяется смещение правой границы относительной сердечной тупости, а также абсолютной тупости сердца. Также при

перкуссии можно выявить смещение левой границы со- судистого пучка за счет дилатации легочной артерии.

**Данные аускультации.** При аускультации сердца I тон ослаблен у основания мечевидного отростка, может выслушиваться диастолический III тон (ритм галопа). У основания мечевидного отростка, а также у нижнего края грудины слева выслушивается систолический шум, как правило, средней интенсивности или мягкий (грубый шум чаще всего бывает при комбинированных пороках, травмах, перфорациях створки, миксоматозной дегенерации), связанный с I тоном, постоянной громкости или усиливающийся ко II тону. Шум также усиливается на вдохе (симптом Риверо–Корвалло). Если при выраженной ТН шум быстро стихает, это чаще всего связано со снижением систолической функции правого желудочка.

**План обследования** у пациентов с симптомами ТН включает проведение ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, трансторакальной ЭхоКГ.

Данные ЭКГ не подтверждают диагноз ТН, однако позволяют выявить признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка. У части пациентов можно выявить блокаду правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ является основным методом диагностики, а также определения степени тяжести и этиологии ТН. При проведении этого исследования, кроме самой ТР и ее причины

(инфекционный эндокардит, ревматизм, миксоматозная дегенерация и т.д.), можно выявить дилатацию правого предсердия и желудочка, повышение давления в правом предсердии, легочной артерии. По данным ЭхоКГ ТН считается тяжелой при радиусе проксимальной изоскоростной поверхности >9 мм, ширине *vena contracta* ≥7 мм [10], реверсивном систолическом потоке крови в печеночных венах, а также дилатации нижней полой вены и уменьшении ее коллабироваия на вдохе <50%.

**Рентгенография грудной клетки.** У пациентов с тяжелой ТН при рентгенографии грудной клетки при развитии гипертрофии и дилатации правого желудочка, а также дилатации правого предсердия может определяться выбухание 2-й дуги правого контура сердца. Также у части пациентов может определяться выбухание 1-й дуги правого контура сердца за счет увеличения верхней полой вены (ввиду выраженного застоя крови).

**Инвазивные методы исследования** в настоящее время у пациентов с изолированной ТН не рекомендованы.

**Хирургическое лечение** ТН включает протезирование и пластику трикуспидального клапана. Показания для хирургического лечения ТН представлены в соответствующих руководствах и рекомендациях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия:

**Рубаненко Анатолий Олегович (Rubanenko Anatoliy O.)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии

E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

**Дьячков Владислав Александрович (Dyachkov Vladislav A.)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии

E-mail: gelios-13@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8891-6088>

**Шукин Юрий Владимирович (Shchukin Yuriy V.)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии

E-mail: samgmu\_pt@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0387-8356>

**Рубаненко Олеся Анатольевна (Rubanenko Olesya A.)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>

**Юрченко Ирина Николаевна (Yurchenko Irina N.)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии

E-mail: in-samendo@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В. Кардиология : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто [Электронный ресурс]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

2. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. М. : АССХ, ВНОК, 2016. 41 с.

3. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24, N 13. P. 1231–1243.

4. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Клапанные пороки сердца. М. : МЕДпресс-информ, 2017. 144 с.

5. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 23, № 7. С. 103–155.

6. Аортальная регургитация. Клинические рекомендации. М. : АССХ, ВНОК, 2016. 36 с.

7. Митральный стеноз. Клинические рекомендации. М. : АССХ, ВНОК, Российское научное общество рентгеноэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов. 2016. 49 с.

8. Митральная регургитация. Клинические рекомендации. М. : АССХ, ВНОК, Российское научное общество рентгеноэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов. 2016. 30 с.

9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Пропедевтика внутренних болезней. Кардиология : учебное пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.

10. Шукин Ю.В., Дьячков В.А., Суркова Е.А., Медведева Е.А. и др. Функциональная диагностика в кардиологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 336 с.

## REFERENCES

1. Cardiology. National guideline. In: Y.V. Shlyakht (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 800 p. (in Russian)

2. Aortic stenosis. Clinical guidelines. Moscow: Assotsiatsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii, Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, 2016: 41 p. (in Russian)

3. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003; 24 (13): 1231–43.

4. Novikov V.I., Novikova T.N. Valvular heart diseases. Moscow: MEDpress-inform, 2017: 144 p. (in Russian)

5. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (7): 103–55. (in Russian)

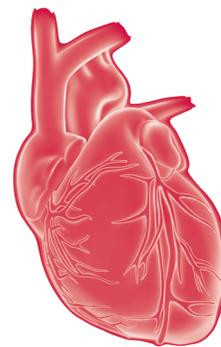
6. Aortic regurgitation. Clinical guidelines. Moscow: Assotsiatsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii, Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, 2016: 36 p. (in Russian).

7. Mitral stenosis. Clinical guidelines. Moscow: Assotsiatsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii, Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, Rossiyskoe nauchnoe obshchestvo rentgenendovaskulyarnyykh khirurgov i interventsiyonnykh radiologov, 2016: 49 p. (in Russian)

8. Mitral regurgitation. Moscow: Assotsiatsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii, Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov, Rossiyskoe nauchnoe obshchestvo rentgenendovaskulyarnyykh khirurgov i interventsiyonnykh radiologov, 2016: 30 p. (in Russian)

9. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Propaedeutics of internal diseases. Cardiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 272 p. (in Russian)

10. Shchukin Y.V., Diachkov V.A., Surkova E.A., Medvedeva E.A., et al. Ultrasound diagnostics in cardiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 336 p. (in Russian)



# Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы

Чаулин А.М.

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аденозин – эндогенный пуриновый нуклеозид с коротким периодом полураспада. Он регулирует многие физиологические функции, включая функционирование сердечно-сосудистой системы. В нашем обзоре представлены сведения о влиянии аденозина на электрофизиологию миокарда и лечебно-диагностические возможности в отношении аритмий. Обсуждаются эффекты аденозина на сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки, воспалительные и метаболические процессы при нормальных и патологических условиях. Также уделено внимание воздействию аденозина на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза.

**Для цитирования:** Чаулин А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 37–45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004

**Статья поступила в редакцию** 19.08.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

## Ключевые слова:

аденозин, сердечно-сосудистая система, аденозиновые рецепторы, метаболизм, гемостаз

## Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system

Chaulin A.M.

Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia  
Samara State Medical University, Samara, Russia

Adenosine is an endogenous purine nucleoside with short half-life and regulates many physiological functions, including functions of the cardiovascular system. In this review effects of adenosine on cardiac electrophysiologic properties and diagnostic and treatment options for arrhythmias are represented. The effects of adenosine on vascular endothelium, smooth muscle cells, inflammatory response and metabolic processes under normal and pathological conditions are discussed. Furthermore influence of adenosine on vascular-platelet link of hemostasis is also highlighted.

**For citation:** Chaulin A.M. Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 37–45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004 (in Russian)

**Received** 19.08.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

## Keywords:

adenosine, cardiovascular system, adenosine receptors, metabolism, hemostasis

## ПОНЯТИЕ О СИНТЕЗЕ И МЕТАБОЛИЗМЕ АДЕНОЗИНА

Аденозин является эндогенным пуриновым нуклеозидом, широко распространенным во всех тканях и жидкостях организма, оказывающим множество физиологических эффектов на сердечно-сосудистую, нервную, дыхательную системы, желудочно-кишечный тракт, почки, форменные элементы крови и др. В этом обзоре рассматриваются эффекты аденозина, имеющие важное значение в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Действие аденозина реализуется через 4 основных типа рецепторов клеточной поверхности – аденозиновые рецепторы (AP1), AP2A, AP2B, AP3, цитоплазматические домены которых сопряжены с G-белками. Все 4 рецептора по химическому строению – сложные белки (N-связанные гликопротеиды); они расположены практически повсеместно, кодируются разными генами и дифференцированы на основании их сродства к агонистам и антагонистам аденозина [1].

Мощным стимулом для генерации и высвобождения аденозина является клеточный стресс (гипоксия, ишемия и воспаление). Образование аденозина может происходить несколькими способами, внутри- и внеклеточно (рис. 1). Основными источниками аденозина являются пуриновые нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ, цАМФ) и производное аминокислоты цистеина (S-аденозилгомоцистеин).

Внутриклеточный биогенез аденозина заключается в последовательном дефосфорилировании (отщепления фосфатной группы) молекул АТФ, АДФ и АМФ. Аденозин также может быть образован внутриклеточно из АТФ посредством аденилатциклаз-опосредованного превращения АТФ в цАМФ, который затем превращается в АМФ с помощью фосфодиэстераз. Последующая активность цитоплазматических 5-нуклеотидаз превращает АМФ в аденозин, который, в свою очередь, может превращаться обратно в АМФ за счет действия ферментов аденозиндезаминазы и аденозинкиназы с образованием промежуточного соединения инозина. Существует 2-й внутриклеточный путь генерации аденозина из S-аденозилгомоцистеина под действием фермента гидролазы S-аденозилгомоцистеина [2].

Внеклеточно АТФ превращается в аденозин благодаря последовательному действию 2 энзимов: 1) эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазы-1 [E-NTPDases-1 (CD39)]; 2) экто-5-нуклеотидазы (CD73). Под действием CD39 из АТФ вначале образуется вначале АДФ, а потом АМФ, который в дальнейшем под действием CD73 превращается в аденозин [3].

Аденозин, высвободившийся во внеклеточное пространство или плазму крови, имеет короткий период полураспада, который объясняется его быстрым удалением. Наиболее быстрое поглощение аденозина с последующим метаболизированием осуществляется эндотелиальными клетками и эритроцитами. Как только аденозин попадает внутрь клетки, он фосфорилируется аденозинкиназами с образованием АМФ или расщепляется аденозиндезаминазой до инозина.

Аденозин является гидрофильной молекулой, он практически непроницаем для клеточных мембран, поэтому его элиминация осуществляется посредством 2 типов нуклеозидных переносчиков: равновесные транспортеры нуклеозидов (ENT) и концентрирующие переносчики нуклеозидов (CNT).

ENT действуют посредством облегчающей диффузии, являются двунаправленными, не зависят от натрия, обладают большой селективностью и существуют во многих типах клеток. Тогда как CNT являются нуклеозид-натриевыми симпортами, наблюдаются только в определенных типах клеток и имеют более ограниченную специфичность [4, 5].

Распределение нуклеозидных транспортеров и их подтипов в разных клетках сильно варьирует. Так, например, в гладких миоцитах сосудистой стенки 95% транспорта аденозина опосредовано ENT1, а остальная часть приходится на ENT2. А в эндотелиоцитах вклад в поглощение аденозина имеет совсем другую картину: ENT1 – 60%, ENT2 – 10% и CNT2 – 30% [5].

Нуклеозидные транспортеры имеют важное фармакологическое значение, поскольку могут служить мишенями для действия многих препаратов. Так, например, ингибитор активации тромбоцитов тикагрелол может блокировать ENT1, повышая концентрацию аденозина, за счет чего имеет дополнительную эффективность. По литературным данным [4], ENT служат мишенями для более чем 30 одобренных препаратов, что приводит к усилению или ослаблению аденозин-опосредуемых эффектов.

## АДЕНОЗИН И ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА МИОКАРДА, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Относительно давно было отмечено, что аденозин оказывает сильные и клинически значимые эффекты на электрофизиологию сердца [6]. Все 4 рецептора (AP1, AP2A, AP2B, AP3) были обнаружены в сердце, которое с позиций гистологии представляет собой смешанную ткань, включающую кардиомиоциты, соединительную ткань и фибробласты, эндотелиоциты и гладкие миоциты сосудистого русла, тучные клетки и др. Преимущественная локализация определенных типов аденозиновых рецепторов различна в разных гистологических компонентах сердца и до сих пор окончательно не установлена. Было показано, что AP1 и AP3 присутствуют на поверхности кардиомиоцитов [7]. В коронарной сосудистой сети некоторые авторы обнаружили AP2A и AP2B. В то же время, по некоторым данным, присутствие в венечных сосудах AP2B не было доказано и является спорным [8].

Стимуляция расположенного на кардиомиоцитах AP1 вызывает инотропное ингибирующее действие на сократительную способность миокарда. T.S. Monahan и соавт. показали, что аденозин увеличивает сокра-



**Рис. 1.** Внутри- и внеклеточное образование аденозина  
Здесь и на рис. 2: АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

тительную способность посредством активации AP2A в интактном сердце крыс независимо от активации  $\beta_1$ -адренергических рецепторов [9].

Аденозин действует на рецепторы в синоатриальном (СА) и атриовентрикулярном (АВ) узле. При избирательной стимуляции AP1, расположенных на клеточной поверхности атипичных кардиомиоцитов, сокращается продолжительность, понижается амплитуда и снижается скорость нарастания потенциала действия клеток АВ-узла, замедляется импульсная проводимость через АВ-узел [10, 11]. Аденозин уменьшает спонтанную депolarизацию пейсмекерных клеток СА-узла и скорость проводимости в АВ-узле. При этом действие как на СА-узел, так и на АВ-узел зависит от дозы и весьма непродолжительно по времени. Быстрое отрицательное дромотропное действие на скорость проводимости в АВ-узле является основанием для клинического введения аденозина путем внутривенной болюсной инъекции в качестве противоаритмического агента для лечения острых приступов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, опосредованной механизмом re-entry (повторного обратного входа импульса), вовлекающим АВ-узел [12, 13]. Аденозин прерывает проводимость через АВ-узел и резко останавливает волну повторного входа, когда она приближается к узловой ткани [14].

Помимо терапевтических свойств, аденозин также можно использовать для диагностических целей – в дифференциальной диагностике широких QRS-комплексных тахикардий (когда ширина комплекса в ряде отведений >0,12 с), этиологию которых установить крайне сложно. При этом причина широкой тахикардии должна быть идентифицирована с особой тщательностью, поскольку определенные методы лечения могут привести к фатальным последствиям. Наджелудочковая тахикардия с аберрантным проведением может быть остановлена аденозином, тогда как желудочковую тахикардию остановить аденозин практически не сможет, и в этом случае следует воздействовать на другую причину: скорректировать электролиты сыворотки крови (в первую очередь калий и магний), использовать антиаритмические препараты, а в серьезных случаях применяют электрическую кардиоверсию/дефибрилляцию [15].

В исследовании K.A. Marill и соавт. показано, что аденозин полезен и безопасен в качестве диагностического и терапевтического средства для пациентов с устойчивой (регулярной) мономорфной тахикардией с широким комплексом QRS. При постановке диагноза вероятность суправентрикулярной тахикардии увеличилась в 36 раз после положительного ответа на аденозин, а вероятность желудочковой тахикардии увеличилась в 9 раз, когда не было ответа на аденозин [16, 17].

После проведенной трансплантации сердца довольно часто, примерно у 50% детей и взрослых пациентов встречается суправентрикулярная тахикардия. J.N. Flyer и соавт. в проспективном исследовании использовали аденозин для лечения наджелудочковой тахикардии для изменения потенциала действия АВ-узла. В исследовании приняли участие 80 пациентов (от 6

мес до 25 лет), перенесшие трансплантацию сердца; ни у одного из них не зарегистрирована асистолия после введения аденозина 200 мкг/кг, при этом АВ-блок индуцировался у 96% пациентов – это свидетельствует о том, что лечение было безопасным и эффективным [18].

Аденозин противопоказан при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта с фибрилляцией предсердий, поскольку, как показано, в исследовании A.K. Gupta и соавт., может привести к фибрилляции желудочков [19]. Во время внутривенного введения аденозина возникает ряд общеизвестных побочных эффектов, таких как гипотензия, бронхоспазм, гиперемия лица и головная боль. По данным крупного мультицентрового исследования (21 учреждение), включившего 9256 пациентов, незначительные и хорошо переносимые нежелательные эффекты были зафиксированы у 81% пациентов, при этом серьезные последствия встречались крайне редко: среди них 7 эпизодов тяжелого бронхоспазма, 1 эпизод отека легких и 1 случай инфаркта миокарда, при этом все пациенты выжили. Побочные эффекты развиваются очень быстро и быстро исчезают после инфузии аденозина, что обусловлено коротким периодом полувыведения препарата [20].

## ДЕЙСТВИЕ АДЕНОЗИНА НА СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ, ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Аденозин способен регулировать тонус (напряжение) сосудистой стенки артерий за счет расслабления гладкомышечных клеток. Эта релаксация снижает сосудистое сопротивление, облегчая поступление крови и доставку кислорода. В эксперименте на изолированных сосудах свиньи установлено, что эффекты аденозина на коронарный кровоток определяются главным образом активацией AP2A [21].

Важность AP2A в вазорелаксации подтверждается работой D.S. Ponnoth и соавт. (2009). Так, аденозин-опосредованное расслабление аорты отсутствовало у мышей с нокаутом (инактивацией) гена AP2A [22]. Однако молекулярные механизмы аденозин-индуцированной сосудистой релаксации до конца не изучены.

A. Arsyad и соавт. (2016) изучали молекулярные эффекты релаксации грудной аорты крыс под действием аденозина. Аденозин активирует рецепторы AP2A, вызывая открытие потенциал-управляемых калиевых каналов (Kv) и АТФ-зависимых калиевых каналов (КАТФ) на гладкомышечных клетках. Это приводит к гиперполяризации мембраны, релаксации и вазодилатации [23, 24].

Экспрессия AP2A и/или передача сигналов могут изменяться при некоторых патологических состояниях. H. Labazi и соавт. изучали экспрессию AP2A и регуляцию коронарного кровотока в условиях сахарного диабета типа 1. В качестве объекта исследования использованы лабораторные мыши, сахарный диабет у которых был

вызван множественными инъекциями низкодозированного токсичного для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы стрептозоцина. Экспрессию AP2A определяли иммуногистохимическим способом в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. Коронарный кровоток оценивали эхокардиографией и доплерографией в ответ на введение неспецифического и специфического агонистов AP2A. Авторы отметили увеличение экспрессии AP2A в гладких миоцитах (на 160%) и эндотелиоцитах (на 140%) у мышей с диабетом типа 1 по сравнению с контролем. Увеличение экспрессии AP2A у диабетных мышей, в свою очередь, привело к более сильному увеличению коронарного кровотока после введения агонистов AP2A по сравнению с контрольными животными. Повышенная экспрессия AP2A в условиях сахарного диабета, по мнению авторов, может выступать в качестве защитного механизма [25].

Повышение экспрессии AP2A у мышей с моделью сахарного диабета типа 1 (стрептозоцин-индуцированного) также отмечено в ряде исследований: в кардиомиоцитах [26], почках [27], печени [28] и гиппокампе [29]. Изменения в экспрессии AP2A могут быть связаны с патогистологическими изменениями данных органов (диабетическая печень, диабетические почки и др.) и свидетельствовать о важной роли аденозина в патогенезе при сахарном диабете. В то же время не исключено, что данный механизм (гиперэкспрессии AP2A) обладает протекторными свойствами для данных органов-мишеней. В частности, изменение сосудистой реактивности, выражающееся в аденозин-опосредованной дилатации, может быть компенсаторным механизмом для уравнивания повышенной адренергической сократимости сосудов, наблюдаемой при сахарном диабете. Однако данный механизм компенсации наиболее активен на ранней фазе заболевания и по мере прогрессирования, утрачивает свои позиции [30, 31].

Несмотря на довольно широкий спектр (арсенал) препаратов, которые позволяют контролировать (нивелировать) патогенетическое течение сахарного диабета (инсулин и гипогликемические средства), важнейшей задачей исследователи считают разработку нового терапевтического подхода, который позволит восстанавливать количество инсулин-продуцирующих клеток. Так, на модели сахарного диабета у рыбок Данио проведен скрининг примерно 7000 молекул для поиска усилителей регенерации. Из них наиболее мощным стимулятором регенерации оказался агонист AP2A рецепторов – аденозина 5'-N-этилкарбоксамидоаденозин (NECA), который у подопытных животных увеличивал пролиферацию  $\beta$ -клеток и ускорял восстановление нормогликемии [32].

Одним из важнейших механизмов, который противодействует эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу, считается ослабление воспалительных реакций. Аденозин рассматривается, как противовоспалительный (иммуносупрессивный) медиатор, благодаря способности ингибировать активацию различных иммунных клеток и выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др.) при одно-

временном повышении образования противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$  и др.) [33, 34].

O. Andersson, опираясь на полученные данные о противовоспалительных свойствах аденозина, считает, что агонизм AP2A может способствовать выживанию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса в воспалительной микросреде [35].

Учитывая тесную взаимосвязь сахарного диабета с развитием сердечно-сосудистой (макро- и микроангиопатий) и почечной (диабетическая нефропатия) патологии, некоторые исследователи считают, что дальнейшее изучение системы аденозиновых рецепторов и их агонистов на молекулярном уровне является весьма перспективным направлением [36].

B. Teng и соавт. выявили увеличение экспрессии AP2A в коронарных артериях и передачу сигналов (индуцированное агонистами AP2A усиление коронарного кровотока) у мышей с гиперлипидемией и атеросклерозом [37].

Аденозин (неспецифический активатор аденозиновых рецепторов) и AP2A-селективный агонист регаденозон (Lexiscan, Astellas Pharma US, Inc, Deerfield, IL), одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), обычно используются в клинической практике для выявления ишемической болезни сердца (ИБС). Причем регаденозон более благоприятен вследствие своей избирательности и минимальности системных и побочных эффектов [38, 39]. Важно понимать, что ввиду повышенной экспрессии аденозиновых рецепторов и усиления передачи сигналов, использование аденозина и регаденозона для визуализации перфузии миокарда может не подойти лицам с ранними стадиями ИБС, поскольку будет переоценивать коронарный резерв у данной категории пациентов [37].

Аденозин несколько влияет на обменные процессы, оказывает влияние на метаболизм глюкозы, проявляя инсулиноподобное действие. В исследовании показано, что аденозин стимулирует поглощение глюкозы миокардом [40]. Это может иметь важное значение в условиях стресса (на фоне избытка контринсулярных гормонов) и при сахарном диабете.

T. Maeda и соавт. изучали роль подтипов аденозиновых рецепторов в углеводном обмене. Авторы установили, что аденозин посредством активации AP1 снижает плазменные концентрации глюкозы, лактата и инсулина, тогда как стимуляция экзогенным аденозином AP2A ведет к гипергликемии и гиперлактатемии. По расчетам авторов, через активацию AP1 аденозин способствует утилизации примерно 12% глюкозы [41].

Снижение доступности и поглощения свободных жирных кислот является фармацевтической целью для улучшения переносимости глюкозы и резистентности к инсулину. J. Shearer и соавт. показали, что селективный агонизм AP1 снижает уровень циркулирующих жирных кислот, что приводит к улучшению клиренса глюкозы во всем организме и в крысиной модели сердца с индуцированной инсулинорезистентностью [42].

## АДЕНОЗИН И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КОМПОНЕНТ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Интракоронарный тромбоз, являющийся одной из ведущих причиной острых коронарных событий, в значительной степени возникает вследствие активации тромбоцитов, что ведет к их дегрануляции, адгезии, агрегации и в конечном итоге образованию тромбоцитарной пробки. Ингибирование активации тромбоцитов является неотъемлемой частью медикаментозной терапии острого коронарного синдрома [43, 44].

Важнейшие препараты, угнетающие тромбоцитарный гемостаз и являющиеся составной частью медикаментозной терапии, включают ингибиторы образования тромбосана (аспирин), антагонисты АДФ (ингибиторы пуринергических рецепторов – P2Y), тиенопиридины (клопидогрел и прасугрел) и нетиенопиридины (тикагрелол) [45].

Частично процесс активации тромбоцитов является результатом взаимодействия АДФ с тромбоцитарными пуринергическими рецепторами (P2Y), среди которых клиническое значение имеют P2Y1 и P2Y12. Рецептор P2Y1 необходим для индукции агрегации тромбоцитов с помощью АДФ и может инициировать процесс агрегации тромбоцитов, но этого недостаточно для полной реакции агрегации на АДФ [44].

Тромбоциты на своей клеточной мембране экспрессируют рецепторы в значительной степени AP2A и в меньшей степени AP2B, но на них отсутствуют AP1 и AP3. Аденозин, связываясь с AP2A, экспрессированном на поверхности тромбоцитов, имитирует аденилатциклазу, приводя к увеличению внутриклеточного цАМФ в тромбоцитах, который сильно ингибирует их активацию.

D. Yang и соавт. (2010) изучали роль AP2B в регуляции функции тромбоцитов. Авторы отметили, что в обычных условиях тромбоциты и их предшественники – мегакариоциты – экспрессируют низкие уровни AP2B. Однако при повреждении и системном воспалении ген, кодирующий AP2B, сильно активируется. Повышение экспрессии AP2B приводит к повышению цАМФ и снижению количества рецепторов P2Y1. В свою очередь, мышинные тромбоциты, лишённые AP2B, отличаются более высокой реакцией агрегации, что коррелирует со снижением внутриклеточной концентрации цАМФ [46].

Что касается антитромбоцитарного эффекта, тикагрелол действует сильнее по сравнению с клопидогрелом, быстро и сильно блокируя агрегацию кровяных пластинок [47]. Так, в исследовании PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) тикагрелол значительно уменьшал частоту инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сосудистых причин по сравнению со стандартным лечением клопидогрелом. Однако побочные эффекты (одышка и бессимптомные желудочковые паузы) были более частыми у пациентов, получавших тикагрелол, по сравнению с пациентами, которые получали клопидогрел [48].

S. Nylander и соавт. (2013) впервые представили доказательство того, что тикагрелол, помимо прямого ан-

тиагрегантного действия (антагонизма тромбоцитарных рецепторов P2Y12), обладает дополнительным антиагрегантным механизмом, индуцируя повышение аденозина. Аденозин, в свою очередь, ингибирует агрегацию кровяных пластинок, воздействуя на AP2A. Тем не менее было не совсем понятно, каким образом тикагрелол приводит к повышению плазменных концентраций аденозина [49].

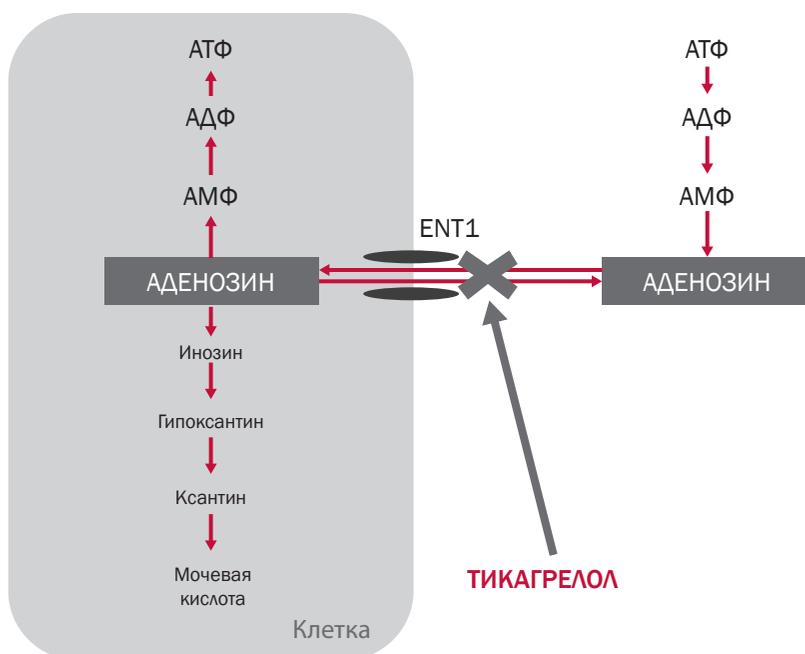
В экспериментальном исследовании на животных J.J. van Giezen и соавт. отметили, что тикагрелол за счет повышения аденозина усиливает коронарный кровоток. Кроме того, эти исследователи предположили, что повышение аденозина обусловлено ингибированием его поглощения эритроцитами [50].

Предположительный молекулярный механизм тикагрелол-индуцированного повышения аденозина представлен на рис. 2.

A. Wittfeldt и соавт. (2013) изучали вазодилатационные реакции тикагрелола и аденозина у людей. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 40 здоровых пациентов были рандомизированы для получения однократной дозы тикагрелола (180 мг) или плацебо перекрестным способом. Скорость коронарного кровотока оценивали с помощью трансторакальной доплероэхокардиографии в состоянии покоя после многократных ступенчатых инфузий аденозина, введенных до и после исследуемого препарата, и снова после инфузии теofilлина. Тикагрелол значительно усиливал аденозин-индуцированную скорость коронарного кровотока по сравнению с плацебо ( $p=0,008$ ). Кроме того, тикагрелол усиливал ощущение одышки во время инфузии аденозина, а теofilлин подавлял их действие [51].

L. Bonello и соавт. (2014) в проспективном рандомизированном клиническом исследовании изучили влияние тикагрелола и клопидогрела на концентрацию аденозина в плазме у 60 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Плазменные концентрации аденозина измеряли при помощи жидкостной хроматографии. Пациенты, получавшие тикагрелол, имели значительно более высокие плазменные уровни аденозина, чем пациенты, получавшие клопидогрел [1,5 мкМ (IQR от 0,98 до 1,7 мкМ) vs 0,68 мкМ (IQR от 0,49 до 0,78 мкМ);  $p<0,01$ ]. Кроме того, исследователи обнаружили, что тикагрелол значительно ингибировал поглощение аденозина эритроцитами по сравнению и с клопидогрелом ( $p<0,001$ ), и с контрольной группой ( $p<0,001$ ). Клопидогрел не оказал значимого влияния на поглощение аденозина эритроцитами по сравнению с контрольной группой. Исходя из данных наблюдений авторы сделали вывод, что действие тикагрелола обусловлено значительным увеличением концентрации аденозина у пациентов с ОКС, а повышение аденозина связано с ингибированием его поглощения эритроцитами [52].

X. Li и соавт. (2017) провели проспективное когортное исследование, цель которого заключалась в сравнении способностей тикагрелола и клопидогрела ингибировать агрегацию тромбоцитов и влиять на уровни аденозина, цАМФ, АДФ в крови. В исследование вошли 68 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Оценку ингибирования агрегации тромбоцитов (IPA, %) осуществляли при по-



**Рис. 2.** Молекулярный механизм повышения аденозина при действии тикагрелола

мощи тромбоэластографа. Концентрации аденозина, цАМФ и АДФ измеряли ферментативными и иммунологическими методами. Не было существенных различий в исходных концентрациях данных показателей. Среднее значение IPA у пациентов, получавших тикагрелол, было значительно выше, чем у пациентов, принимающих клопидогрел (93,5% vs 67,2%;  $p=0,000$ ). Пациенты, получающие тикагрелол, имели значительно более высокие концен-

трации аденозина и цАМФ, по сравнению с пациентами, принимающими клопидогрел. Исследователи отметили наличие корреляции между IPA и плазменными уровнями аденозина ( $r=0,390$ ,  $p=0,001$ ), а также между IPA и концентрацией цАМФ ( $r=0,390$ ,  $p=0,001$ ) [53].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.)** – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия  
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sands W.A., Palmer T.M. Adenosine receptors and the control of endothelial cell function in inflammatory disease // *Immunol. Lett.* 2005. Vol. 101, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.imlet.2005.04.005.
2. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367, N 24. P. 2322–2333. doi: 10.1056/NEJMra1205750.
3. Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2000. Vol. 362, N 4–5. P. 299–309. doi: 10.1007/s002100000309.
4. Boswell-Casteel R.C., Hays F.A. Equilibrative nucleoside transporters – a review // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2017. Vol. 36, N 1. P. 7–30. doi: 10.1080/15257770.2016.1210805.
5. Li R.W., Yang C., Sit A.S., Lin S.Y. et al. Physiological and pharmacological roles of vascular nucleoside transporters // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012. Vol. 59, N 1. P. 10–15. doi: 10.1097/FJC.0b013e31820eb788.
6. Headrick J.P., Peart J.N., Reichelt M.E., Haseler L.J. Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1808, N 5. P. 1413–1428. doi: 10.1016/j.bbame.2010.11.016.
7. Cohen M.V., Yang X., Downey J.M. A (2b) adenosine receptors can change their spots // *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 159, N 8. P. 1595–1597. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00668.x.
8. Mubagwa K., Flameng W. Adenosine receptors and myocardial protection: an updated overview // *Cardiovasc. Res.* 2001. Vol. 52, N 1. P. 25–39.
9. Monahan T.S., Sawmiller D.R., Fenton R.A., Dobson J.G. Jr. Adenosine A (2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. Vol. 279, N 4. P. H1472–H1481.
10. Dhalla A.K., Shryock J.C., Shreenivas R., Belardinelli L. Pharmacology and therapeutic applications of A1 adenosine receptor ligands // *Curr. Top. Med. Chem.* 2003. Vol. 3, N 4. P. 369–385.
11. Wang D., Shryock J.C., Belardinelli L. Cellular basis for the negative dromotropic effect of adenosine on rabbit single atrioventricular nodal cells // *Circ. Res.* 1996. Vol. 78, N 4. P. 697–706.
12. Belardinelli L., Linden J., Berne R.M. The cardiac effects of adenosine // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1989. Vol. 32, N 1. P. 73–97.
13. Biaggioni I., Olafsson B., Robertson R.M., Hollister A.S. et al. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man.

- Evidence for chemoreceptor activation // *Circ. Res.* 1987. Vol. 61, N 6. P. 779–786.
14. Lerman B.B., Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts // *Circulation.* 1991. Vol. 83, N 5. P. 1499–1509.
15. Janeira L.F. Differentiating wide complex tachycardias // *Am. Fam. Physician.* 1996. Vol. 54, N 5. P. 1573–1584.
16. Marill K.A., Wolfram S., Desouza I.S., Nishijima D.K. et al. Adenosine for wide-complex tachycardia: efficacy and safety // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37, N 9. P. 2512–2518. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a93661.
17. Raiten J.M., Lynch C. 3rd. The use of adenosine in patients with wide complex supraventricular tachycardias // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, N 3. P. 1016–1017. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc435f.
18. Flyer J.N., Zuckerman W.A., Richmond M.E., Anderson B.R. et al. Prospective study of adenosine on atrioventricular nodal conduction in pediatric and young adult patients after heart transplantation // *Circulation.* 2017. Vol. 135, N 25. P. 2485–2493. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028087.
19. Gupta A.K., Shah C.P., Maheshwari A., Thakur R.K. et al. Adenosine induced ventricular fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002. Vol. 25, N 4. P. 477–480.
20. Cerqueira M.D., Verani M.S., Schwaiger M., Heo J. et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 23, N 2. P. 384–389.
21. Hein T.W., Wang W., Zoghi B., Muthuchamy M. et al. Functional and molecular characterization of receptor subtypes mediating coronary microvascular dilation to adenosine // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001. Vol. 33, N 2. P. 271–282. doi: 10.1006/jmcc.2000.1298.
22. Ponnoth D.S., Sanjani M.S., Ledent C., Roush K. et al. Absence of adenosine-mediated aortic relaxation in A(2A) adenosine receptor knockout mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297, N 5. P. H1655–H1660. doi: 10.1152/ajpheart.00192.2009.
23. Arsyad A., Dobson G.P. Adenosine relaxation in isolated rat aortic rings and possible roles of smooth muscle Kv channels, KATP channels and A2a receptors // *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2016. Vol. 17, N 1. P. 23. doi: 10.1186/s40360-016-0067-8.
24. Гризель А.В., Глухов Г.С., Соколова О.С. Механизмы активации потенциал-управляемых калиевых каналов // *Acta Naturae (русскаяязычная версия).* 2014. Т. 6, № 4 (23). С. 12–28.
25. Labazi H., Teng B., Zhou Z., Mustafa S.J. Enhanced A2A adenosine receptor-mediated increase in coronary flow in type I diabetic mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. Vol. 90. P. 30–37. doi: 10.1016/j.jmcc.2015.11.033.
26. Grden M., Podgorska M., Szutowicz A., Pawelczyk T. Altered expression of adenosine receptors in heart of diabetic rat // *J. Physiol. Pharmacol.* 2005. Vol. 56, N 4. P. 587–597. PMID: 16391416.
27. Pawelczyk T., Grden M., Rzepko R., Sakowicz M. et al. Region-specific alterations of adenosine receptors expression level in kidney of diabetic rat // *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167, N 2. P. 315–325.
28. Grden M., Podgorska M., Szutowicz A., Pawelczyk T. Diabetes-induced alterations of adenosine receptors expression level in rat liver // *Exp. Mol. Pathol.* 2007. Vol. 83, N 3. P. 392–398.
29. Duarte J.M., Oliveira C.R., Ambrosio A.F., Cunha R.A. Modification of adenosine A1 and A2 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats // *Neurochem. Int.* 2006. Vol. 48, N 2. P. 144–150.
30. Labazi H., Teng B., Mustafa S.J. Functional changes in vascular reactivity to adenosine receptor activation in type I diabetic mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 820. P. 191–197. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.034.
31. Antonioli L., Blandizzi C., Csoka B., Pacher P. et al. Adenosine signalling in diabetes mellitus – pathophysiology and therapeutic considerations // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. Vol. 11, N 4. P. 228–241. doi: 10.1038/nrendo.2015.10.
32. Andersson O., Adams B.A., Yoo D., Ellis G.C. et al. Adenosine signaling promotes regeneration of pancreatic  $\beta$ -cells in vivo // *Cell Metab.* 2012. Vol. 15, N 6. P. 885–894. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.018.
33. Ernst P.B., Garrison J.C., Thompson L.F. Much ado about adenosine: adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, N 4. P. 1993–1998. doi: 10.4049/jimmunol.1000108.
34. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M.R. Adenosine signalling during acute and chronic disease states // *J. Mol. Med.* 2013. Vol. 91, N 2. P. 173–181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
35. Andersson O. Role of adenosine signalling and metabolism and  $\beta$ -cell regeneration // *Exp. Cell Res.* 2014. Vol. 321, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.11.019.
36. Peleli M., Carlstrom M. Adenosine signalling in diabetes mellitus and associated cardiovascular and renal complications // *Mol. Aspects Med.* 2017. Vol. 55. P. 62–74. doi: 10.1016/j.mam.2016.12.001.
37. Teng B., Mustafa S.J. A(2A) adenosine receptor-mediated increase in coronary flow in hyperlipidemic APOE-knockout mice // *J. Exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 3. P. 59–68. doi: 10.2147/JEP.S18945.
38. Buhr C., Gossel M., Erbel R., Eggebrecht H. Regadenoson in the detection of coronary artery disease // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4, N 2. P. 337–340. PMID: 18561509.
39. Bender S.B., Tune J.D., Borbouse L., Long X. et al. Altered mechanism of adenosine-induced coronary arteriolar dilation in early-stage metabolic syndrome // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2009. Vol. 234, N 6. P. 683–692. doi: 10.3181/0812-RM-350.
40. Angello D.A., Berne R.M., Coddington N.M. Adenosine and insulin mediate glucose uptake in normoxic rat hearts by different mechanisms // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 265, N 3. Pt 2. H880–H885. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H880.
41. Maeda T., Koos B.J. Adenosine A1 and A2a receptors modulate insulinemia, glycemia, and lactatemia in fetal sheep // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 296, N 3. P. R693–R701. doi: 10.1152/ajpregu.90363.2008.
42. Shearer J., Severson D.L., Su L., Belardinelli L. et al. Partial A1 adenosine receptor agonist regulates cardiac substrate utilization in insulin-resistant rats in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 328, N 1. P. 306–311. doi: 10.1124/jpet.108.143594.
43. Steinhubl S.R., Moliterno D.J. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005. Vol. 5, N 6. P. 399–408. doi: 10.2165/00129784-200505060-00007.
44. Savi P., Beauverger P., Labouret C., Delfaud M. et al. Role of P2Y1 purinoceptor in ADP-induced platelet activation // *FEBS Lett.* 1998. Vol. 422, N 3. P. 291–295.
45. Ostergaard L., Fosbol E.L., Roe M.T. The role of antiplatelet therapy in primary prevention. A review // *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23, N 9. P. 1294–1306. doi: 10.2174/1381612822666161205115540.
46. Yang D., Chen H., Koupenova M., Carroll S.H. et al. A new role for the A2b adenosine receptor in regulating platelet function // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8, N 4. P. 817–827. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03769.x.
47. Ferri N., Corsini A., Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties // *Drugs.* 2013. Vol. 73, N 15. P. 1681–1709. doi: 10.1007/s40265-013-0126-z.
48. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, N 11. P. 1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
49. Nylander S., Femia E.A., Scavone M., Berntsson P. et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism // *J. Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11, N 10. P. 1867–1876. doi: 10.1111/jth.12360.
50. van Giezen J.J., Sidaway J., Glaves P., Kirk I. et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 17, N 2. P. 164–172. doi: 10.1177/1074248411410883.
51. Wittfeldt A., Emanuelsson H., Brandrup-Wognsen G., van Giezen J.J. et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, N 7. P. 723–727. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.032.
52. Bonello L., Laine M., Kipson N., Mancini J. et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 9. P. 872–877. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.067.
53. Li X., Wang Q., Xue Y., Chen J. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel increased adenosine and cyclic adenosine monophosphate plasma concentration in acute coronary syndrome patients // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol. 120, N 6. P. 610–614. doi: 10.1111/bcpt.12752.

## REFERENCES

1. Sands W.A., Palmer T.M. Adenosine receptors and the control of endothelial cell function in inflammatory disease. *Immunol Lett.* 2005; 101 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.imlet.2005.04.005.
2. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N Engl J Med.* 2012; 367 (24): 2322–33. doi: 10.1056/NEJMr1205750.
3. Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2000; 362 (4–5): 299–309. doi: 10.1007/s00210000309.
4. Boswell-Casteel R.C., Hays F.A. Equilibrative nucleoside transporters – a review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2017; 36 (1): 7–30. doi: 10.1080/15257770.2016.1210805.
5. Li R.W., Yang C., Sit A.S., Lin S.Y., et al. Physiological and pharmacological roles of vascular nucleoside transporters. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 59 (1): 10–5. doi: 10.1097/FJC.0b013e31820eb788.
6. Headrick J.P., Peart J.N., Reichelt M.E., Haseler L.J. Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1808 (5): 1413–28. doi: 10.1016/j.bbame.2010.11.016.
7. Cohen M.V., Yang X., Downey J.M. A (2b) adenosine receptors can change their spots. *Br J Pharmacol.* 2010; 159 (8): 1595–7. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00668.x.
8. Mubagwa K., Flameng W. Adenosine, adenosine receptors and myocardial protection: an updated overview. *Cardiovasc Res.* 2001; 52 (1): 25–39.
9. Monahan T.S., Sawmiller D.R., Fenton R.A., Dobson J.G. Jr. Adenosine A (2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279 (4): H1472–81.
10. Dhalla A.K., Shryock J.C., Shreeniwas R., Belardinelli L. Pharmacology and therapeutic applications of A1 adenosine receptor ligands. *Curr Top Med Chem.* 2003; 3 (4): 369–85.
11. Wang D., Shryock J.C., Belardinelli L. Cellular basis for the negative dromotropic effect of adenosine on rabbit single atrioventricular nodal cells. *Circ Res.* 1996; 78 (4): 697–706.
12. Belardinelli L., Linden J., Berne R.M. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 32 (1): 73–97.
13. Biaggioni I., Olafsson B., Robertson R.M., Hollister A.S., et al. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man. Evidence for chemoreceptor activation. *Circ Res.* 1987; 61 (6): 779–86.
14. Lerman B.B., Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation.* 1991; 83 (5): 1499–509.
15. Janeira L.F. Differentiating wide complex tachycardias. *Am Fam Physician.* 1996; 54 (5): 1573–84.
16. Marill K.A., Wolfram S., Desouza I.S., Nishijima D.K., et al. Adenosine for wide-complex tachycardia: efficacy and safety. *Crit Care Med.* 2009; 37 (9): 2512–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a93661.
17. Raiten J.M., Lynch C. 3rd. The use of adenosine in patients with wide complex supraventricular tachycardias. *Crit Care Med.* 2010; 38 (3): 1016–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc435f.
18. Flyer J.N., Zuckerman W.A., Richmond M.E., Anderson B.R., et al. Prospective study of adenosine on atrioventricular nodal conduction in pediatric and young adult patients after heart transplantation. *Circulation.* 2017; 135 (25): 2485–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028087.
19. Gupta A.K., Shah C.P., Maheshwari A., Thakur R.K., et al. Adenosine induced ventricular fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25 (4): 477–80.
20. Cerqueira M.D., Verani M.S., Schwaiger M., Heo J., et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (2): 384–9.
21. Hein T.W., Wang W., Zoghi B., Muthuchamy M., et al. Functional and molecular characterization of receptor subtypes mediating coronary microvascular dilation to adenosine. *J Mol Cell Cardiol.* 2001; 33 (2): 271–82. doi: 10.1006/jmcc.2000.1298.
22. Ponnoth D.S., Sanjani M.S., Ledent C., Roush K., et al. Absence of adenosine-mediated aortic relaxation in A(2A) adenosine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297 (5): H1655–60. doi: 10.1152/ajpheart.00192.2009.
23. Arsyad A., Dobson G.P. Adenosine relaxation in isolated rat aortic rings and possible roles of smooth muscle Kv channels, KATP channels and A2a receptors. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17 (1): 23. doi: 10.1186/s40360-016-0067-8.
24. Grizel A.V., Glukhov G.S., Sokolova O.S. Mechanisms of activation of the capacity-controlled potassium channels. *Acta Naturae (Russian version).* 2014; 6 (4, 23): 12–28. (in Russian)
25. Labazi H., Teng B., Zhou Z., Mustafa S.J. Enhanced A2A adenosine receptor-mediated increase in coronary flow in type I diabetic mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 90: 30–7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.033.
26. Grden M., Podgorska M., Szutowicz A., Pawelczyk T. Altered expression of adenosine receptors in heart of diabetic rat. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56 (4): 587–97. PMID: 16391416.
27. Pawelczyk T., Grden M., Rzepko R., Sakowicz M., et al. Region-specific alterations of adenosine receptors expression level in kidney of diabetic rat. *Am J Pathol.* 2005; 167 (2): 315–25.
28. Grden M., Podgorska M., Szutowicz A., Pawelczyk T. Diabetes-induced alterations of adenosine receptors expression level in rat liver. *Exp Mol Pathol.* 2007; 83 (3): 392–8.
29. Duarte J.M., Oliveira C.R., Ambrosio A.F., Cunha R.A. Modification of adenosine A1 and A2 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurochem Int.* 2006; 48 (2): 144–50.
30. Labazi H., Teng B., Mustafa S.J. Functional changes in vascular reactivity to adenosine receptor activation in type I diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2018; 820: 191–7. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.034.
31. Antoniolli L., Blandizzi C., Csoka B., Pacher P., et al. Adenosine signalling in diabetes mellitus – pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11 (4): 228–41. doi: 10.1038/nrendo.2015.10.
32. Andersson O., Adams B.A., Yoo D., Ellis G.C., et al. Adenosine signaling promotes regeneration of pancreatic  $\beta$ -cells in vivo. *Cell Metab.* 2012; 15 (6): 885–94. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.018.
33. Ernst P.B., Garrison J.C., Thompson L.F. Much ado about adenosine: adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol.* 2010; 185 (4): 1993–8. doi: 10.4049/jimmunol.1000108.
34. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M.R. Adenosine signalling during acute and chronic disease states. *J Mol Med.* 2013; 91 (2): 173–81. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
35. Andersson O. Role of adenosine signalling and metabolism and  $\beta$ -cell regeneration. *Exp Cell Res.* 2014; 321 (1): 3–10. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.11.019.
36. Peleli M., Carlstrom M. Adenosine signalling in diabetes mellitus and associated cardiovascular and renal complications. *Mol Aspects Med.* 2017; 55: 62–74. doi: 10.1016/j.mam.2016.12.001.
37. Teng B., Mustafa S.J. A(2A) adenosine receptor-mediated increase in coronary flow in hyperlipidemic APOE-knockout mice. *J Exp Pharmacol.* 2011; 3: 59–68. doi: 10.2147/JEPS18945.
38. Buhr C., Gossel M., Erbel R., Eggebrecht H. Regadenoson in the detection of coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (2): 337–40. PMID: 18561509.
39. Bender S.B., Tune J.D., Borbouse L., Long X., et al. Altered mechanism of adenosine-induced coronary arteriolar dilation in early-stage metabolic syndrome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009; 234 (6): 683–92. doi: 10.3181/0812-RM-350.
40. Angello D.A., Berne R.M., Coddington N.M. Adenosine and insulin mediate glucose uptake in normoxic rat hearts by different mechanisms. *Am J Physiol.* 1993; 265 (3 Pt 2): H880–5. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H880.
41. Maeda T., Koos B.J. Adenosine A1 and A2a receptors modulate insulinemia, glycemia, and lactatemia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296 (3): R693–701. doi: 10.1152/ajpregu.90363.2008.
42. Shearer J., Severson D.L., Su L., Belardinelli L., et al. Partial A1 adenosine receptor agonist regulates cardiac substrate utilization in insulin-resistant rats in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 328 (1): 306–11. doi: 10.1124/jpet.108.143594.
43. Steinhilber S.R., Moliterno D.J. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5 (6): 399–408. doi: 10.2165/00129784-200505060-00007.
44. Savi P., Beauverger P., Labouret C., Delfaud M., et al. Role of P2Y1 purinoreceptor in ADP-induced platelet activation. *FEBS Lett.* 1998; 422 (3): 291–5.
45. Ostergaard L., Fosbol E.L., Roe M.T. The role of antiplatelet therapy in primary prevention. A review. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (9): 1294–306. doi: 10.2174/1381612822666161205115540.
46. Yang D., Chen H., Koupenova M., Carroll S.H., et al. A new role for the A2b adenosine receptor in regulating platelet function. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (4): 817–27. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03769.x.

47. Ferri N., Corsini A., Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs*. 2013; 73 (15): 1681–709. doi: 10.1007/s40265-013-0126-z.

48. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361 (11): 1045–57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.

49. Nylander S., Femia E.A., Scavone M., Berntsson P., et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y<sub>12</sub> antagonism. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (10): 1867–76. doi: 10.1111/jth.12360.

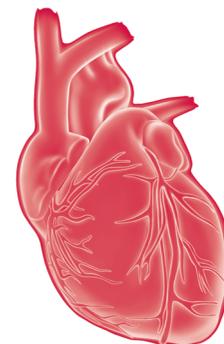
50. van Giezen J.J., Sidaway J., Glaves P., Kirk I., et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated

hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012; 17 (2): 164–72. doi: 10.1177/1074248411410883.

51. Wittfeldt A., Emanuelsson H., Brandrup-Wognsen G., van Giezen J.J., et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (7): 723–7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.032.

52. Bonello L., Laine M., Kipson N., Mancini J., et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (9): 872–7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.067.

53. Li X., Wang Q., Xue Y., Chen J., et al. Ticagrelor compared with clopidogrel increased adenosine and cyclic adenosine monophosphate plasma concentration in acute coronary syndrome patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017; 120 (6): 610–4. doi: 10.1111/bcpt.12752.



# Лечение легочной артериальной гипертензии: актуальные вопросы

Клименко А.А.,  
Шостак Н.А.,  
Андряшкина Д.Ю.,  
Кондрашов А.А.

ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа потенциально опасных и жизнеугрожающих заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), а также быстрым развитием правожелудочковой недостаточности. Лечение пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) складывается из следующих основных этапов: общие мероприятия; начальная ЛАГ-специфическая терапия; комбинированная ЛАГ-специфическая терапия и интервенционные методы (при недостижении адекватного ответа на проводимую таргетную медикаментозную терапию). В настоящей статье рассмотрены возможности таргетной терапии известными 4 классами препаратов: антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), – основанные на опубликованных в 2019 г. обновленных клинических рекомендациях Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (АССР или CHEST) по лечению взрослых пациентов с ЛАГ. В качестве клинически релевантного исхода рабочей группой рекомендаций CHEST была выбрана дистанция в тесте 6-минутной ходьбы. Это позволило извлечь данные из исследований AMBITION и GRIPHON. Большое внимание уделено вопросам стартовой комбинированной терапии пациентов с ЛАГ, приведены результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований по сочетанному приему амбризентана и тадалафила, продемонстрированы промежуточные результаты проспективного открытого исследования стартовой комбинации амбризентана и риоцигуата. Представлены современные данные из обновленных рекомендаций консенсусной конференции в Кельне 2018 г., которые свидетельствуют в пользу стартовой комбинированной терапии для «наивных» молодых пациентов с ЛАГ и воздержания от нее пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В рамках обновленных рекомендаций предусмотрена смена препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может стать оптимальным подходом по сравнению с эскалацией терапии.

**Для цитирования:** Клименко А.А., Шостак Н.А., Андряшкина Д.Ю., Кондрашов А.А. Лечение легочной артериальной гипертензии: актуальные вопросы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 46–55. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13005.  
**Статья поступила в редакцию** 05.09.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

## Ключевые слова:

легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонисты рецепторов эндотелина, стартовая комбинированная терапия

## Treatment of pulmonary arterial hypertension: current questions

Klimenko A.A., Shostak N.A.,  
Andriyashkina D.Yu., Kondrashov A.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
(RNRMU), Moscow, Russia

Pulmonary hypertension (PH) is a group of potential and life-threatening diseases characterized by a progressive increase of pulmonary artery pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) with the rapid outcome as the right ventricular failure. The treatment of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) consists of some essential steps: general measures; initial PAH-specific therapy; combined PAH-specific therapy and interventional methods (in case of inadequate response to the targeted therapy). This article aims to demonstrate the possibilities of targeted therapy for PAH in adults with the known four classes of drugs: endothelin receptor antagonist, prostacyclin analogues, phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5 inhibitor), soluble guanylate cyclase (sGC stimulator) based on updated of the CHEST guideline and Expert panel report (The American College of Chest Physicians – ACCP or CHEST) published in 2019. The 6-minute walking distance was chosen as a clinically relevant outcome, which allowed ACCP experts to extract data from clinical studies AMBITION and GRIPHON. Great attention is paid to the initial combined therapy for patients with PAH, the results of a series of randomized controlled trials of the combination of ambrisentan and tadalafil are discussed, the interim results of a prospective open-label study of the initial combination of ambrisentan and riociguat are demonstrated. In addition, contemporary data from updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 are also presented, which testify in favor to initial combination therapy for naive young patients with PAH without significant cardiopulmonary comorbidities and abstinence from it for elderly patients with significant cardiopulmonary comorbidities. As part of the updated recommendations, it is also possible to change PAH-specific therapy from PDE5 inhibitor to sGC stimulators on an individual basis, which in some cases may be the best approach in comparison with escalation of therapy.

**For citation:** Klimenko A.A., Shostak N.A., Andriyashkina D.Yu., Kondrashov A.A. Treatment of pulmonary arterial hypertension: current questions. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 46–55. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13005. (in Russian)

**Received** 05.09.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

## Keywords:

pulmonary hypertension, pulmonary artery hypertension, PAH-specific therapy, soluble guanylate cyclase stimulator, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitor, endothelin receptor antagonist, initial combination therapy

**Л**егочная артериальная гипертензия (ЛАГ), как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, но эта картина усугубляется, если заболевание не было диагностировано своевременно или (и) было поздно начата (по разным причинам) жизненно необходимая специфическая терапия. Период от дебюта заболевания до установления окончательного диагноза составляет около 2 лет, при медиане выживаемости пациентов без таргетной терапии, к примеру, с идиопатической легочной артериальной гипертензией (иЛАГ) 2,8 года, а для пациентов с IV функциональным классом (ФК) ЛАГ по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – 6 мес [1, 2]. Все это, а также лежащее в основе патогенеза ЛАГ постоянно прогрессирующее сосудистое ремоделирование, приводящее к необратимым изменениям в сосудистой стенке и неуклонно ухудшающемуся качеству жизни пациентов, привело к пересмотру подходов к ЛАГ-специфической терапии [3].

До недавнего времени в основе подходов к ведению пациентов с ЛАГ лежали Российские клинические рекомендации по легочной гипертензии (2016), а также Рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ), принятые Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом (ESC/ERS, 2015) [1, 4]. Однако за последние годы мы стали свидетелями разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов специфической терапии, доказавших свою эффективность и безопасность в значительном числе рандомизированных клинических исследований (РКИ), что требует периодического обновления руководящих принципов лечения, основанных на доказательствах [1, 2, 5–7].

Публикация обновленных рекомендаций консенсусной конференции в Кельне (2018) и обновленных клинических рекомендаций Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (CHEST, 2019) изменила подход и базовые принципы ЛАГ-специфической терапии, в частности в отношении стартовой комбинированной терапии впервые выявленных пациентов с ЛАГ, или «наивных» пациентов. ЛАГ-специфическая монотерапия больше не считается оптимальным подходом для лечения пациентов с впервые выявленной ЛАГ [5, 6].

## **ОБНОВЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТОРАКАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПО ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (CHEST, 2019)**

В начале 2019 г. на страницах журнала «CHEST» были представлены обновленные клинические рекомендации Американского общества торакальных врачей по диагностике и лечению ЛАГ у взрослых. Обновленная версия

рекомендаций 2018 г., в отличие от предыдущего документа 2014 г., более наглядная – присутствуют таблицы и схемы, которые существенно упрощают понимание алгоритмов и вместе с тем систематизируют подходы к лекарственной терапии пациентов с ЛАГ. Данные рекомендации представляют собой обновленный систематический обзор исследований, опубликованных после выхода рекомендаций CHEST 2014 г. Систематический обзор проводили с использованием ресурса MEDLINE через PubMed и Кохрановскую библиотеку. Каждый метод либо исследование по лечению пациентов с ЛАГ, представляющий интерес для определения уровня убедительности рекомендаций, оценивали с помощью шкалы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) и по результатам экспертной оценки по модифицированной методике Делфи (Delphi) [5].

Следует отметить, что специалисты CHEST в процессе разработки обновленных рекомендаций следовали строгим правилам создания рекомендаций CHEST в соответствии со строгими стандартами Национальной академии медицины США (National Academy of Medicine). Создание рекомендаций CHEST-2019 было сопряжено с появлением ряда спорных вопросов, заслуживающих внимания. Некоторые опубликованные новые исследования использовали комбинированную конечную точку в качестве первичной, свидетельствующей о прогрессировании ЛАГ. Сложность в анализе таких данных исследований заключалась в том, что данные первичных конечных точек были неодинаковыми (часто использовались разные составляющие показатели). Авторы рекомендаций CHEST приходят к выводу, что анализ таких первичных конечных точек может быть затруднен, учитывая их различия, поэтому рабочая группа рекомендаций CHEST в качестве клинически релевантного исхода решила выбрать дистанцию теста 6-минутной ходьбы (Д6МХ), что позволило извлечь данные из исследований AMBITION (NCT01178073) и GRIPHON (NCT01106014).

Данное решение привело к тому, что стартовая комбинация амбризентан + тадалафил в сравнении со стартовой монотерапией любым препаратом данной комбинации в лечении «наивных» пациентов с ЛАГ II–III ФК по ВОЗ получила уровень неубедительных рекомендаций со средним качеством научных данных. Однако научных данных для того, чтобы дать какие-либо рекомендации («за» или «против») о применении селексипага, оказалось недостаточно. Несмотря на то что в исследовании селексипага III фазы GRIPHON был получен статистически значимый результат (12 м; 99% ДИ 24) в группе селексипага, этот результат не соответствовал заранее предусмотренной в CHEST минимально значимой разнице (MID) по показателю Д6МХ в 33 м для ЛАГ. Минимально значимая разница по Д6МХ в 33 м соответствует клинически значимому улучшению. Поскольку в исследовании GRIPHON использовали комбинированную первичную конечную точку, из-за отсутствия клинически релевантного изменения Д6МХ рабочая группа настоящих рекомендаций пришла к выводу, что в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы давать какие-либо рекомендации («за» или «против») о применении селексипага

[5, 8]. Однако рабочая группа признает, что для некоторых врачей и пациентов важнее именно факт снижения темпов прогрессирования ЛАГ, а не улучшение функциональных показателей, поэтому они могут отдать предпочтение применению комбинированной терапии или селекспага, что позволит увеличить время до развития клинического ухудшения (и это будет их обоснованием использования данных терапевтических опций при лечении ЛАГ).

Алгоритм лечения, имеющий научное обоснование – составленный на основе консенсуса экспертов, был создан в помощь клиницисту. В общих рекомендациях подчеркивается необходимость определять тяжесть ЛАГ при систематическом обследовании больного с одновременной оценкой как ФК по ВОЗ, так и толерантности к физической нагрузке, эхокардиографических (ЭхоКГ), лабораторных, гемодинамических и прочих необходимых параметров. Так, «наивным» пациентам с ЛАГ I ФК (ВОЗ) рекомендовано постоянное наблюдение за прогрессированием заболевания. Основная цель такой рекомендации – определить, когда следует начинать таргетную терапию. Важно мониторировать симптомы заболевания (одышку при нагрузке, утомляемость, общую слабость, отеки нижних конечностей как проявление правожелудочковой недостаточности), появление которых зачастую свидетельствует о прогрессировании заболевания и необходимости инициации терапии [2, 3]. Пациенты следующих групп риска по развитию ЛАГ также должны регулярно проходить скрининговое обследование для выявления симптомов ЛГ:

- семейные случаи ЛАГ;
- известные генетические мутации у родственников первой линии родства (*BMPR2*, *TBXA2*, *KNCK3*, *EIF2AK4*, *Caveolin-1*);
- лимитированная форма системной склеродермии или смешанное заболевание соединительной ткани:
  - а) FVC/DLCO >1,6;
  - б) DLCO <60%;
  - в) уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) более 2 верхних границ нормы;
- ВИЧ-инфекция;
- портальная гипертензия;
- прием лекарственных препаратов или токсинов:
  - а) фенфлурамин/фентермин;
  - б) аминорекс;
  - в) метамфетамин;
  - г) дазатиниб;
- врожденный порок сердца с хирургически восстановленным шунтом слева направо в течение 3–6 мес.

Известно, что диагностика пациентов с ЛГ сводится к выполнению ЭхоКГ и является неинвазивным скрининговым методом обследования, позволяющим определить не только ДЛА, но и ряд других параметров и ответить на целый спектр дифференциально-диагностических вопросов ЛГ, однако окончательная диагностика основана главным образом на данных катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [3]. Важным компонентом в КПОС является оценка вазореактивности (острая фармакологическая проба – ОФП), которая выполняется с помощью ингаляционного илопроста или оксида азота (NO).

Критериями положительной ОФП являются снижение ДЛА<sub>ср.</sub> >10 мм рт.ст. при достижении абсолютной величины <40 мм рт. ст. и увеличении или неизменном СВ. Около 10–25% пациентов с иЛАГ имеют положительную пробу, как правило, многие из них отвечают на терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) [1].

Стоит отметить, что ОФП бывает осложнена гипотензией. Неправильная интерпретация результатов может привести к тому, что пациентам будет ошибочно назначена терапия БМКК, без положительного клинического эффекта для больного. Специалисты, которые проводят ОФП, должны пройти специальное обучение по проведению данного теста и интерпретации его результата. У пациентов с ЛАГ и положительной ОФП при отсутствии признаков правожелудочковой недостаточности и противопоказаний следует рассмотреть возможность назначения БМКК. Не рекомендуется их назначение эмпирически [5].

В данных рекомендациях особая роль отводится стартовой комбинированной терапии (см. рисунок), представляющей собой одновременное применение более чем одного класса специфических лекарственных средств при лечении пациентов с ЛГ. В настоящих рекомендациях эксперты обозначают необходимость назначения стартовой комбинированной специфической терапии «наивным» пациентам с ЛАГ II и III ФК, где предпочтение отдается комбинации амбризентана с тадалафилом.

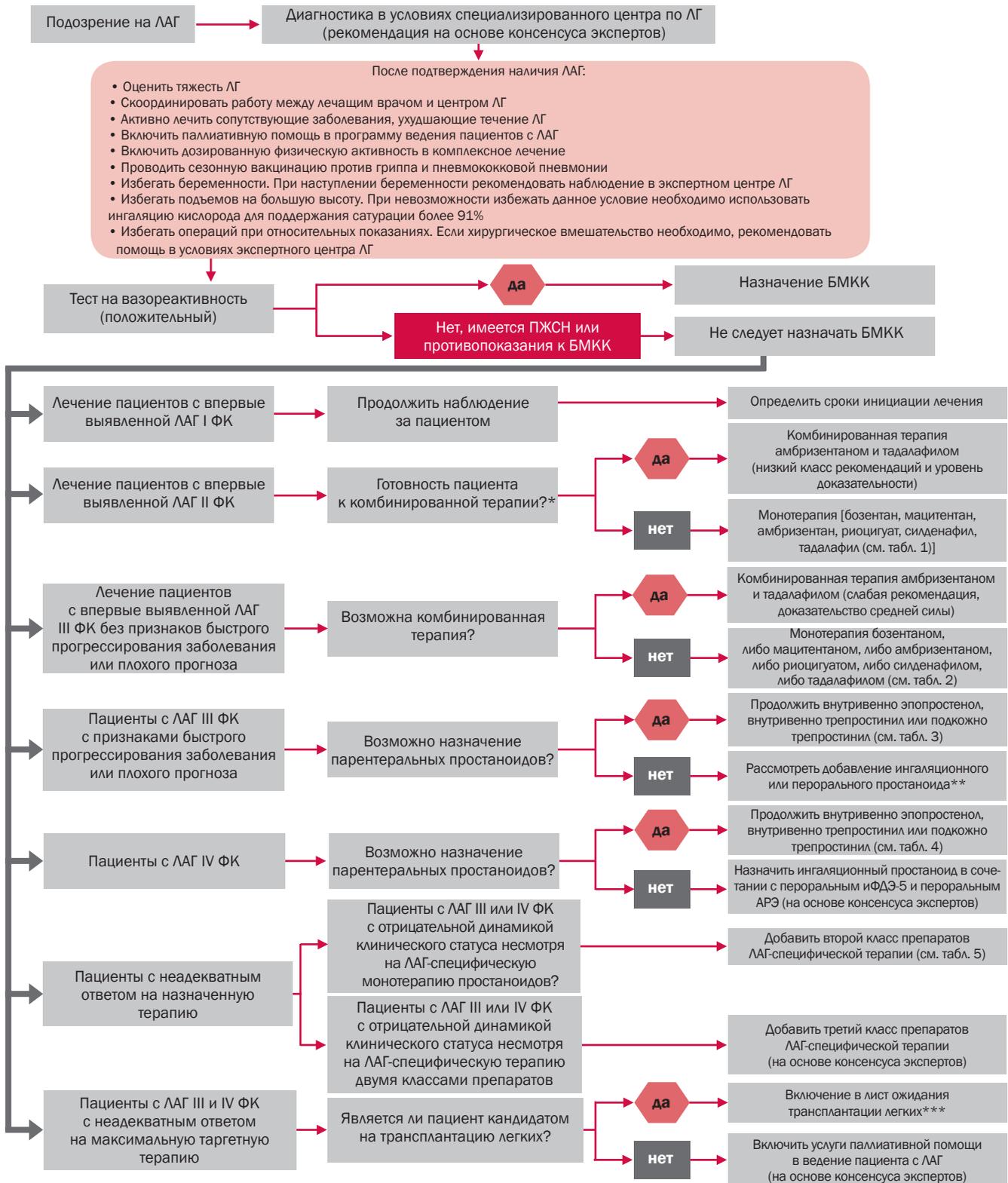
У «наивных» пациентов с ЛАГ II или III ФК (ВОЗ) (без признаков быстрой прогрессии заболевания или неблагоприятного прогноза) лишь в случае ожидаемой плохой переносимости или невозможности комбинированной терапии назначается инициация монотерапии препаратами из групп антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), иФДЭ-5 или стимуляторов рГЦ (табл. 1, 2).

Важно отметить, что для «наивных» пациентов с ЛАГ II ФК (ВОЗ) парентеральные или ингаляционные простаноиды в качестве стартовой терапии не должны назначаться.

Для лечения «наивных» пациентов с ЛАГ III ФК (ВОЗ) с признаками быстрого прогрессирования заболевания и маркерами плохого клинического прогноза эксперты рекомендуют сразу иницировать терапию с парентеральных простаноидов (табл. 3). Также для пациентов с продолжающимся прогрессированием заболевания и/или маркерами плохого прогноза на фоне терапии одним или двумя классами пероральной ЛАГ-специфической терапии предлагается рассмотреть добавление парентерального или ингаляционного простаноида.

Пациентам с ЛАГ III–IV ФК (ВОЗ) с неприемлемым или ухудшающимся клиническим статусом, несмотря на стабильную ЛАГ-специфическую терапию двумя классами препаратов, рекомендовано назначение дополнительной терапии ЛАГ-специфическим препаратом из третьего класса. Лечение «наивных» пациентов с ЛАГ IV ФК (ВОЗ) эксперты рекомендуют сразу иницировать терапию парентеральными простаноидами, при невозможности их назначения – ингаляционными простаноидами в комбинации с иФДЭ-5 и АРЭ (табл. 4). Алгоритм ведения больных ЛАГ с неадекватным ответом на иницирующую терапию представлен в табл. 5.

В настоящее время нет данных, указывающих на превосходство какого-либо одного препарата, применяемого для лечения ЛАГ, над другими. В этой ситуации при принятии решения о назначении того или иного препарата следует учитывать такие факторы, как предпочтения пациента, стоимость и страховое покрытие.



**ЛАГ-специфическая терапия взрослых пациентов (алгоритм лечения)**

ЛАГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ПЖСН – правожелудочковая сердечная недостаточность; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; \* – комбинированная терапия приводит к дополнительным расходам, а кроме того, увеличивает вероятность нежелательных явлений; \*\* – нет доступных данных о замене парентеральных простаноидов, в случае невозможности их применения на пероральные или ингаляционные формы; \*\*\* – вопрос трансплантации легких выходит за рамки этих рекомендаций, которые сфокусированы на фармакотерапии пациентов с ЛАГ. Таким образом, оценку доказательной базы трансплантации легких у пациентов с ЛАГ не проводили.

**Таблица 1.** Лечение ранее не леченных пациентов с легочной артериальной гипертензией II функционального класса (ВОЗ)

Препарат	Исход	Класс
Амбризентан	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства низкого качества
Бозентан	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов
Мацитентан	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов
Силденафил	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства низкого качества
Тадалафил	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Риоцигуат	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов
Парентеральные или ингаляционные простаноиды не следует назначать в качестве стартовой терапии либо в качестве препаратов второй линии		На основе консенсуса экспертов

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

**Таблица 2.** Лечение ранее не леченных пациентов с легочной артериальной гипертензией III функционального класса (ВОЗ)

Препарат	Исход	Класс
Бозентан	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства среднего качества
	Уменьшение госпитализаций, связанных с ЛАГ, в ближайшем периоде	Слабая рекомендация, доказательства низкого качества
Амбризентан	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства низкого качества
Мацитентан	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов
Силденафил	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства низкого качества
	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
Тадалафил	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов
Риоцигуат	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Увеличение времени до развития клинического ухудшения	На основе консенсуса экспертов

**Таблица 3.** Лечение пациентов с легочной артериальной гипертензией III функционального класса (ВОЗ) с признаками быстрого прогрессирования заболевания или плохого прогноза

Препарат	Исход	Класс
Постоянное внутривенное введение эпопростенола	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Постоянное внутривенное введение трепростинила	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Постоянное подкожное введение трепростинила	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
<i>Для пациентов с продолжающимся прогрессированием заболевания и/или маркерами плохого прогноза, несмотря на проводимую терапию одним или двумя классами пероральной ЛАГ-специфической терапии, предлагается рассмотреть добавление парентерального или ингаляционного простаноида:</i>		
Внутривенно эпопростенол	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Внутривенно трепростинил	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания на адекватных дозах АРЭ и иФДЭ-5 предлагается добавить:</i>		
Ингаляционный трепростенил	Улучшение показателя Д6МХ	Слабая рекомендация, доказательства низкого качества
Ингаляционный илопрост	Уменьшение ФК по ВОЗ	На основе консенсуса экспертов
	Замедление прогрессирования заболевания	На основе консенсуса экспертов

**Таблица 4.** Лечение пациентов с легочной артериальной гипертензией IV функционального класса (ВОЗ)

Препарат	Исход	Класс
Постоянное внутривенное введение эпопростенола	Уменьшение ФК по ВОЗ	На основе консенсуса экспертов
	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Постоянное внутривенное введение трепростинила	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Постоянное подкожное введение трепростинила	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов

**Таблица 5.** Лечение пациентов с неадекватным ответом на назначенную терапию

Препарат	Исход	Класс
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания на адекватных дозах АРЭ и иФДЭ-5 предлагается добавить:</i>		
Ингаляционный илопрост	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Ингаляционный трепростенил	Улучшение показателя Д6МХ	Сильная рекомендация, доказательства низкого качества
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания на адекватных дозах внутривенного введения эпопростенола предлагается один из следующих вариантов:</i>		
Добавление силденафила	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
Повышение дозы эпопростенола	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания на адекватных дозах бозентана, амбризентана или ингаляционных протаноидах, предлагается добавить:</i>		
Риоцигуат	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
	Уменьшение ФК по ВОЗ	На основе консенсуса экспертов
	Замедление прогрессирования заболевания	На основе консенсуса экспертов
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания на адекватных дозах иФДЭ-5 либо ингаляционных протаноидах предлагается:</i>		
Мацитентан	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов
	Уменьшение ФК ЛАГ	На основе консенсуса экспертов
	Замедление прогрессирования заболевания	На основе консенсуса экспертов
<i>Пациентам с ЛАГ, у которых сохраняются симптомы заболевания, получавших предшествующую терапию амбризентаном:</i>		
Добавить тадалафил	Улучшение показателя Д6МХ	На основе консенсуса экспертов

Также во всех существующих рекомендациях важными пунктами в ведении больных ЛАГ являются вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, поддержание сатурации крови кислородом >91%, сохранение физической активности, а также предохранение от беременности, которая неблагоприятно влияет на прогноз [5].

Трансплантация легких не является предметом рассмотрения рекомендаций CHEST-2019, которые главным образом сфокусированы на фармакотерапии пациентов с ЛАГ. Таким образом, научные данные, касающиеся трансплантации легких у больных с ЛАГ, не изучались авторами, однако приведены ниже на основе рекомендаций Международного общества по трансплантации сердца и легких:

- ЛАГ III ФК по ВОЗ (ухудшение симптомов, несмотря на оптимальную терапию);
- ЛАГ IV ФК по ВОЗ;
- быстрое прогрессирование заболевания;
- использование парентеральной ЛАГ-специфической терапии независимо от симптомов или ФК;

- подтвержденная или высокая вероятность вено-окклюзионной болезни легких либо капиллярного гемангиоматоза легких.

## СТАРТОВАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS, 2015), современный алгоритм лечения ЛАГ строится на использовании специфической монотерапии в качестве метода первой линии с последующим добавлением второго или третьего препарата (последовательная двойная/тройная комбинированная терапия) при недостаточном клиническом ответе на стартовую терапию, кроме пациентов с ЛАГ IV ФК (ВОЗ), где стартовая комбинированная терапия является оптимальным выбором [1, 4].

H. Liu и соавт. в метаанализе РКИ пациентов с ЛАГ изучали влияние препарата на смертность, а также отдельно

**Таблица 6.** Результат оценки терапии амбризентан + риоцигуат через 4 мес лечения

Показатель	Значение до и после терапии через 4 мес	Достоверность различий
Среднее давление в легочной артерии	53±7,6 vs 41,5±4 мм рт.ст.	$p < 0,01$
СИ	2,0±0,63 vs 3,8±0,63 л/мин/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$
Ударный индекс	27±3 vs 54±7 мл/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$
ЛСС	12,4±3,1 vs 4,6±1,2 единиц по Вуду	$p < 0,01$
Д6МХ	343±163 vs 412±166 м	$p = 0,03$
NT-proBNP	1789 (размах 236–10299) vs 439,5 (размах 52–4523) нг/л	$p = 0,25$

эффект от монотерапии и комбинированной специфической терапии наряду с эффективностью и безопасностью терапии ЛАГ. В данном метаанализе изучали иФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил), стимулятор рГЦ (риоцигуат), АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), простаноиды (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост и селексипаг) и ингибитор Rho-киназы (фасудил). В данный метаанализ было включено 35 РКИ с участием в общей сложности 6702 пациентов, представляющих собой сравнение монотерапии с плацебо (или базовой терапией) или сравнение монотерапии с комбинированной терапией. В сравнении с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия, в целом, была ассоциирована со статистически значимым снижением смертности [отношение шансов (ОШ) 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,90;  $p = 0,004$ ]. Данные 18 РКИ позволили сравнить монотерапию ЛАГ с плацебо или базисной терапией, где был получен статистически значимый результат в плане снижения смертности (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,33–0,76;  $p = 0,001$ ). Для оценки комбинированной терапии по сравнению с монотерапией подходили 15 РКИ, где было продемонстрировано, что комбинация препаратов в сравнении с монотерапией не приводит к снижению смертности (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,57–1,68;  $p = 0,94$ ), однако связана со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса [9]. Данный метаанализ позволил врачам задуматься о том, всегда ли последовательная комбинированная терапия является оптимальным подходом.

Одним из наиболее показательных исследований, в котором изучался вопрос преимущества стартовой комбинации, является РКИ AMBITION с применением стартовой комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом<sup>1</sup>, что нашло отражение в рекомендациях Европейского респираторного общества и обновленных практических рекомендациях ЛАГ Германского респираторного общества, Германского кардиологического общества и Германского общества детской кардиологии [1, 6, 10].

Исследование AMBITION продемонстрировало преимущества стартовой комбинированной терапии у «наивных» пациентов. AMBITION – это двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ с участием 500 пациентов с ЛАГ II–III ФК (ВОЗ), которые были рандомизированы на 3 группы: получающие стартовую комбинированную терапию амбри-

зентаном и тадалафилом, получающие монотерапию амбризентаном и получающие комбинацию тадалафила с плацебо. Стартовая двойная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом привела к 50% сокращению частоты клинических ухудшений по сравнению с группами монотерапии [отношение рисков (ОР) 0,50; 95% ДИ 0,35–0,72;  $p < 0,001$ ]. Следует отметить, что в это исследование не были включены пациенты с ЛАГ IV ФК по ВОЗ [11].

Несмотря на сообщения об ассоциации комбинированной терапии со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов в сравнении с монотерапией, комбинированная специфическая терапия является привлекательным подходом, учитывая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Подтверждения пользы от комбинированной терапии можно также встретить в обновленных рекомендациях консенсусной конференции в Кельне 2018 г. [6, 12].

Учитывая, что стимуляторы рГЦ обладают рядом преимуществ перед иФДЭ-5 с точки зрения механизма действия препаратов и патофизиологических особенностей легочной гипертензии, представляется весьма интересным вопрос изучения стартовой комбинированной терапии АРЭ (например, амбризентаном) и риоцигуатом, как первым и пока единственным представителем класса стимуляторов рГЦ в лечении легочной гипертензии [13].

На данный момент опубликованы лишь промежуточные результаты проспективного открытого исследования стартовой комбинации амбризентана и риоцигуата [14]. В исследование планируется включить 20 пациентов с впервые диагностированной ЛАГ, в настоящее время включены уже 8 пациентов (средний возраст – 47 лет, 86% женщины), 6 из них прошли оценку терапии через 4 мес. Продолжительность исследования – 12 мес, оценка результатов лечения проводится через 4 и 12 мес. В качестве первичных конечных точек используются легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и сердечный индекс (СИ), а также ряд вторичных показателей эффективности: переносимость физических нагрузок, NT-proBNP, функция правого желудочка по данным ЭхоКГ и МРТ сердца. Уже через 4 мес лечения наблюдалось статистически значимое улучшение большинства показателей эффективности (см. табл. 6).

<sup>1</sup> Тадалафил не зарегистрирован на территории РФ для лечения легочной гипертензии.

Через 4 мес лечения у 6 пациентов СИ достиг значений  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, прошедших точку оценки на 4-м месяце терапии –  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>. Нежелательные явления отмечались лишь у 1 пациента в виде значительной задержки жидкости на фоне применения амбризентана. Исследование в настоящее время продолжается.

## ПРОБЛЕМА ЗАМЕНЫ ОДНОГО ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ДРУГОЙ

В последние несколько лет публикуется все большее количество работ, в которых изучается совершенно новая ЛГ-стратегия – замена одного ЛАГ-специфического препарата на другой. Особое внимание уделяется замене терапии с иФДЭ-5 (например, силденафила) на стимуляторы рГЦ (риоцигуат), поскольку, несмотря на определенные сходства для стимуляторов рГЦ, описаны некоторые существенные преимущества с точки зрения особенностей молекулярного механизма действия [15, 16].

Два класса ЛАГ-специфической терапии: иФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ – оказывают благоприятные эффекты при ЛГ за счет увеличения содержания цГМФ в гладкомышечной мускулатуре легочных артерий, что приводит к расслаблению сосудов, подавлению пролиферации, воспалительного процесса и фиброза, однако механизмы, приводящие к увеличению цГМФ, для препаратов иФДЭ-5 и стимуляторов рГЦ отличны [6, 15].

На сегодняшний день известно, что до 60% пациентов с ЛАГ не отвечают на терапию иФДЭ-5 типа, что свидетельствует о серьезном нарушении синтеза цГМФ. Несмотря на то что силденафил является наиболее изученным иФДЭ-5, клиническая эффективность которого в отношении ЛАГ изучалась в ряде РКИ: SUPER-1, PACES, Sastry и Singh, в настоящее время продемонстрировано, что часть пациентов с ЛАГ недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у половины пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [13]. Научные данные свидетельствуют о том, что пациенты могут становиться неответчиками из-за низких уровней NO или нарушенной чувствительности рГЦ к NO (следует отметить, что рГЦ – это ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при воздействии которого рГЦ стимулирует синтез цГМФ), и это приводит к меньшей продукции цГМФ. Другой причиной неэффективности силденафила может быть разрушение цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность иФДЭ-5 невелика или отсутствует. Учитывая различия в механизмах действия вышеупомянутых классов соединений, стимуляторы рГЦ становятся подходящей альтернативой иФДЭ-5, так как риоцигуат обладает двойным механизмом действия [13, 17–20]:

- способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно оксиду азота и независимо от него;
- сенситизирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO–рГЦ, что приводит к восстановлению естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ.

Это дает возможность предполагать, что способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ даже в условиях дефицита оксида азота у больных ЛГ является значимым его преимуществом перед иФДЭ-5, и это легло в основу «стратегии переключения» с одной специфической терапии на другую у пациентов с ЛАГ [1, 6, 13, 15].

Теоретические основы смены терапии с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ были подкреплены результатами ряда исследований. Одним из них является международное многоцентровое открытое исследование IIIb фазы RESPITE, целью которого стала оценка эффективности и безопасности перехода с терапии иФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при применении иФДЭ5 [13, 19]. В исследование были включены пациенты, принимающие стабильные дозировки иФДЭ5 (силденафил до 80 мг 3 раза/сут или тадалафил 40 мг 1 раз/сут). Многие больные получали также АРЭ. Пациенты характеризовались ДЛА<sub>ср.</sub> >30 мм рт.ст., ДЗЛК ≤15 мм рт.ст., ЛСС > 400 дин/см/с<sup>-5</sup>, с III ФК по ВОЗ, ДбМХ 165–440 м, СИ <3,0 л/мин/м<sup>2</sup>. Конечными точками являлись ДбМХ и ряд гемодинамических параметров к 24-й неделе. Оценивали также динамику ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, качество жизни, долю больных с развитием клинического ухудшения к 12-й и 24-й неделе наблюдения. После отмены иФДЭ5 больные получали риоцигуат. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК по ВОЗ с III до II, увеличение ДбМХ с 353±78 до 392±112 м (n=25); улучшение гемодинамических параметров и уровня NT-proBNP, указывающее на то, что замена терапии иФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом перспективна.

## ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АЛГОРИТМОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В июне 2016 г. члены Германского респираторного общества, Германского кардиологического общества и Германского общества детской кардиологии провели совещание в Кельне (Германия) с целью создания практических рекомендаций по ведению пациентов с ЛАГ [6]. Результаты данной конференции были опубликованы в обновленной версии документа в 2018 г., где приводятся новые рекомендации и освещаются следующие основные вопросы.

1. Изменение алгоритма лечения ЛАГ у пациентов старшей возрастной группы, которые имеют серьезные сердечно-легочные сопутствующие заболевания.

2. Для вновь диагностированных пациентов с классическими формами ЛАГ: для молодых пациентов без значимых (серьезных) сердечно-легочных коморбидных состояний/заболеваний рекомендуется использовать стартовую комбинированную терапию в качестве стандарта лечения. Монотерапия больше не считается оптимальной для таких пациентов, хотя такая возможность и не исключается при необходимости:

- пациенту с вновь диагностированной классической ЛАГ низкого или промежуточным риском должна

быть назначена двойная пероральная комбинированная терапия АРЭ + иФДЭ-5 или АРЭ + стимуляторы рГЦ соответственно;

- пациенту с классической ЛАГ высокого риска рекомендуется тройная стартовая комбинированная терапия, состоящая из внутривенных или подкожных аналогов простациклина, АРЭ и иФДЭ-5.

3. Для пациентов с ЛАГ и значимыми кардиопульмональными коморбидными состояниями/заболеваниями рекомендуется инициировать лечение в режиме монотерапии. Назначение комбинированной терапии таким пациентам необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

4. Рекомендуется замена иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев более предпочтительно по сравнению с эскалацией терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные ЛАГ-специфические препараты позволяют улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели пациентов, страдающих от ЛАГ. Примечательно, что их применение ассоциировано с достаточно высокими показателями выживаемости пациентов, что подтверждает ряд клинических исследований и регистров [12]. Применение комбинированной таргетной терапии не приводит к снижению смертности по сравнению с монотерапией, однако связано со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса пациентов [9].

Комбинированная терапия ЛАГ остается белым пятном в массиве информации, который дают нам клинические исследования, и является проблемной зоной в лечении пациентов. Новые исследования комбинированной терапии в будущем, вероятно, дадут какие-либо знания клиницистам о возможном аддитивном или даже синергетическом эффекте ЛАГ-специфических препаратов [5]. Интерес к комбинированной специфической терапии продолжает расти, ведутся исследования с различным дизайном, разрабатываются алгоритмы ведения пациентов. Публикация обновленных рекомендаций консенсусной конференции в Кельне стала ключевой для 2018 г. и изменила отношение клиницистов к стартовой комбинированной терапии, предлагая ее для «наивных» пациентов и воздержание от нее для пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. ЛАГ-специфическая монотерапия уже больше не считается оптимальным подходом у пациентов с впервые выявленной ЛАГ [6].

Рекомендации Кельнской конференции (2018) также предусматривают смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе [13].

Таким образом, главная цель терапии больных ЛАГ – это улучшение клинического прогноза и качества жизни пациентов с применением всех существующих на сегодняшний день методов лечения, в том числе с применением всех классов ЛАГ-специфических препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Клименко Алеся Александровна (Klimentlo Alesya A.)** – кандидат медицинских наук, врач-терапевт, ревматолог, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: aaklimenko@yandex.ru

**Шостак Надежда Александровна (Shostak Nadezhda A.)** – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: shostakkaf@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

**Андрияшкина Дарья Юрьевна (Andriyashkina Darya Yu.)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: andryashkina.darya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

**Кондрашов Артем Александрович (Kondrashov Artem A.)** – ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: kaartem@mail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46, N 4. P. 903–975.

2. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018. 148 с.

3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: монография. М.: Практика, 2015. С. 17–108, 121–148, 189–227, 563–606.

4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, РМОАГ. Клинические рекомендации «Легочная гипертензия», 2016 г. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136>. (дата посещения: 18.02.2019)

5. Klinger J.R., Elliott C.G., Levine D.J. et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2019. Vol. 155, N 3. P. 565–586. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030.

6. Hoeper M.M. et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus

Conference 2018 // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 272S. P. 37–45. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>.

7. McLaughlin W., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association // *Circulation*. 2009. Vol. 119, N 16. P. 2250–2294; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 1573–1619.

8. Sitbon O. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 2522–2533.

9. Liu H. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension. a meta-analysis of randomized controlled trials // *Chest*. 2016. Vol. 150, N 2. P. 353–366.

10. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53, N 1. pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

11. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E. et al.; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 834–844. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.

12. Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами // *Системные гипертензии*. 2017. Т. 14, № 3. С. 58–64.

13. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE // *Системные гипертензии*. 2018. Т. 15, № 2. doi: 10.26442/2075-082X\_15.2.

14. Thakrar M.V., Weatherald J.C., Varughese R.A. et al. Initial combination therapy with riociguat and ambrisentan in pulmonary arterial hypertension: a Prospective Open-label Study // *J. Heart Lung Transplant*. 2018. Vol. 37, N 4. P. S53–S54. URL: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(18\)30116-5/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(18)30116-5/abstract).

15. Taran I., Martynyuk T., Chazova I. et al. Initial riociguat monotherapy and transition from sildenafil to riociguat in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: influence on right heart remodeling and right ventricular – pulmonary arterial coupling // *Lung*. 2018. Vol. 196. P. 745–753. URL: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>.

16. Царева Н.А., Авдеев С.Н. Риоцигуат – новый препарат для лечения легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Мед. совет*. 2016. № 4. С. 20–26.

17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП-002639 от 25.09.2019 г. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата посещения: 20.06.2019)

18. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH // *Nat. Biotechnol.* 2013. Vol. 31. P. 1064. doi: 10.1038/nbt1213-1064b.

19. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. Article ID 1602425. URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>.

20. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease // *Circulation*. 2011. Vol. 123, N 20. P. 2263–2273. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.

## REFERENCES

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015; 46 (4): 903–75.

2. Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow, 2018: 148 p. [in Russian].

3. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Monograph. Moscow: Praktika, 2015: 17–108, 121–148, 189–227, 563–606. (in Russian)

4. Russian Medical Society for Arterial Hypertension, RMOAG. Clinical guidelines «Pulmonary hypertension», 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136>. (date of access February 18, 2019) (in Russian)

5. Klingler J.R., Elliott C.G., Levine D.J., et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019; 155 (3): 565–86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030.

6. Hoepfer M.M., et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S: 37–45. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>.

7. McLaughlin W., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–94; *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1573–619.

8. Sitbon O., et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2522–33.

9. Liu H., et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2016; 150 (2): 353–66.

10. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53 (1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

11. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E., et al.; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial

hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373: 834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.

12. Platonov D.Yu., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension on the background of therapy with tableted LAG-specific drugs. *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]*. 2017; 14 (3): 58–64. (in Russian)

13. Schmalz A.A., Gorbachevskiy S.V. Biochemical path of nitrogen oxide in the treatment of pulmonary arterial hypertension and the results of the study RESPITE. *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]*. 2018; 15 (2). doi: 10.26442/2075-082X\_15.2.

14. Thakrar M.V., Weatherald J.C., Varughese R.A., et al. Initial combination therapy with riociguat and ambrisentan in pulmonary arterial hypertension: a Prospective Open-label Study. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (4): S53–4. URL: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(18\)30116-5/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(18)30116-5/abstract).

15. Taran I., Martynyuk T., Chazova I., et al. Initial riociguat monotherapy and transition from sildenafil to riociguat in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: influence on right heart remodeling and right ventricular – pulmonary arterial coupling. *Lung*. 2018; 196: 745–53. URL: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>.

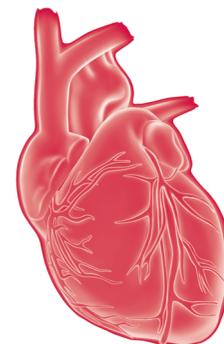
16. Tsareva N. A., Avdeev S. N. Riociguat – a new drug for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]* 2016; (4): 20–6. (in Russian)

17. Instructions for medical use of the drug Adempas. LP-002639 from 25.09.2019. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (date of access June 20, 2019)

18. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol.* 2013; 31: 1064. doi: 10.1038/nbt1213-1064b.

19. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1602425. URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>.

20. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011; 123 (20): 2263–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.



# Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: итоги исследования AUGUSTUS

Павлова Т.В.<sup>1</sup>,  
Воронцова С.А.<sup>1,2</sup>,  
Дупляков Д.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) должны длительно, практически пожизненно, принимать антикоагулянтную терапию. Однако применение варфарина имеет целый ряд ограничений, что может значимо влиять на эффективность и безопасность лечения. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) характеризуются значительным снижением числа кровотечений в сравнении с варфарином, что делает их препаратами выбора в целом ряде клинических ситуаций. Превосходящая безопасность этих препаратов была доказана также при сочетанном течении ФП и острого коронарного синдрома (ОКС) и/или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в составе комбинированной антитромботической терапии (АТТ). Результаты проведенных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS на большом клиническом материале доказали безопасность и эффективность двойной антитромботической терапии (ДАТТ) (антикоагулянт и антиагрегант) в сравнении с традиционной тройной терапией (антикоагулянт и ДАТТ). Исследование AUGUSTUS отличалось от исследований PIONEER AF PCI и RE-DUAL PCI уникальным дизайном с 2-факторной оценкой 2 независимых гипотез. Результаты данного исследования позволили установить превосходящую безопасность апиксабана у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ, а также доказать снижение числа госпитализаций без достоверных различий в отношении ишемических событий. Среди ПОАК только апиксабан имеет доказательную базу по применению в составе тройной АТТ у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ.

## Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, апиксабан, дабигатран, ривароксабан

**Для цитирования:** Павлова Т.В., Воронцова С.А., Дупляков Д.В. Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: итоги исследования AUGUSTUS // Кардиология: новости, мнения, обучение 2019. Т. 7, № 3. С. 56–64. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13006

Статья поступила в редакцию 22.08.2019. Принята в печать 27.09.2019.

## Management of patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: results of the trial AUGUSTUS

Pavlova T.V.<sup>1</sup>, Vorontsova S.A.<sup>1,2</sup>,  
Duplyakov D.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Majority of patients with atrial fibrillation require long-term or even lifelong anticoagulant therapy. However, warfarin administration has a number of limitations, which can significantly affect the efficiency and safety of treatment. Direct oral anticoagulants are characterized by significantly reduced risk of bleeding compared to warfarin, which makes them drugs of choice in a number of clinical situations. The superior safety of these drugs was also proved in atrial fibrillation/acute coronary syndrome co-infected patients and/or percutaneous coronary intervention as a part of combined antithrombotic therapy. Results of multicentre randomized clinical trials PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI and AUGUSTUS have proved efficiency and safety of dual antiplatelet therapy (anticoagulant and antiaggregant) in comparison with traditional triple therapy (anticoagulant and dual antiplatelet therapy) on large clinical material. The AUGUSTUS study differed from the PIONEER AF PCI and RE-DUAL PCI studies in a unique design with two-factor evaluation of two independent hypotheses. The results of this study established superior safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention, to prove a decrease in number of hospitalizations without significant differences in ischemic events. Among direct oral anticoagulants only apixaban has evidence base for administration in course of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention.

## Keywords:

coronary heart disease, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, apixaban, dabigatran, rivaroxaban

**For citation:** Pavlova T.V., Vorontsova S.A., Duplyakov D.V. Management of patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: results of the trial AUGUSTUS. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 56–64. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13006 (in Russian)

Received 22.08.2019. Accepted for publication 27.09.2019.

**С**очетанное течение ишемической болезни сердца (ИБС) и неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) нередко встречается в клинической практике: до 10% пациентов, нуждающихся в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), страдают ФП [1–4], до 15% больных с ФП имеют в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) [5–8]. ФП возникает у 6–21% больных острым коронарным синдромом (ОКС), что ассоциируется со значительным ухудшением прогноза – увеличением риска ишемического инсульта, госпитальной летальности и смертности в отдаленном периоде [9]. Кроме того, наиболее частой причиной смерти у пациентов с ФП являются сердечно-сосудистые заболевания: согласно данным метаанализа, включавшего 71 683 пациента данного профиля, 46% смертей произошли из-за сердечно-сосудистых причин, в то время как смертельные исходы вследствие тромбоэмболических и геморрагических осложнений зафиксированы у 5,7 и 5,6% больных соответственно [10].

Выбор оптимальной антитромботической стратегии ведения пациентов с неклапанной ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ, остается сложной клинической ситуацией. С одной стороны, такой пациент нуждается в предотвращении возникновения кардиоэмболического инсульта (КЭИ) и системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Целый ряд исследований показал, что именно антикоагулянтная терапия является наиболее эффективной стратегией профилактики развития данных осложнений у пациентов с ФП: метаанализы рандомизированных клинических исследований (РКИ) установили, что оральные антикоагулянты (ОАК) варфарин снижает риск КЭИ/системных ТЭО на 64% в сравнении с плацебо и на 39% в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [11, 12]; исследование ACTIVE доказало, что варфарин уменьшает риск КЭИ/системных ТЭО на 42% в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ), включающей АСК и клопидогрел [13].

Преимущественная эффективность именно антикоагулянтов, а не антитромбоцитарных препаратов, у больных ФП обусловлена различными патогенетическими механизмами, характерными для формирования венозного и артериального тромбоза. По своим характеристикам тромб, образующийся в полостях сердца при ФП, соответствует венозному тромбу, образовавшемуся вследствие гиперактивации плазменного звена системы гемостаза. Следовательно, в этой ситуации эффективными будут средства, блокирующие активированные факторы свертывания крови и последующее образование фибрина, т.е. антикоагулянты.

Современные версии клинических рекомендаций рассматривают возможность назначения ОАК больным ФП, набравшим  $\geq 1$  балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Постоянная антикоагулянтная терапия должна быть назначена обязательно, если количество баллов превышает 2 у мужчин и 3 у женщин (класс рекомендаций I). Однако назначение ОАК может быть рекомендовано и при более низких значениях – 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин (класс рекомендаций IIa) [14]. Учитывая, что

одним из компонентов шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является оценка поражения (1 балл), которое включает ИБС, ИМ, заболевание периферических артерий или бляшку в аорте, значение индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин или женщин с ОКС изначально будет составлять  $\geq 1$  или 2 баллов соответственно. Однако у большинства пациентов с ОКС есть и другие факторы риска КЭИ/ТЭО, поэтому индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, как правило, превышает 1–2. Следовательно, при наличии ФП антикоагулянтная терапия необходима подавляющему большинству пациентов с ОКС и/или ЧКВ.

С другой стороны, больные, перенесшие обострение ИБС и/или ЧКВ, нуждаются и в профилактике рецидива ишемии миокарда и тромбоза, имплантированной в коронарную артерию стента. В настоящее время стандартом данного вида профилактики является ДАТТ, включающая комбинацию антагониста циклооксигеназы АСК и одного из блокаторов тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел/тикагрелор/празугрел). Впервые целесообразность комбинированной блокады различных механизмов тромбоцитарной активации у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий (КА), была показана еще в 1996 г. [15]. Авторы сравнивали частоту развития тромбозов стентов (ТС), имплантированных в КА, на фоне двух режимов антитромботической терапии (АТТ): сочетание АСК и блокатора тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> тиклопидина; сочетание АСК и ОАК (варфарин). В качестве комбинированной первичной конечной точки рассматривались: смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, ангиографически доказанный ТС, ИМ в течение 30 сут с момента индексного ЧКВ. Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 517 человек, из них 257 получали ДАТТ, 260 – комбинацию АСК и ОАК. Частота развития первичной конечной точки составила 1,6% среди больных, принимавших ДАТТ, и 6,2% – среди принимавших комбинацию АСК и ОАК [относительный риск (ОР) 0,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,77]. Геморрагические осложнения регистрировались только в группе пациентов, принимавших АСК и ОАК. Авторы делают вывод, что в сравнении с приемом АСК и ОАК комбинированная АТТ у пациентов, перенесших стентирование КА, снижает частоту как сердечно-сосудистых, так и геморрагических осложнений.

В 1998 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, сравнивавшего частоту развития тромбозов коронарных стентов на фоне 3 режимов антитромботической терапии: монотерапии АСК; сочетания АСК и варфарина; сочетания АСК и тиклопидина [16]. Комбинированная первичная конечная точка была аналогична исследованию A. Schömig и соавт. (1996) [15], а общее число пациентов, включенных в данный анализ, было больше – 1965 человек. Частота развития первичной конечной точки достигла 3,6% среди пациентов, получавших монотерапию АСК; 2,7% – среди принимавших комбинацию АСК и варфарина; 0,5% – среди принимавших ДАТТ ( $p=0,001$  для сравнения всех 3 групп). Частота геморрагических осложнений составила 1,8; 6,2

и 5,5% соответственно ( $p=0,001$  для сравнения всех 3 групп). Авторы делают вывод, что именно ДАТТ является оптимальным выбором для пациентов, перенесших стентирование КА. После публикации результатов данных исследований назначение ДАТТ стало активно использоваться у пациентов, перенесших ЧКВ и стентирование КА, при этом в качестве блокаторов тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> применялись уже препараты следующих поколений: клопидогрел, тикагрелор, празугрел. Помимо того, эффективность ДАТТ была доказана и у пациентов, перенесших ОКС. В настоящее время именно этот режим АТТ является общепризнанным стандартом ведения пациентов данного профиля [17].

Следовательно, согласно современным стандартам ведения, пациент, страдающий ФП и перенесший ОКС/ЧКВ, должен получать 3-компонентную АТТ и ОАК и 2 антитромбоцитарных препарата. Именно такая тактика и предлагается в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по ведению пациентов с ФП [14, 17, 18]. Однако добавление к ОАК ДАТТ сопровождается увеличением риска кровотечений в 2–4 раза [19, 20], при этом частота возникновения тяжелых геморрагических осложнений достигает 2,2% в течение 1-го месяца лечения и 4–12% в течение 1-го года терапии [21]. Таким образом, при ведении пациентов с ФП и ИБС врачам приходится балансировать между угрозой развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. В качестве одного из вариантов снижения риска геморрагических осложнений предлагается минимизация продолжительности тройной АТТ. Однако исследование ISAR-TRIPLE [22] показало, что частота кровоточивости у пациентов, принимавших тройную АТТ в течение 6 нед и 6 мес не различалась и составила 9,8 и 8,8% соответственно (ОР 1,14; 95% ДИ 0,68–1,91;  $p=0,63$ ). Таким образом, необходим поиск альтернативных подходов к решению данной проблемы.

I этапом оптимизации АТТ у пациентов с ФП, перенесших ОКС/ЧКВ, стало исследование WOEST, которое показало, что применение 2-компонентной терапии (ОАК варфарин и клопидогрел) в сравнении с 3-компонентной терапией (ОАК варфарин, клопидогрел и АСК) статистически значимо снижает частоту развития любых кровотечений [23]. При этом частота тромботических осложнений не увеличивалась, а общая смертность в группе 2-компонентной терапии в течение года наблюдения была статистически значимо ниже в сравнении с 3-компонентной терапией (2,5 и 6,4% соответственно;  $p=0,027$ ).

В последнее десятилетие были разработаны антикоагулянты с принципиально новым механизмом действия – прямой точечной блокадой активного центра II или X факторов свертывания крови, которые были названы прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). К настоящему моменту данные препараты изучены при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием гиперкоагуляционного состояния. В частности, ПОАК доказали свою эффективность и безопасность в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП в многоцентровых РКИ RE-LY (дабигатран) [24], ROCKET AF (риварок-

сабан) [25] и ARISTOTLE (апиксабан) [26], включавших десятки тысяч пациентов. По результатам этих РКИ, ПОАК были зарегистрированы к применению в клинической практике по всему миру, а действующие версии Рекомендаций по ведению пациентов с ФП указывают, что ПОАК имеют преимущества перед варфарином и являются препаратами первого выбора, в том числе вследствие их превосходящей безопасности – на фоне приема ПОАК статистически значимо реже возникают кровотечения, в первую очередь внутричерепные и фатальные [14].

Однако необходимо ясно понимать, что, несмотря на благоприятный профиль безопасности ПОАК, увеличение компонентов АТТ неизбежно сопровождается ростом числа геморрагических осложнений. Так, метаанализ семи РКИ II и III фазы, изучавших безопасность ПОАК у 30 866 пациентов, перенесших ОКС, показал, что добавление ПОАК к монотерапии АСК приводит к увеличению ОР клинически значимых кровотечений в 1,79 раза (95% ДИ 1,54–2,09); в случае применения тройной АТТ (ПОАК, АСК и клопидогрел) ОР повышается до 2,34 (95% ДИ 2,06–2,66). При этом риск возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений (ССО) статистически значимо не изменяется и даже демонстрирует тенденцию к некоторому возрастанию на фоне тройной АТТ (0,70; 95% ДИ 0,59–0,84 и 0,87; 95% ДИ 0,80–0,95 соответственно) [27]. Еще один подобный по дизайну метаанализ, включавший 31 574 пациентов с ОКС, установил, что добавление ПОАК к монотерапии антитромбоцитарным препаратом не приводит к достоверному повышению числа кровотечений или к снижению ССО. Однако если прием ПОАК сочетается с ДАТТ, риск геморрагических осложнений статистически значимо возрастает (ОР 2,24; 95% ДИ 1,75–2,87,  $p<0,001$ ), а риск ССО снижается незначительно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,93;  $p<0,001$ ) [28]. Ценность данных работ заключается в том, что они изучили риски тромботических и геморрагических осложнений в ситуации сочетания ПОАК с 1 или 2 антитромбоцитарными препаратами, а также еще раз подтвердили данные о том, что увеличение числа препаратов, блокирующих свертывающую систему гемостаза, не только негативно влияет на безопасность терапии, но и не увеличивает значимо ее эффективность.

Поиск оптимальных подходов к ведению клинически сложных пациентов инициировал следующий этап изучения ПОАК – определение возможности использования каждого из них у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ в целом ряде РКИ: PIONEER AF PCI (ривароксабан), RE-DUAL PCI (дабигатран) и AUGUSTUS (апиксабан).

**PIONEER AF PCI** (III фаза) – первое из РКИ, сравнивавших общепринятую на тот момент тактику ведения пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, – 3-компонентную АТТ, с использованием различных доз ПОАК в сочетании с монотерапией антиагрегантом или ДАТТ. По дизайну исследование было рандомизированным, открытым, в параллельных группах. Целью исследования PIONEER AF PCI было сопоставление безопасности трех терапевтических стратегий АТТ [29]:

- ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки (или 10 мг 1 раз в сутки для пациентов с умеренным нарушением

функции почек) + клопидогрел (или прасугрел или тикагрелор) на 12 мес;

- ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки + двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) курсом (1, 6 или 12 мес, по решению исследователя), состоящая из низких доз АСК и клопидогрела (или прасугрела, или тикагрелора), затем ривароксабан по 15 мг 1 раз в сутки (или 10 мг 1 раз в сутки для пациентов с умеренным нарушением функции почек) в сочетании с низкими дозами АСК до окончания периода в 12 мес;
- тройная терапия, состоящая из антагониста витамина К (АВК) с коррекцией дозы (целевое международное нормализованное отношение 2,0–3,0) + ДАТТ (аналогично группе 2) курсом (1, 6 или 12 мес, по решению исследователя), затем АВК с коррекцией дозы (целевое международное нормализованное отношение 2,0–3,0) в сочетании с низкими дозами АСК до окончания периода в 12 мес.

Общее число пациентов, участвовавших в РКИ, составило 2124 человека, у 50% из них показанием к проведению ЧКВ был ОКС. Пациентов с инсультом в анамнезе исключали из исследования.

В качестве первичной конечной точки было определено развитие клинически значимого кровотечения, которое рассматривалось как совокупность следующих событий: большие кровотечения по шкале ТИМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction), небольшие кровотечения по шкале ТИМІ и кровотечения, требующие медицинского вмешательства, в течение 12 мес с момента начала лечения.

Результаты исследования PIONEER AF-PCI показали, что риск клинически значимого кровотечения терапии был на 41% ниже в группе пациентов, применявших 2-компонентную АТТ (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки и клопидогрел), в сравнении со стандартной 3-компонентной терапией (ОР 0,59; 95% ДИ 0,47–0,76;  $p < 0,001$ ) на протяжении 12 мес. В группе терапии ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДАТТ отмечалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% в сравнении с группой тройной терапии (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,80;  $p < 0,001$ ). Наблюдалась сходная частота для конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистого события, ИМ, инсульта и ТС), однако масштаб исследования не позволил выявить статистическую значимость в отношении эффективности проводимой терапии.

РКИ PIONEER AF-PCI имело несколько ограничений. Так, вторичный анализ показал, что эффективность каждой из двух доз ривароксабана была сопоставима со стандартной терапией, как уже указывалось выше. Число вторичных конечных точек эффективности в этом исследовании было небольшим, что не позволило окончательно установить превосходство одной из стратегий лечения. Было подсчитано, что для получения статистически значимых различий между группами лечения размер выборки должен был достигать 13 598 пациентов в каждой группе, т.е. 40 794 участников в целом.

Во-вторых, терапия с использованием очень низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДАТТ в Европе и в некоторых других странах одобрена к использованию для профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ОКС с синусовым ритмом, а не с ФП. Именно этим объясняется тот факт, что в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки + ДААТ была отмечена статистически значимо более низкая эффективность в отношении инсульта в сравнении со стандартной терапией. Еще одним ограничением данного исследования стало то, что рандомизация больных в подгруппы по продолжительности ДАТТ (1, 6 или 12 мес) не была предусмотрена, а распределение проводилось по усмотрению врача. Вследствие этого отмечалось неравномерное распределение больных с определенными характеристиками как в страты по продолжительности ДАТТ, так и в одинаковых стратах больных, распределенных в 3 группы в зависимости от тактики лечения. Именно эти ограничения дизайна данного РКИ не позволяют делать какие-либо определенные выводы об эффективности изучаемых подходов к терапии.

В августе 2017 г. были опубликованы результаты РКИ RE-DUAL PCI (III фаза), в которое были включены 2725 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ с имплантацией стента из 414 исследовательских центров, расположенных в 41 стране мира [30]. ЧКВ и стентирование КА в 50% случаев выполнялось по поводу ОКС, в 50% случаев были плановыми. Дизайн исследования – рандомизированное открытое в параллельных группах. Рандомизация пациентов проводилась в 3 группы:

- дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и блокатор рецепторов P2Y12;
- дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и блокатор рецепторов P2Y12;
- варфарин и ДАТТ.

В качестве блокатора P2Y12-рецепторов мог быть назначен клопидогрел или тикагрелор. Первичной конечной точкой было развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis Haemostasis – ISTH). Комбинированная конечная точка эффективности терапии включала ИМ, инсульт или системное ТЭО, смерть или незапланированную реваскуляризацию миокарда. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 14 мес (но не менее 12 мес).

Частота регистрации первичной конечной точки составила 15,4% в группе пациентов, получавших комбинированную терапию дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки, что было статистически значимо ниже, чем в группе стандартной терапии с применением варфарина, где значение этого показателя достигало 26,9% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63;  $p < 0,001$ ). В группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с терапией варфарином в комбинации с ДАТТ частота развития первичной конечной точки также была ниже (20,2 и 25,7% соответственно; ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88;  $p < 0,001$ ). Частота комбинированной конечной точки эффективности составила 13,7% у паци-

ентов на терапии дабигатраном и 13,4% в группе тройной АТТ (ОР 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29;  $p=0,005$  для наименьшей эффективности). Однако обращает на себя внимание увеличение частоты ИМ и ТС в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с группой варфарина, которое, тем не менее, не достигло границ достоверности.

Таким образом, исследование RE-DUAL PCI позволило сопоставить безопасность и эффективность 2 режимов 2-компонентной АТТ с применением дабигатрана и 3-компонентной АТТ с использованием варфарина. Основным выводом исследования заключается в констатации преимуществ по безопасности при назначении комбинированной терапии дабигатраном в сочетании с блокатором рецепторов P2Y12 пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ и стентирование КА, в сравнении с стандартной АТТ, при сопоставимой эффективности.

*Ограничения РКИ RE-DUAL PCI:* во время проведения исследования были внесены изменения в протокол, согласно которым было включено меньшее количество пациентов, чем планировалось изначально, что ограничило возможности по проверке эффективности терапии в зависимости от дозы дабигатрана; выбор границы «непревосходства» был основан на предыдущих исследованиях пациентов с ФП, в то время как в РКИ RE-DUAL PCI использовалась другая конечная точка; дизайн исследования не позволяет выявить вклад пропуска приема АСК и типа ОАК в группах двойной и тройной АТТ. Авторы указывают, что только испытание, проведенное с применением факториального дизайна 2×2, сможет различить эти параметры.

Именно такой уникальный дизайн использовался при проведении **РКИ AUGUSTUS** (IV фаза) [31], результаты которого были представлены в марте 2019 г. на 68-й научной сессии Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) в Новом Орлеане (США) и на конференции Европейского общества аритмологов (European Heart Rhythm Association – EHRA) в Лиссабоне (Португалия). По дизайну исследование было открытым, проспективным, рандомизированным в параллельных группах с 2-факторной оценкой 2 независимых гипотез:

- сравнение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарина в сочетании с ДАТТ или с монотерапией ингибитором P2Y12 в достижении исхода безопасности – большого и клинически значимого небольшого кровотечения по определению ISTH (первичная конечная точка безопасности);
- оценка превосходства монотерапии ингибитором P2Y12 над ДАТТ в достижении исхода безопасности – большого и клинически значимого небольшого кровотечения по определению ISTH.

Дизайн РКИ AUGUSTUS представлен на рисунке. Использование факториального дизайна 2×2 позволило ответить сразу на 2 вопроса:

1. Что лучше – двойная или тройная АТТ?
2. Есть ли преимущество апиксабана перед варфарином в составе 2- и 3-компонентной терапии?

Из представленного описания дизайна РКИ AUGUSTUS видно, что оно было разработано как исследование безопасности различных режимов АТТ и не включало

первичную конечную точку оценки эффективности. В качестве вторичной конечной точки эффективности оценивали сочетание количества смертей от всех причин и госпитализаций. Также по результатам исследования была проведена оценка сочетания смерти и ишемических событий (ИМ, инсульт, ТС, экстренная реваскуляризация). Следует подчеркнуть, что в РКИ AUGUSTUS исследовались дозы апиксабана, уже зарегистрированные к применению у пациентов с ФП.

С сентября 2015 г. по апрель 2018 г. в исследование были включены 4614 пациентов из 492 исследовательских центров, расположенных в 33 странах мира, в том числе и в России (762 больных). Медиана возраста больных в целом по группе составляла 70,7 года, доля женщин достигала 29,0%. Все пациенты страдали ФП и перенесли ОКС и/или ЧКВ в течение последних 14 сут, а также принимали ингибитор рецепторов P2Y12 в течение как минимум последних 6 мес. Оценку возможности участия пациентов в исследовании проводили во время госпитализации по поводу ОКС и/или ЧКВ. У 37,3% пациентов, включенных в исследование, показанием к ЧКВ послужил ОКС, у 38,8% больных ЧКВ было плановым, у оставшихся 23,9% пациентов ОКС лечили консервативно. Медиана по шкале CHA2DS2-VASc составила 4,0 балла, по шкале HAS-BLED – 3 балла.

Применение апиксабана в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии или в комбинации с АСК приводило к снижению риска развития первичной конечной точки – больших и клинически значимых небольших кровотечений по ISTH – на 31% по сравнению с варфарином в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии или в комбинации с АСК (10,5 и 14,7% соответственно; ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81;  $p<0,001$ ). Кроме того, преимущества апиксабана над варфарином в отношении первичной конечной точки не зависели от возраста и массы тела пациентов, наличия у них сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность). В исследовании было также установлено, что добавление АСК к ингибитору P2Y12 сопровождается увеличением риска развития первичной конечной точки (16,1 и 9,0% соответственно; ОР 1,89, 95% ДИ 1,59–2,24;  $p<0,001$ ), независимо от вида использованного антикоагулянта – апиксабана или варфарина.

Анализ вторичной конечной точки эффективности (смерть и госпитализация) показал, что применение апиксабана в сочетании с ДАТТ или монотерапией ингибитором рецепторов P2Y12 приводит к снижению наступления данного исхода по сравнению с терапией АВК в таких же режимах антиагрегантной терапии (23,5 и 27,4% соответственно; ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93;  $p=0,002$ ). Изучение частоты наступления таких клинических исходов, как смерть или ишемическое событие (ИМ, инсульт, верифицированный или вероятный ТС или экстренная реваскуляризация) выявило их сопоставимость в группах пациентов, получающих апиксабан и АВК в качестве антикоагулянтной терапии (6,7 и 7,1% соответственно; ОР 0,93; 95% ДИ 0,75–1,16;  $p$  – статистически незначимо). В рамках данной составной конечной точки было установ-

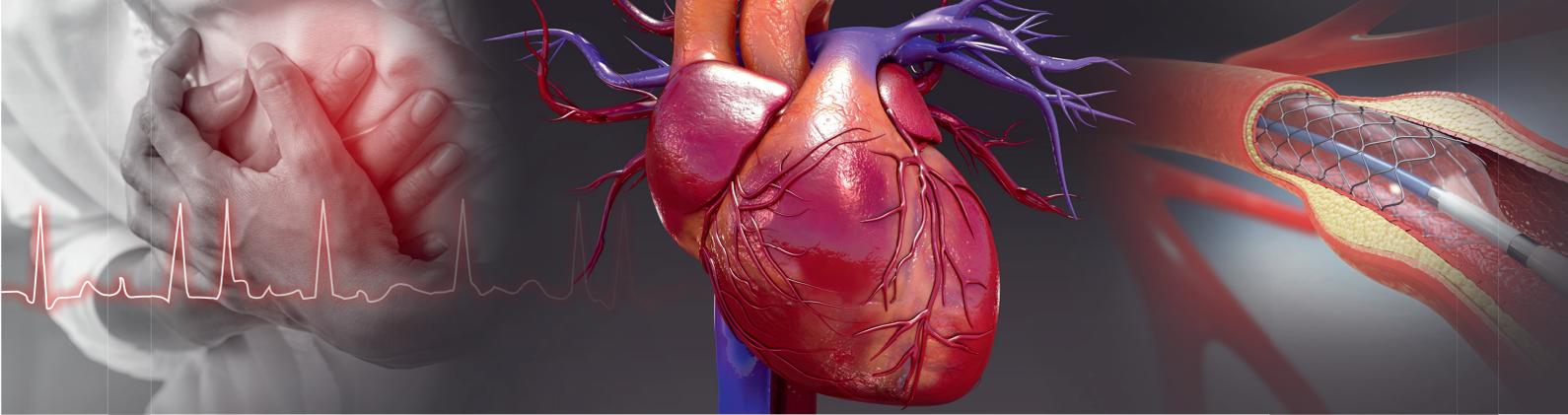
**ЭЛИКВИС®**  
апиксабан

# AUGUSTUS

Крупнейшее исследование

у пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и острым коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством<sup>1-3</sup>

**4614** пациентов • **33** страны



СНИЖЕНИЕ РИСКА  
КРОВОТЕЧЕНИЙ<sup>1</sup>

**-31%**

Частота  
кровотечений, %



СНИЖЕНИЕ РИСКА  
СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ<sup>1</sup>

**-17%**

Частота  
смерти/госпитализаций, %



**ЭЛИКВИС®**  
Доказанное  
превосходство  
в безопасности  
и эффективности\*

**БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ\*\* 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ\*\*\*,4**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

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

в ткани глаза, кровоизлияние в сетчатку), кровотечения, гематома знония, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндотренирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотренирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата верси: 31.05.2019

\* У пациентов с НОП с перенесенным ОКС и/или ЧКВ по сравнению с варфарином.

\*\* Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий.

\*\*\* 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л); или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524.

3. Gibson CM et al. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).

Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300. www.pfizer.com

Реклама

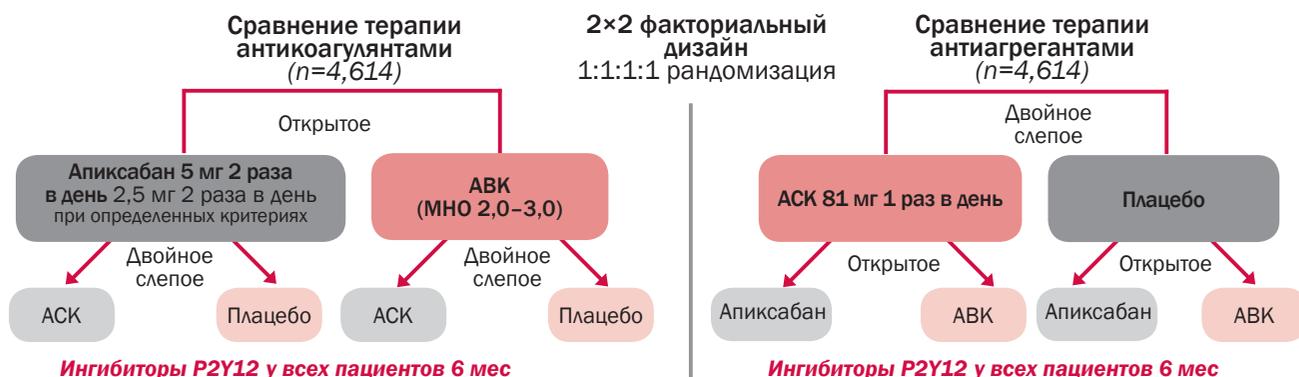
PP-ELI-RUS-0706 19.06.2019

**Критерии включения:**

- неклапанная фибрилляция предсердий (предшествующая персистирующая/постоянная, пароксизмальная);
- решение врача о необходимости назначения антикоагулянта;
- ОКС и/или ЧКВ с планируемым назначением P2Y12 как минимум на 6 мес

**Критерии исключения:**

- противопоказания к ДАТТ;
- другие показания к назначению АВК (механический клапан, умеренный/выраженный митральный стеноз)



Дизайн исследования AUGUSTUS  
Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

лено снижение риска развития инсульта в группе апиксабана в сравнении с группой варфарина – 1,2 и 2,4 на 100 пациентов/лет (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97). Оценка частоты наступления вторичных исходов (смерть и госпитализация, смерть и ишемическое событие) в группах ДАТТ и монотерапии ингибитором P2Y12 установила отсутствие значимых статистических различий.

Таким образом, РКИ AUGUSTUS ответило на поставленные ранее вопросы: оно доказало, что у пациентов с ФП и показаниями к ДАТТ лечение апиксабаном в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y12 ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений, а также с уменьшением частоты госпитализаций. Кроме того, частота смерти от всех причин и всех случаев госпитализаций была на 17% ниже при применении апиксабана по сравнению с варфарином. Результаты РКИ AUGUSTUS дополняют данные предыдущих исследований с апиксабаном, которые установили высокий профиль его безопасности в сравнении с АВК варфарином у пациентов с неклапанной ФП.

**Ограничения исследования:** время в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших АВК, было несколько ниже, чем в некоторых предыдущих РКИ по профилактике инсульта с участием пациентов с ФП [13, 24, 26]. Авторы подчеркивают, что этот факт отражает реальные проблемы терапии варфарином, особенно если он применяется в течение достаточно короткого периода времени (6 мес). Ограничением данного РКИ следует считать и то, что изначально исследование AUGUSTUS было разработано не для выявления различий в ишемических исходах.

Особое внимание следует обратить на то, что, несмотря на доказанную превосходящую безопасность 2-компонентной терапии над стандартной 3-компонентной терапией, среди пациентов с сочетанием ФП и ОКС и/или ЧКВ существует определенная часть больных, которые в первые недели/месяцы после ОКС и/или ЧКВ нужда-

ются в тройной антикоагулянтной защите от тромботических осложнений вследствие исходного высокого риска их развития. И фактически на настоящий момент только апиксабан, по результатам РКИ AUGUSTUS, имеет доказательную базу по его успешному применению в составе 3-компонентной терапии в данной популяции пациентов. Кроме того, длительность РКИ AUGUSTUS составила 6 мес – это период, в течение которого отмечается наибольший риск возникновения неблагоприятных ССО. Учитывая изложенное выше, можно считать, что в ситуации высокого тромботического риска препаратом выбора является апиксабан.

ФП способствует развитию гиперкоагуляционного состояния, которое зачастую реализуется в тромбоз и приводит к развитию инсультов и системных ТЭО. В настоящее время не вызывает сомнения, что большинству пациентов данного профиля необходим постоянный, практически пожизненный, прием антикоагулянтного препарата. Длительное применение варфарина имеет целый ряд давно известных ограничений, что зачастую приводит к снижению приверженности пациентов к лечению. Более того, при развитии у пациента с ФП таких сопутствующих состояний, как ОКС и/или выполнение ЧКВ, согласно действующим рекомендациям, должна быть назначена 3-компонентная АТТ, сопровождающаяся в случае использования в ее составе варфарина более чем 2-кратным возрастанием риска геморрагических осложнений.

Появление ПОАК во многом изменило представления врачей об антикоагулянтной терапии, и в первую очередь это относится к ее безопасности. Значительное снижение числа кровотечений в сравнении с АВК варфарином ставит ПОАК на приоритетные позиции в тех клинических случаях, которые требуют назначения антикоагулянта. Превосходящая безопасность этих препаратов была доказана и в ситуации сочетанного течения ФП и ОКС и/или ЧКВ в составе комбинированной АТТ. Результаты проведенных многоцентровых РКИ PIONEER AF PCI, RE-

DUAL PCI и AUGUSTUS на большом клиническом материале подтвердили вывод исследования WOEST о безопасном и эффективном применении двойной АТТ (антикоагулянт и антиагрегант) в сравнении с традиционной тройной терапией (антикоагулянт и ДАТТ).

Каждое из представленных исследований имеет свои особенности и ограничения. Следует особо отметить, что исследование AUGUSTUS было проведено с использованием уникального дизайна с 2-факторной оценкой 2 независимых гипотез. Результаты данного исследования позволили установить превосходящую безопасность апиксабана

перед варфарином у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ, доказать снижение числа госпитализаций без достоверных различий в отношении ишемических событий. Среди ПОАК только апиксабан имеет доказательную базу по применению в составе тройной АТТ у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от мнения компании «Пфайзер».

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Павлова Татьяна Валентиновна (Pavlova Tatyana V.)** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: pvtv63@mail.ru

**Воронцова Софья Анатольевна (Vorontsova Sofia A.)** – врач-кардиолог кардиологического отделения № 5 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

E-mail: 6021@mail.ru

**Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.)** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

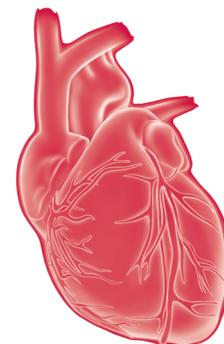
E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perez-Gomez F., Alegria E., Berjon J., et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1557–66.
2. Rubboli A., Colletta M., Herzfeld J., et al. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 193–9.
3. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F.S., et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J.* 2008; 155: 361–8.
4. Kerneis M., Talib U., Nafee T., et al. Triple antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 60 (4-5): 524–30.
5. Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Hurtado J.A., et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 818–25.
6. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1433–41.
7. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012; 126: 1185–93.
8. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35: 2541–619.
9. Shmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009; 30 (9): 1038–45.
10. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68 (23): 2508–21.
11. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B., Bass E.B. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 1018–33.
12. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857–67.
13. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 1903–12.
14. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50 (5): e1–88.
15. Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schühlen H., et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996; 334 (17): 1084–9.
16. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1665–71.
17. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55 (1): 4–90.
18. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39 (3): 213–60.

19. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010; 170 (16): 1433–41.
20. Mega J., Carreras E.T. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 547–552.
21. Paikin J.S., Wright D.S., Crowther M.A., et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation.* 2010; 121: 2067–70.
22. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (16): 1619–29.
23. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 (9872): 1107–15.
24. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–51.
25. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365 (10): 883–91.
26. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–92.
27. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H., et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013; 34 (22): 1670–80.
28. Khan S.U., Arshad A., Riaz I.B., et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the oral anticoagulant agents (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2018; 121 (3): 301–7.
29. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375 (25): 2423–34.
30. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377 (16): 1513–24.
31. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380 (16): 1509–24.



# Необходимость применения Эквамера у пациентов с ишемической болезнью сердца

Губарева И.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

В статье обоснована необходимость комбинированной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) с использованием препарата Эквамер® фармацевтической компании «Гедеон Рихтер». С учетом результатов международных исследований доказана эффективность комбинации амлодипина, лизиноприла, розувастатина для лечения ИБС и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Для цитирования:** Губарева И.В. Необходимость применения Эквамера у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 65–72. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13007

**Статья поступила в редакцию** 03.09.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

## Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, хронический коронарный синдром, комбинированная терапия, Эквамер®, сердечно-сосудистые осложнения

## The necessity of Aquamer using in patients with coronary artery disease

Gubareva I.V.

Samara State Medical University, Samara Russia

In the article combination therapy necessity with the use of the drug Aquamer® of pharmaceutical company "Gedeon Richter" in coronary artery disease (CAD) is grounded. The effectiveness of the combination of amlodipine, lisinopril, rosuvastatin for CAD treatment and prevention of cardiovascular complications was proved with taking into account the results of international studies.

**For citation:** Gubareva I.V. The necessity of Aquamer using in patients with coronary artery disease. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 65–72. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13007 (in Russian)

**Received** 03.09.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

## Keywords:

coronary artery disease, chronic coronary syndrome, combination therapy, Aquamer®, cardiovascular complications

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин смертности в России и мире: в 2018 г. в РФ умерли 461 786 человек, из них 58 712 пациентов с острым или повторным инфарктом миокарда [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. число смертей от ИБС в мире достигнет 11 млн [2]. Прямые затраты на ИБС в РФ составляют 96,6 млрд рублей каждый год, а потери от заболеваемости, смертности и инвалидности (непрямые потери) – 991,0 млрд рублей [3].

ИБС – это динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек и функциональных изменений коронарного кровообращения, которые могут быть скорректированы с помощью изменения образа жизни, медикаментозной терапии, реваскуляризации, что приводит к стабилизации или регрессии заболевания. Новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (The European Society of Cardiology – ESC) 2019 г. классифицируют клинические проявления

ИБС как острый коронарный синдром (ОКС) или хронический коронарный синдром (ХКС). В новых рекомендациях по ХКС определены 6 клинических сценариев, которые наиболее часто встречаются у пациентов: (I) пациенты с подозрением на ИБС и «стабильными» ангиальными симптомами и/или одышкой; (II) пациенты с новым эпизодом сердечной недостаточности (СН) или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на ИБС; (III) бессимптомные и симптоматические пациенты со стабилизированными симптомами <1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией; (IV) бессимптомные и симптоматические пациенты >1 года после первоначального диагноза или реваскуляризации; (V) пациенты со стенокардией и подозрением на сосудистые или микрососудистые заболевания; (VI) бессимптомные пациенты, у которых при скрининге выявляют ИБС [4].

Международные и российские эксперты на основании тщательного анализа данных многоцентровых

масштабных исследований установили наиболее эффективные подходы по диагностике ИБС и применению противоишемических средств, а также средств для вторичной профилактики. Оптимальная лекарственная терапия становится ключевым понятием, которое используют в рекомендациях по лечению больных с ИБС.

В соответствии с рекомендациями все больные с ИБС должны принимать один или два препарата с противоишемическим действием в сочетании с препаратами для вторичной профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности со статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [5].

С целью устранения симптомов в качестве препаратов первой линии рекомендованы β-блокаторы (ББ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). Возможно совместное использование ББ и дигидропиридиновых БКК. При их недостаточной эффективности терапия модифицируется с использованием препаратов второй линии (ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин). К препаратам, которые следует принимать большинству пациентов с ИБС, поскольку они снижают риск смерти и осложнений, относится ацетилсалициловая кислота (АСК), при ее непереносимости – клопидогрел, и статины. Врачу рекомендуют рассмотреть возможность назначения с этой целью иАПФ или блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [4]. Пациенты должны принимать препараты всех трех групп постоянно, без перерывов, под контролем лечащего врача.

Раннее назначение комбинированной терапии у больных с ИБС диктует необходимость создания новых лекарственных форм предпочтительно в «одной таблетке» с фиксированной дозой препаратов.

В США был проведен метаанализ 3 исследований, которые сравнивали эффективность стратегии использования свободных комбинаций и стратегии применения полипилюли: за 10 лет использования полипилюли риск развития ИБС снизился на 27%, инсульта – на 22% в сравнении с применением тех же препаратов, что входят в состав полипилюли в виде свободных препаратов. Авторы метаанализа рассчитали, что широкое применение полипилюли в США предупредит развитие ИБС за 10 лет почти у 2 млн человек, инсульта – у 1 млн человек [6].

J. Wald и M.R. Low выполнили метаанализ 15 крупных исследований и сделали вывод, что использование полипилюли у всех лиц старше 55 лет способно снизить ССЗ на 80% и улучшить приверженность лечению (рис. 1) [7].

F. Rea и соавт. изучали эффективность моно- и фиксированной комбинированной терапии артериальной гипертензии у 44 534 жителей Ломбардии (Италия), возраст от 40 до 80 лет, оценивая частоту госпитализаций и сердечно-сосудистых событий (ССС). Терапия фиксированными комбинациями по сравнению с монотерапией снижала риски всех ССС на 21%, ИБС на 39% в течение года ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ССС частота событий была намного меньше (-56%,  $p < 0,01$ ), когда в течение 1 года наблюдения они получали фиксированную комбинированную терапию (рис. 2). Снижение риска госпитализации пациентов, получавших фиксированное комбинированное лечение, всегда было значительным для ИБС [8].

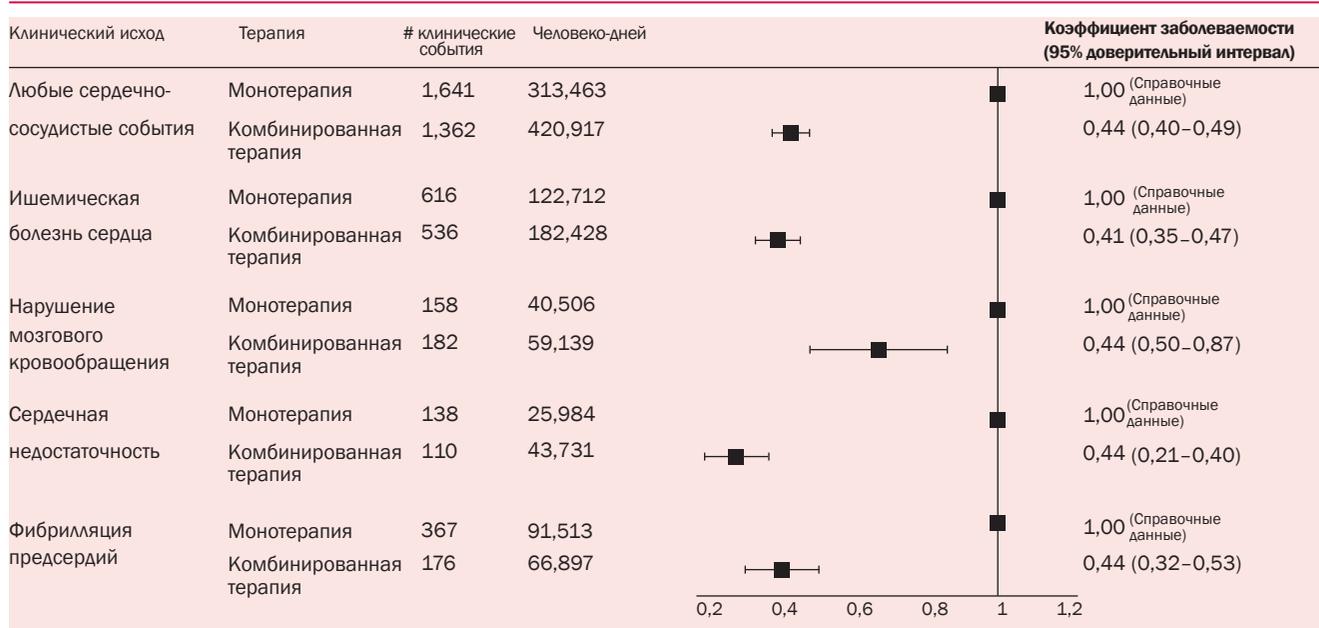
Созданный компанией «Гедеон Рихтер» препарат Эквамер®, в состав которого входят амлодипин, лизиноприл и розувастатин, соответствует всем требованиям современной кардиологии. Эффективность и безопасность входящих в состав Эквамера® компонентов была изучена в многоцентровых исследованиях и имеет большую доказательную базу.

**Влияние политаблеток на риск развития ишемической болезни сердца и инсульта после 2 лет лечения пациентов из возрастной группы 55–64 лет**

Фактор риска	Лекарственное средство	Снижение фактора риска	% снижения риска (95% доверительный интервал)*		Источники фактических данных
			сердечно-сосудистое событие у больных ишемической болезнью сердца	инсульт	
Холестерин липопротеидов низкой плотности	Статины**	11 ммоль/л снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности	61 (51–71)	17 (9–25)	Law и соавт.
Кровяное давление	3 класса препаратов, назначаемых в половине от стандартной дозы	Диастолическое артериальное давление, 11 мм рт.ст.	46 (39–53)	63 (55–70)	Law и соавт.
Сывороточный гомоцистеин	Фолиевая кислота (0,8 мг/сут)	3 мкмоль/л	16 (11–21)	24 (15–33)	Wald и соавт.
Тромбоцитарная функция	Аспирин (75 мг/сут)	Не определено	31 (23–40)	16 (7–25)	Таблица А на bmj.com
Комплексное действие	Все		88 (84–91)	80 (71–87)	

\* 95% доверительные интервалы включают погрешности проводимых оценок как эффекта ослабления факторов риска со стороны лекарственного средства, так и в отношении снижения риска неблагоприятного исхода за счет ослабления факторов риска.  
 \*\* Аторвастатин в дозировке 10 мг/день, либо симвастатин, либо ловастатин 40 мг/сут, назначаемый вечером или в дозировке 80 мг/сут, принимаемой утром.

**Рис. 1.** Эффективность использования полипилюли для профилактики ишемической болезни сердца и инсульта у лиц 55–64 лет  
 Подготовлено из [7].



**Рис. 2.** Риск сердечно-сосудистых событий при моно- и фиксированной комбинированной терапии  
 Подготовлено из [8].

В исследование CAMELOT включили 1991 пациента с хронической ИБС и ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях, которым дополнительно к стандартной терапии (АСК, ББ и статины) назначали либо амлодипин 5–10 мг/сут, либо эналаприл 10–20 мг/сут, либо плацебо. Сердечно-сосудистые события наступили у 23,1% больных в группе плацебо и у 16,6% в группе амлодипина. Частота госпитализаций из-за стенокардии в группе амлодипина уменьшилась с 15,7 до 11,8%. Через 2 года наблюдения в группе амлодипина, в отличие от группы плацебо, не зафиксировано прогрессирование атеросклероза [9]. При этом прогрессирование оценивали с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. В группе амлодипина также отмечена тенденция к уменьшению частоты реваскуляризации у пациентов, перенесших эту процедуру до начала исследования. Исследование CAMELOT имеет практическое значение для выбора оптимальной тактики лечения больных ИБС. Его результаты свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС обоснованно и логично. Амлодипин является одним из наиболее эффективных, хорошо изученных дигидропиридиновых антагонистов кальция, отличается длительным периодом полувыведения (35–52 ч), плавным нарастанием и снижением концентрации в плазме, наличием антиатерогенного действия, доказанным антиишемическим эффектом.

В исследовании CAPE [10] оценивали влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторинге ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией напряжения при добавлении амлодипина к традиционной терапии ББ и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма.

По данным К. Watanabe и соавт., у больных вазоспастической стенокардией, которые принимали амлодипин в дозе 5 мг/сут в течение 2 нед, в 83,3% случаев снижалась частота приступов стенокардии при достоверном уменьшении зоны ишемии миокарда [11].

В исследовании PREVENT в течение 3 лет исследователи оценивали влияние амлодипина на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий у больных. Амлодипин в сравнении с плацебо достоверно уменьшал толщину комплекса «интима–медиа» сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимости оперативных вмешательств на коронарных артериях [12].

Амлодипин является одним из немногих антагонистов кальция, применение которых с целью получения антиангинального эффекта разрешено при хронической сердечной недостаточности благодаря отсутствию у него отрицательного инотропного эффекта.

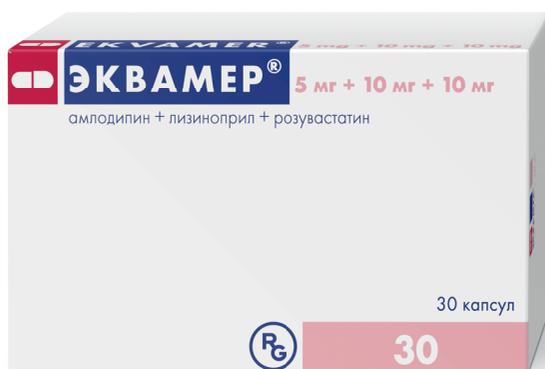
В исследованиях ASCOT, ACCOMPLISH подтверждена гипотеза уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертензией (АГ) и ИБС, получавших комбинированную терапию. В исследовании ACCOMPLISH при одинаковом контроле уровня артериального давления (АД) в группе больных, получавших иАПФ и амлодипин, риск развития ССО оказался на 20% ниже по сравнению с группой больных, получавших комбинацию иАПФ и диуретика [13]. В исследовании ASCOT-BPLA из 19 257 пациентов с АГ и высоким риском ССО, рандомизированных в группы амлодипина или ателолола, 10 305 больных с уровнем общего холестерина натощак  $\leq 6,5$  ммоль/л (250 мг/дл), не получавших исходно статины или фибраты, дополнительно были рандомизированы в группы аторвастатина (10 мг/сут) или плацебо [14]. Несмотря на то что в обеих группах гипотензивной терапии АД снижалось одинаково, атор-

# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день  
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,  
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией<sup>1,2</sup>



## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

На правах рекламы

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина<sup>2-4</sup>
- ◆ Благоприятный профиль безопасности<sup>4</sup>
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему<sup>5</sup>

5 мг + 10 мг + 10 мг 

5 мг + 10 мг + 20 мг 

10 мг + 20 мг + 10 мг 

10 мг + 20 мг + 20 мг 

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581–83.

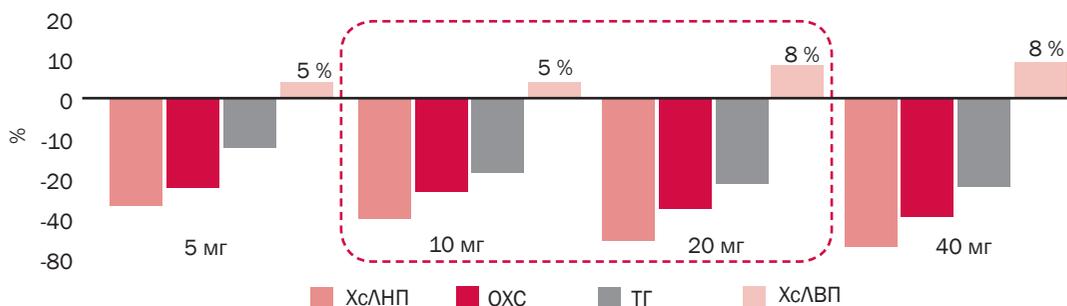
5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

**ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»**

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8  
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**



**Рис. 3.** Эффективность Эквамера® в снижении уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХсЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

вастатин уменьшал риск на 53% в группе амлодипина ( $p < 0,0001$ ) и на 16% в группе атенолола ( $p > 0,05$ ). Такие различия объяснили дополнительным антиатерогенным эффектом амлодипина, поэтому включение амлодипина в состав препарата Эквамер®, несомненно, было превосходным решением производителя.

Лизиноприл, который также входит в состав Эквамера®, по-своему уникален. Это единственный гидрофильный иАПФ, являющийся активным препаратом, причем его активность не зависит от функции печени и делает его препаратом выбора при патологии печени. Лизиноприл хорошо изучен в большом количестве исследований, самые известные – ALLHAT, GISSI-3.

В крупнейшем исследовании ALLHAT (более 42 тыс. пациентов с АГ высокого риска) лизиноприл снижал не только уровень АД, но и риск развития тяжелых осложнений (смерть, мозговой инсульт, инфаркт миокарда), новых случаев сахарного диабета и даже оказался эффективнее амлодипина в отношении профилактики развития хронической сердечной недостаточности [15].

В исследовании GISSI-3, в котором участвовали 19 394 пациента, было показано благоприятное влияние лизиноприла на смертность и снижение ее риска в первые 6 нед от начала заболевания на 11% [16].

В состав препарата Эквамер®, помимо амлодипина и лизиноприла, входит розувастатин. Последний появился на фармацевтическом рынке в 2003 г. и к настоящему времени стал одним из самых изученных статинов, особенно при ИБС. Розувастатин не только замедляет прогрессирование атеросклероза (исследование REVERSAL), но и приводит к его регрессу (исследование ASTEROID) [17, 18].

Результаты исследования ORION, показавшего способность розувастатина уменьшать более чем на 40% количество бляшек в сонных артериях, нашли свое подтверждение в исследованиях ASTEROID, METEOR и ряде других [19–22], где было доказано положительное влияние препарата на регресс атеросклероза в коронарных, мозговых и других артериях. Сегодня розувастатин является единственным препаратом из группы статинов, доказавшим способность вызывать обратное развитие атеросклероза и стабилизировать атеросклеротическую бляшку по данным самых современных методов визуализации.

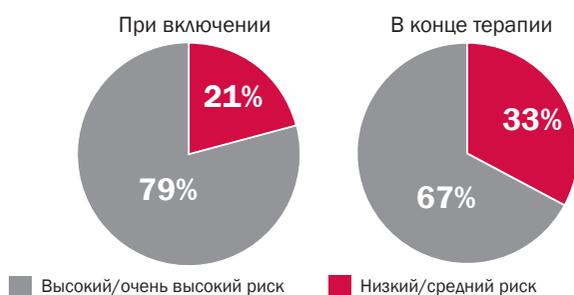
В исследовании JUPITER изучена эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития ССО, но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка: розувастатин в дозе 20 мг/сут на 47% снижал возникновение случаев инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% общую смертность [20].

Эффективность и безопасность входящих в состав Эквамера® компонентов была изучена в исследовании ROZALIA [23]. Исследование проводилось в 256 медицинских центрах, были включены 2452 пациента с АГ I–II степени, имеющих гиперхолестеринемию и высокий (93,2%) либо очень высокий (6,8%) сердечно-сосудистый риск. К окончанию исследования 91% больных достигли целевого уровня АД со значительным снижением уровня С-реактивного белка, что было ранее выявлено в исследовании JUPITER.

З.М. Галеева и А.С. Галявич в проведенном исследовании [24] доказали, что сочетанное применение препаратов амлодипина, лизиноприла и мертенила (розувастатина) у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС оказывало выраженный гипотензивный и гиполипидемический эффекты без нежелательных явлений.

В программе ТРИУМВИРАТ (наблюдение в реальной клинической практике с включением пациентов лечебно-профилактических учреждений) [25] изучали эффективность тройной комбинации антигипертензивных и липид-снижающих препаратов. Среднее значение общего холестерина (ОХС) при включении – 6,33 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) – 3,80 ммоль/л, ХсЛВП (холестерина липопротеидов высокой плотности) – 1,23 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,85 ммоль/л. Подавляющее большинство пациентов (99,8%) на момент включения в программу не принимали статины. Розувастатин был назначен в дозе 5 мг 20,4% (237 пациента), 10 мг – 48,6% (567 пациентов), 20 мг – 23,9% (278 пациентов) и 40 мг – 7,1% (83 пациента). Терапия розувастатином 5 мг в течение 3 мес привела к снижению уровня ХсЛНП на -32%, в дозе 10 мг/сут – на -38%, в дозе 20 мг/сут – на -50%, в дозе 40 мг/сут – на -52% (рис. 3).

Целью программы ТРИУМВИРАТ стала не только оценка влияния комбинированной терапии лизиноприл + амлодипин + розувастатин на уровень АД и липидов, но и на



**Рис. 4.** Динамика сердечно-сосудистого риска исследуемых в программе ТРИУМВИРАТ

сердечно-сосудистый риск. Одной из задач исследования было определение у пациентов до начала лечения уровня сердечно-сосудистого риска. При включении в программу в целом 21% пациентов относились к группе низкого и среднего риска, а 79% – к группе высокого и очень высокого риска. К 4-му визиту (3 мес лечения) уменьшилось число пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска и составило 67%, а 33% пациентов оказались в группе низкого или среднего риска (рис. 4).

С.В. Недогода и соавт. [26] оценивали возможности фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквамер®, «Гедеон Рихтер») в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ. В динамике показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин, отмечено снижение скорости пульсовой волны на 15,9% ( $p < 0,05$ ), индекса аугментации на 13,5% ( $p < 0,05$ ) и центрального систолического АД на 8,4% ( $p < 0,05$ ), что позволило сократить сосудистый возраст на 9,8% ( $p < 0,05$ ). Фиксированная комбинация обеспечивала благоприятную динамику показателей липидного обмена (табл.): снижение уровня ОХС составило 30,0% ( $p < 0,05$ ), уровня ТГ – 32,3% ( $p < 0,05$ ), ХсЛНП – 41,1% ( $p < 0,05$ ), а повышение уровня ХсЛВП – 11,3% ( $p < 0,05$ ). Частота достижения целевого уровня ХсЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л на фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин составила 80%.

Динамика показателей липидного обмена через 6 мес использования фиксированной комбинации

Показатель, ммоль/л	Исходно	6 мес
ОХС	6,4±1,0	4,5±1,0
ХсЛВП	1,2±0,3	1,3±0,3
ТГ	2,5±0,7	1,7±0,5
ХсЛНП	4,1±1,1	2,5±1,1

**Примечание.** Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Губарева Ирина Валерьевна (Gubareva Irina V.)** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: irigub@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1881-024X>

Для интерниста оценка сосудистого возраста (синоним термина «биологический возраст») и его трактовка имеют важное значение в изучении коморбидности пациента. В рамках открытого многоцентрового (55 центров в 47 городах РФ) регистра ГИПЕРИОН проводили анализ выраженности различия между паспортным и биологическим возрастом в реальной клинической практике у пациентов, страдающих АГ, оценивали эффективность и приверженность проводимой терапии в условиях реальной клинической практики. Анализ данных 1441 пациента показал, что абсолютное большинство пациентов (83,7%) имело биологический возраст более 70 лет, в то время как их паспортный возраст у абсолютного большинства (65,3%) был менее 70 лет и находился в диапазоне  $\geq 50$ , но  $\leq 69$  лет. Медиаанное отличие биологического и паспортного возраста составило 15 лет. В среднем у мужчин, страдающих АГ, биологический возраст превосходил паспортный на 17,6 лет, а у женщин – на 13,4 года. При паспортном возрасте 30 лет и расчетном биологическом возрасте 40–50 лет произошли не только более существенные морфологические изменения в органах и системах молодого пациента (в первую очередь в сосудистой стенке), но и «потеряно» 10–20 лет жизни. Авторы констатируют: чем больше разность между паспортным и биологическим возрастом, тем более агрессивной должна быть индивидуальная терапия [27].

Таким образом, учитывая надежную доказательную базу всех компонентов уникальной фиксированной комбинации Эквамер®, препарат в различных дозах может быть использован у пациентов с ИБС. Выраженный органопротективный и липид-снижающий эффекты препарата важно использовать для результативного лечения и достижения максимального снижения сердечно-сосудистого риска, улучшения прогноза и высокой приверженности лечению. Преимущества использования комбинации фиксированных доз очевидны: 1) рациональное фармакодинамическое действие (используются самые эффективные сочетания); 2) оптимальное органопротективное действие и уменьшение риска осложнений; 3) сокращение количества принимаемых таблеток; 4) готовая комбинация всегда дешевле и доступнее, чем сумма входящих в эту комбинацию препаратов, и, что наиболее существенно, намного; 5) повышается приверженность пациентов выполнению врачебных рекомендаций по длительному приему за счет снижения лекарственной нагрузки и повышения удовлетворенности лечением.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

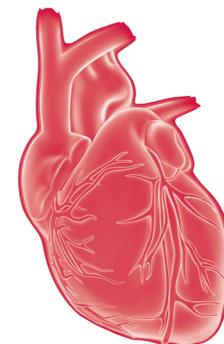
## ЛИТЕРАТУРА

1. Число умерших по причинам смерти [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). (дата обращения: 03.06.2019)
2. American Heart Association: International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas: American Heart Association, 2009.
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рациональная фармакотер. в кардиологии. 2018. Т. 14, № 2. С. 156–166.
4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Eur. Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>. (date of access March 28, 2019)
6. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском // Трудный пациент. 2015. № 7. С. 6–11.
7. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% // BMJ. 2003. Vol. 326. P. 1419–1423.
8. Rea F., Corrao G., Merlinoet L. et al. // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39 (40). P. 3654–3661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>.
9. Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R. et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials // Am. Heart J. 2006. Vol. 152, N 6. P. 1059–1063.
10. Lichtlen P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. J Cardiovasc Pharmacol. 1999; 33 (1): 135–9.
11. Watanabe K., Izumi T., Miyakita Y. et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring // Cardiovasc. Drugs Ther. 1993. Vol. 7. P. 923–928.
12. Byington R.P., Miller M.E., Herrington D. et al.; for the PREVENT Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 80. P. 1087–1090.
13. Weder A.B. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. Commentary // Postgrad. Med. 2009. Vol. 121, N 2. P. 199–201.
14. Collier D.J., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // J. Hypertens. 2011. Vol. 29, N 3. P. 583–591.
15. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288, N 23. P. 2981–2997.
16. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27, N 2. P. 337–344.
17. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 1071–1080.
18. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1556–1565.
19. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis // Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 398–406.
20. Huang Y., Li W., Dong L. et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Atheroscler. Thromb. 2012. Vol. 20, N 1. P. 108–121.
21. Soeda T., Uemura S., Okayama S. et al. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques (evaluation using dual-source computed tomography) // Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 2621–2627.
22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // Am. Heart J. 2008. Vol. 155, N 3. P. 584.e1–e8.
23. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations // Cardiologia Hungarica. 2015. Vol. 45. P. 71.
24. Галеева З.М., Галявич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Тер. арх. 2014. № 9. С. 71–76.
25. Княпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // Русский медицинский журнал. 2015. № 27. С. 1580–1583.
26. Недогода С. В., Чумачек Е. В. Ледеяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 4, № 156. С. 49–55.
27. Арутюнов А.Г., Ноздрин А.В., Шавгулидзе К.Б. и др. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра ГИПЕРИОН) // Терапевтический архив. 2018. № 4. С. 21–28.

## REFERENCES

1. Number of deaths by cause of death [Electronic resource]. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). (date of access June 3, 2019)
2. American Heart Association: International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas: American Heart Association, 2009.
3. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2018; 14 (2): 156–66. (in Russian)
4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>. (date of access March 28, 2019)
6. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Lyalina S.V. Poly-pill as a Means to Increase the Effectiveness of Treatment of Patients with High Risk of Cardiovascular Diseases. Trudny patsient [Difficult Patient]. 2015; (7): 6–11. (in Russian)
7. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003; 326: 1419–23.
8. Rea F., Corrao G., Merlinoet L., et al. Eur Heart J. 2018; 39 (40): 3654–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>.
9. Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R., et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison

- of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J.* 2006; 152 (6): 1059–63.
10. Lichtlen P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33 (1): 135–9.
11. Watanabe K., Izumi T., Miyakita Y., et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993; 7: 923–8.
12. Byington R.P., Miller M.E., Herrington D., et al.; for the PREVENT Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1087–90.
13. Weder A.B. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. Commentary. *Postgrad Med.* 2009; 121 (2): 199–201.
14. Collier D.J., Poulter N.R., Dahlöf B., et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens.* 2011; 29 (3): 583–91.
15. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288 (23): 2981–97.
16. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27 (2): 337–44.
17. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 1071–80.
18. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295: 1556–65.
19. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D., et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J.* 2011; 75: 398–406.
20. Huang Y., Li W., Dong L., et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 20 (1): 108–21.
21. Soeda T., Uemura S., Okayama S., et al. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques (evaluation using dual-source computed tomography). *Circ J.* 2011; 75: 2621–7.
22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008; 155 (3): 584.e1–8.
23. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations. *Cardiologia Hungarica.* 2015; 45: 71.
24. Galeeva Z.M., Galyavich A.S. A fixed-dose lisinopril and amlodipine combination in conjunction with rosuvastatin in patients with hypertensive disease and coronary heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive].* 2014; 9: 71–6. (in Russian)
25. Karpov Yu. A. Triple combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs-effective reduction of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2015; (27): 1580–3. (in Russian)
26. Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A., et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2018; 4 (156): 49–55. (in Russian)
27. Arutyunov A.G., Nozdryn A.V., Shavgulidze K.B., et al. Differences between passport and biological (actual) age in the population of Russian patients suffering from arterial hypertension (analysis of the «HyPERION» register). *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive].* 2018; 4: 21–28 (in Russian)



# Новые возможности улучшения прогноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

Павлова Т.В.,  
Дуплякова П.Д.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что практически у каждого 2-го пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) диагностируется сопутствующий сахарный диабет (СД), что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз жизни, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Современные подходы к ведению пациентов с СД и установленным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» направлены на снижение риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако до 10% больных стабильной ИБС ежегодно переносят обострение ее течения. Сочетание атеросклероза периферических артерий и СД повышает риск ампутаций нижних конечностей более чем в 5 раз. Современные версии рекомендаций по ведению пациентов данного профиля до недавнего времени ограничивали антитромботическую терапию использованием препаратов антитромбоцитарного действия, в основном – ацетилсалициловой кислоты. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 г. стратегия ведения пациентов с хроническим коронарным синдромом была пересмотрена. Для вторичной профилактики пациентов высокого риска добавление к аспирину 2-го антитромботического препарата прописано в рекомендациях уровня IIaA, а для пациентов умеренного риска – в рекомендациях уровня IIbA [1].

В популяции пациентов с хронической ИБС исследования COMPASS доля пациентов с СД составляла 37%. Субанализ, выполненный в данной подгруппе больных, продемонстрировал превосходящую эффективность комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой у пациентов со стабильным течением атеросклероза в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Профиль эффективности и безопасности комбинированной терапии в исследовании COMPASS у пациентов со стабильным течением атеросклероза и сопутствующими заболеваниями сопоставим с результатами, полученными в основной популяции данного исследования.

**Для цитирования:** Павлова Т.В., Дуплякова П.Д. Новые возможности улучшения прогноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 73–81. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13008.

**Статья поступила в редакцию** 29.08.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

**Ключевые слова:**  
ишемическая  
болезнь сердца,  
сахарный диабет,  
хроническая болезнь  
почек, ривароксабан

## New opportunities for prognosis improvement in chronic ischaemic heart disease and diabetes mellitus patients

*Pavlova T.V., Duplyakova P.D.*

Samara State Medical University, Samara, Russia

Modern epidemiological studies indicate that in every second case of ischaemic heart disease (IHD) concomitant diabetes mellitus can also be diagnosed. This affects negatively the life expectancy and increase risk of cardiovascular complications development and death. Modern approaches to management of patients with diabetes mellitus and established diagnosis of ischaemic heart disease are aimed at reducing risk of adverse cardiovascular events, however, up to 10% of patients with stable IHD annually suffer from acute exacerbation of a chronic disease. Combination of peripheral arterial disease and diabetes mellitus increases risk of lower limb amputations by more than five times. Modern versions of clinical practice guidelines for management of patients of this profile until recently limited antithrombotic therapy by using drugs with antiplatelet action (mainly acetylsalicylic acid). In 2019 ESC Guidelines the management strategy for patients with chronic coronary syndrome was revised. For secondary prevention in group of high-risk patients addition of a second antithrombotic drug complementary to aspirin is recommended with level IIaA recommendations, and for patients at moderate risk – with level IIbA recommendations [1].

In the COMPASS study proportion of patients with diabetes mellitus in patient population with chronic IHD was 37%. The subanalysis performed in this subgroup of patients showed superior efficacy of combination therapy with Rivaroxaban 2.5 mg/2 times/day and acetylsalicylic acid in patients with stable atherosclerosis compared with monotherapy with acetylsalicylic acid. The efficacy and safety profile of combination therapy in the COMPASS study in patients with stable course of atherosclerosis and concomitant diseases is comparable with results obtained in the main population of this study.

**For citation:** Pavlova T.V., Duplyakova P.D. New opportunities for prognosis improvement in chronic ischaemic heart disease and diabetes mellitus patients. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 73–81. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13008. (in Russian)

**Received** 29.08.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

**Keywords:**  
ischaemic heart  
disease, diabetes  
mellitus, chronic  
kidney disease,  
rivaroxaban

## СОКРАЩЕНИЯ

АСК – ацетилсалициловая кислота  
 ВСА – внутренняя сонная артерия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЗПА – заболевания периферических артерий  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИР – инсулинорезистентность  
 НК – нижние конечности  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия  
 ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
 СД – сахарный диабет  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 IDF (International Diabetes Federation) – Международная федерация диабета  
 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Международное общество тромбоза и гемостаза

**В** большинстве стран мира заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности населения. Данные доклада Всемирной организации здравоохранения «Мировая статистика здравоохранения» свидетельствуют, что летальность от ССЗ среди населения Земли ежегодно достигает 17,9 млн человек, при этом 7,4 млн смертей происходит вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Еще в 2002 г. A. Peeters и соавт. на основании данных Фремингемского исследования вычислили, что у лиц в возрасте 60 лет наличие хронически протекающего ССЗ сокращает продолжительность жизни на 7,7 года; если же больной перенес обострение ССЗ – инфаркт миокарда (ИМ), то этот показатель составляет уже 9,2 года [3]. Согласно данным регистра CLARIFY, включавшего 32 105 амбулаторных пациентов со стабильным течением ИБС, большая часть неблагоприятных клинических исходов, обусловленных осложнениями ССЗ, развивалась у больных, не имевших ни стенокардии, ни ишемии [4]. Даже проведение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), базирующейся на современных клинических рекомендациях, не гарантирует полного предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Например, через 3 года после перенесенного обострения ИБС – острого коронарного синдрома (ОКС), риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта достигает 15% [5]. Эти данные свидетельствуют, что существующих подходов к ведению пациентов со стабильным течением ССЗ недостаточно для эффективного влияния на прогноз их жизни, и в течение последних лет неоднократно предпринимались попытки оптимизировать лечение больных данного профиля.

В настоящее время стандартом ведения пациентов, перенесших ОКС и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора рецепторов P2Y<sub>12</sub>. Однако и такой подход в недостаточной степени предотвращает развитие тромботических осложнений [6]. Более того, ни в одном из целого ряда исследований различных антитромбо-

цитарных препаратов у пациентов с хронической ИБС, принимающих их в комбинации с АСК, не было продемонстрировано снижения общего уровня смертности.

Объяснением этого являются сложные патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования тромбоза на поверхности атеросклеротической бляшки. Еще в XX в. было установлено, что как при стабильном течении ИБС, так и при ее обострении происходит активация не только тромбоцитарного компонента свертывающей системы гемостаза, но и плазменного [7, 8]. Активированные факторы свертывания X и II (тромбин) через стимуляцию PAR-рецепторов (рецепторы, активируемые протеазами – protease activated receptors) эндотелиоцитов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток, тромбоцитов способствуют возникновению и длительному существованию сосудистого воспаления, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, т.е. процессам, способствующим атерогенезу и атеротромбозу [9]. Следовательно, одностороннего воздействия на эти разнонаправленные процессы с использованием только антитромбоцитарных лекарственных средств недостаточно для эффективной профилактики ССО.

Определение роли плазменных компонентов системы гемостаза в формировании артериальных тромбозов привело к попыткам использования антикоагулянтов в лечении пациентов с ИБС. В течение многих лет и до настоящего момента парентеральные антикоагулянты используются в раннем периоде ОКС и ИМ, что сопровождается существенным снижением риска развития ранних тромботических осложнений. Однако длительно применять данные препараты для вторичной профилактики ССО невозможно. Пероральный антикоагулянт варфарин, несмотря на полученные доказательства его эффективности в данной клинической ситуации, не нашел широкого применения в реальной практике вследствие высокой частоты сопутствующих кровотечений, в том числе и внутричерепных, а также необходимости и сложности контроля за выраженностью его антикоагуляционного эффекта [10].

В настоящее время в России широко используются пероральные антикоагулянты, механизм действия которых

заключается в селективной блокаде IIa (дабигатран) или Ха (ривароксабан, аписабан) факторов свертывания крови. Однако при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказательства эффективности и безопасности при различных клинических формах ИБС были получены только для ривароксабана. В РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 (2012) изучали пациентов с синусовым ритмом, перенесшие ОКС; в РКИ PIONEER AF-PCI (2016) – больные ИБС и фибрилляцией предсердий, перенесшие ЧКВ; в РКИ COMPASS (2017) – пациенты с синусовым ритмом и стабильным течением ССЗ [ИБС и заболеваниями периферических артерий (ЗПА)].

Учитывая выраженную активацию плазменного гемостаза при обострении ИБС и дальнейшее сохранение гиперкоагуляционного состояния не менее одного года [7, 8, 11], закономерным было и изучение возможностей ривароксабана в первую очередь именно у этого контингента больных. Результаты, полученные в РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51, доказали приемлемый баланс эффективности и безопасности применения «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) при обострении ИБС [12]. Таким образом, обоснованность добавления антикоагулянта ривароксабана к антитромбоцитарной терапии была подтверждена, что привело к официальному одобрению во многих странах, в том числе и в России, следующим показанием к его применению: «Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или АСК в сочетании с клопидогрелом (или тиклопидином)» [13].

Целый ряд научных работ свидетельствует о значимой активации различных компонентов плазменного гемостаза и на фоне стабильного течения ИБС [11, 14–16]. Именно поэтому следующим закономерным этапом в определении влияния ривароксабана на прогноз пациентов с ССЗ стало РКИ COMPASS, которое изучало эффективность и безопасность 3 терапевтических подходов к ведению больных со стабильными формами ИБС и/или ЗПА: комбинации ривароксабана в низких дозах (2,5 мг 2 раза в сутки) и АСК (100 мг 1 раз в сутки); монотерапии ривароксабаном (5 мг 2 раза в сутки); монотерапии АСК (100 мг 1 раз в сутки) [18]. Для участия в данном исследовании были отобраны 27 395 пациентов, средний возраст которых составил 68,2 года; 78,0% из них были мужчинами; 90,6% страдали ИБС, 27,3% – ЗПА. Участники исследования имели большое количество сопутствующих заболеваний и факторов риска [сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный ИМ в анамнезе, курение] и по своим характеристикам были сопоставимы с реальной популяцией российских больных, изученной в регистрах ПРОГНОЗ ИБС и CLARYFY [4, 17]. Подавляющее большинство пациентов наряду с исследуемыми препаратами принимали ОМТ. Период наблюдения в среднем составил 23 мес (максимум 47 мес) [19].

В качестве первичной конечной точки эффективности была изучена комбинация сердечно-сосудистой смерти,

ИМ и инсульта. Безопасность оценивалась на основании модифицированного определения большого кровотечения, согласно критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), которые были дополнены кровотечениями в область хирургического вмешательства, требующими проведения повторной операции, и/или кровотечениями, требующими госпитализации. При этом в качестве госпитализации рассматривалось даже обращение пациента в отделение неотложной помощи без последующего пребывания в стационаре. Таким образом, в РКИ COMPASS в показатель безопасности включались большие и небольшие, но клинически значимые кровотечения.

Результаты РКИ COMPASS показали, что использование ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК, в сравнении с монотерапией АСК у пациентов со стабильным течением ИБС позволило снизить относительный риск (ОР) развития значимых сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) на 26% [ОР 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,86;  $p < 0,0001$ ]; сердечно-сосудистую смертность на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93;  $p = 0,010$ ); инсульт на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,75;  $p < 0,0001$ ); смертность от всех причин на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65–0,90;  $p = 0,0012$ ) [20]. При этом эффективность комбинации ривароксабана и АСК не зависела от возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний (СД, ЗПА, поражения почек), корректности сопутствующей терапии, наличия перенесенного ИМ в анамнезе и выполнения процедур реваскуляризации. Частота серьезных кровотечений (фатальных, внутричерепных и в критически важные области) в группе комбинированной терапии была сопоставима с частотой их возникновения в группе монотерапии АСК. Особое внимание следует обратить на то, что снижение частоты сердечно-сосудистых событий сохранялось в течение всего периода наблюдения, в то время как рост частоты кровотечений происходил только в 1-й год лечения вследствие клинической манифестации не диагностированных ранее сопутствующих заболеваний, в первую очередь язвенного или онкологического поражения желудочно-кишечного тракта.

Коморбидность в кардиологической практике – один из важнейших факторов, влияющих на исход основного заболевания и, соответственно, на прогноз жизни пациента. Особый интерес с этой точки зрения представляют больные с сочетанным течением ИБС и СД. В настоящее время СД является одной из серьезнейших проблем здравоохранения. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что СД вместе с тремя другими основными неинфекционными заболеваниями (ССЗ, рак и респираторные заболевания) входит в первую десятку причин смерти. В 2015 г. 39,5 млн из 56,4 млн смертей по всему миру произошли по причинам, связанным с неинфекционными заболеваниями [21].

Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) за 2017 г., около 425 млн человек в мире страдают СД, что составляет 8,8% взрослого населения в возрасте 20–79 лет. Если воз-

растные рамки расширить до 18–99 лет, количество лиц, страдающих СД, увеличится до 451 млн. Оценка динамики заболеваемости СД показывает, что в течение нескольких последующих десятилетий распространенность СД будет только увеличиваться. В случае сохранения таких темпов прироста больных СД к 2045 г. уже 629 млн человек в возрасте 20–79 лет будут жить с СД. Среди 10 стран с наибольшим количеством людей с СД в возрасте от 20 до 79 лет Россия занимает 7-е место, при этом абсолютное количество лиц с СД в нашей стране достигает 8,5 млн человек [22].

Актуальность данной проблемы заключается и в том, что больные СД составляют группу высокого риска развития ИБС и других ССЗ. Больные СД в 2–3 раза чаще страдают ССЗ, чем лица без СД [22, 23]. Результаты регистра REACH показали, что более 40% пациентов с ИБС имеют сопутствующий СД [24]. Именно ССЗ, в том числе и ИБС, являются причиной смерти подавляющего большинства пациентов с СД: до 75% больных с СД типа 2 погибают вследствие развития ССО [25], при этом смертность от ИБС у мужчин и женщин с СД соответственно в 2–3 и 3–5 раз выше, чем у пациентов сопоставимого возраста и пола без СД [26]. Во многом благодаря такой статистике в течение последних десятилетий СД рассматривается как эквивалент ИБС [27].

Глобальное поражение сердечно-сосудистой системы при СД обусловлено в первую очередь инсулинорезистентностью (ИР) и гипергликемией – патогенетическими механизмами, характерными для СД, которые в то же время считаются и ключевыми факторами, инициирующими атерогенез у больных данного профиля [28, 29]. Резистентность к инсулину является основной особенностью СД, при этом наличие ИР может в течение многих лет предшествовать развитию гипергликемии и клинической манифестации СД, вызывая, тем не менее, целый ряд процессов, запускающих формирование атеросклеротического поражения сосудов. К ним относятся воспалительные изменения эндотелия, снижение продукции оксида азота, увеличение синтеза цитокинов, характерные сдвиги липидного обмена (повышение уровней триглицеридов, апо-липопротеина В, липидов низкой и очень низкой плотности, снижение уровня липидов высокой плотности) [30]. Кроме того, на фоне ИР развиваются условия для формирования атеротромботических осложнений вследствие влияния на систему гемостаза, которое заключается в стимуляции ее свертывающего потенциала (гиперактивация тромбоцитов, увеличение клеточного синтеза ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и фибриногена) и угнетении процессов фибринолиза (снижение продукции тканевого активатора плазминогена) [31, 32].

Присоединение гипергликемии усугубляет генерализованную дисфункцию сосудистого эндотелия, усиливает проявления окислительного стресса, способствует повышению концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена, что значительно усиливает адгезию моноцитов крови к эндотелию сосудов с последующим проникновением их в сосудистую стенку. Процесс моноцитарно-эндотелиального взаимодействия является

одним из важнейших механизмов формирования атеросклеротических бляшек.

Особая актуальность проблемы сочетанного течения ССЗ и СД заключается и в сложности диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла в данной популяции больных. Так, В.П. Лупанов (2013), проанализировав доступные литературные источники, выделил целый ряд особенностей течения ИБС при СД [33].

- ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно как безболевая ишемия миокарда, вплоть до безболевых форм ИМ.
- ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма.
- При ИБС на фоне СД быстрее развивается застойная сердечная недостаточность, в том числе и после перенесенного ИМ.
- По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, у пациентов с ИБС и СД в коронарных сосудах наблюдаются более выраженные атеросклеротические поражения и неадекватное компенсаторное ремоделирование.
- При ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, распространяющееся и на дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение ЧКВ и коронарного шунтирования.
- Осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше, чем при его отсутствии, и к 50-летнему возрасту до 50% больных СД уже переносят по меньшей мере одно из ССО.

В настоящее время общепризнанным антиромботическим компонентом ОМТ является АСК, независимо от наличия или отсутствия у пациента с СД [35, 36]. Долгосрочный прием АСК у пациентов с СД и сопутствующей ИБС или другим ССЗ сопровождается снижением риска ССО на 25% [37].

В РКИ COMPASS были включены 24 824 пациента со стабильным течением ИБС из 558 исследовательских центров [20]. СД был диагностирован у 37% из них (9098 пациентов), что согласуется с мировыми эпидемиологическими данными [36]. Оценка доли больных СД в каждой из групп лечения, сформированных после рандомизации, показала, что по частоте встречаемости СД они были сопоставимы между собой (по 37% в каждой из групп). Результаты сравнения частоты возникновения первичной конечной точки (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть), полученные для всей популяции РКИ COMPASS, сохранялись и у пациентов с сочетанным течением ИБС и СД. Так, добавление к АСК «сосудистой» дозы ривароксана у пациентов с ИБС без сопутствующего СД приводило к снижению ОР возникновения первичной конечной точки на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93), в то время как у пациентов с сочетанием ИБС и СД данная стратегия терапии сопровождалась уменьшением ОР на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88). Снижение суммарного риска (сумма наиболее тяжелых кровотечений и значимых ССО) у пациентов с ИБС без сопутствующего СД составило 19%

(ОР 0,81; 95% ДИ 0,86–0,97), а при сочетании ИБС и СД – 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,92). При этом профиль безопасности не зависел от наличия или отсутствия у пациентов сопутствующего СД.

Учитывая, что патогенетические механизмы, характерные для СД, действуют в масштабах всего организма, закономерным является и генерализованное вовлечение в процесс атерогенеза всего сосудистого русла. Статистические данные свидетельствуют, что СД – это фактор риска развития атеросклероза не только коронарных артерий, но и сосудов других бассейнов, включая сосуды нижних конечностей (НК) и брахицефального ствола [37–41]. На фоне СД риск ампутаций НК у пациентов с ЗПА увеличивается более чем в 5 раз (ОР 5,4; 95% ДИ 2,3–12,9,  $p < 0,0001$ ) [42]. В регистре REACH было установлено, что локализация атеросклеротических бляшек в нескольких сосудистых бассейнах повышает риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин почти в 2 раза (ОР 1,99; 95% ДИ 1,78–2,24;  $p < 0,001$ ) [34].

С практической точки зрения интересно глобальное исследование, выполненное J.D. Newman и соавт. (2017), которые проанализировали данные 3 522 890 человек в возрасте от 30 до 90 лет из общенациональной базы сосудистого скрининга (США). Целью работы была оценка риска атеросклеротического поражения периферических и каротидных артерий среди пациентов с СД и/или ИБС в сравнении с лицами без СД и ИБС. Критериями диагноза атеросклероза НК служило снижение значения лодыжечно-плечевого индекса  $< 0,9$  с обеих сторон, для атеросклероза брахицефального ствола – стеноз внутренней сонной артерии (ВСА)  $\geq 50\%$  по данным дуплексного ультразвукового исследования. Среди всех лиц, участвовавших в исследовании, СД и ИБС были диагностированы у 372 330 (10,7%) и 182 760 (5,8%) соответственно. Атеросклероз сосудов НК и ВСА был выявлен у 155 000 (4,4%) и 130 347 (3,7%) соответственно. Результаты многофакторного анализа показали, что риск атеросклероза сосудов НК составил 1,56 (95% ДИ 1,54–1,59) и 1,69 (95% ДИ 1,65–1,73) для лиц с СД и ИБС соответственно. У лиц с сочетанным течением ИБС и СД риск атеросклероза сосудов НК достигал 2,75 (95% ДИ 2,66–2,85) в сравнении с лицами без СД или ИБС. Подобные изменения были выявлены и для атеросклероза ВСА: 1,53 (95% ДИ 1,50–1,56) при СД; 1,72 (95% ДИ 1,68–1,76) при ИБС и 2,57 (95% ДИ 2,49–2,66) при сочетании СД и ИБС. Данные изменения не зависели от пола пациентов. Авторы делают выводы, которые имеют большое значение для реальной клинической практики, – СД четко ассоциирован не только с ИБС, но и с атеросклеротическим поражением каротидных и периферических артерий. Следовательно, пациентам с СД целесообразно рекомендовать проведение скрининга на предмет мультифокального атеросклероза и активно проводить профилактику его развития [42].

В популяции пациентов РКИ COMPASS 27,3% (7470 больных) имели ЗПА [43]. Из них у 66% была сопутствующая ИБС, а у 44% – СД. У пациентов с ЗПА комбинация

ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) и АСК в сравнении с монотерапией АСК снижала частоту возникновения первичной конечной точки (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,90;  $p = 0,0047$ ), частоту неблагоприятных событий со стороны НК, включая большие ампутации, на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,82;  $p = 0,0037$ ), а частоту больших ампутаций – на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,80;  $p = 0,011$ ). Также было установлено, что эффективность влияния комбинации ривароксабана и АСК на частоту развития первичной конечной точки и исходов со стороны НК, включая большие ампутации, не зависела от наличия или отсутствия сопутствующих ИБС и/или СД.

Другой часто встречаемой сопутствующей патологией у пациентов с ССЗ является хроническая болезнь почек (ХБП), которую также относят к большим факторам риска развития ССЗ [45]. Так, по данным американского регистра USRDS, у пациентов старше 65 лет с нетерминальной ХБП значительно чаще диагностировали ИБС и ИМ в сравнении с лицами с нормальной функцией почек, а 2-летняя выживаемость после острого ИМ составила 57% при I–II стадии ХБП и 30% – при IV–V стадии [46]. В исследовании COURAGE было установлено, что среди пациентов со стабильной ИБС наличие ХБП увеличило риск смерти или ИМ почти в 1,5 раза (ОР 1,48; 95% ДИ 1,15–1,90) [47]. С другой стороны, у пациентов с ССЗ в патологический процесс зачастую вовлекаются почки. Согласно данным регистра REACH ( $n = 51\,208$ ), у 35% пациентов с ССЗ отмечается снижение функции почек умеренной или тяжелой степени [48]. В исследовании EUROPA установлено, что при стабильной ИБС в 52% случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [49]. Кроме того, даже на фоне сохраненной СКФ, согласно обзору EUROASPIRE IV ( $n = 7998$ ), у 12% пациентов с ИБС отмечалась значимая альбуминурия [50]. Таким образом, можно думать о наличии двунаправленных патогенетических связей между ИБС и ХБП с повышением частоты этих заболеваний и увеличении их тяжести при сочетанном течении.

В случае если пациент, помимо ССЗ и ХБП, страдает еще и СД, его прогноз значительно ухудшается. Согласно ежегодному отчету Европейских ассоциаций нефрологов и трансплантологов (ERA-EDTA), СД является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности [51].

Нарушение почечной функции на фоне СД обусловлено структурной перестройкой почек: утолщением базальной мембраны клубочков и увеличением объема мезангия, вследствие чего нарастает градиент внутриклубочкового гидростатического давления и появляется микроальбуминурия – 1-й лабораторный маркер диабетической нефропатии. В дальнейшем формируется диффузный гломерулосклероз, который, как правило, сопровождается развитием протеинурии и снижением СКФ [52]. Кроме того, у больных СД часто развиваются инфекции мочевыводящих путей, артериальная гипертензия, нефропатии, связанные с нарушением обмена веществ. Взаимноеотягчающее действие ИБС, СД и ХБП

оказывает крайне неблагоприятное влияние на выживаемость больных. Например, наблюдательное ретроспективное исследование оценивало частоту смерти от сердечно-сосудистых причин у 1747 пациентов с ИБС в зависимости от наличия таких сопутствующих заболеваний, как ХБП и СД, в течение более 2 лет ( $2,15 \pm 0,8$ ) [53]. Результаты работы показали, что ОР сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС, СД и ХБП увеличен в 2,7 раза (95% ДИ 1,59–4,58;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с пациентами, страдающими изолированной ИБС.

Пациентов, страдающих ХБП, включали в РКИ COMPASS – умеренное (от 30 до 60 мл/мин) и тяжелое (от 15 до 30 мл/мин) снижение СКФ было отмечено примерно у 22% пациентов со стабильным течением ССЗ. Результаты субанализа, проведенного в данной популяции больных, показали, что добавление ривароксабана к АСК в сравнении с монотерапией АСК уменьшало риск возникновения сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с ИБС или ЗПА и нарушением функции почек на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,94), что сопоставимо с результатами, полученными для пациентов без поражения почек, где снижение риска развития ССО составило 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90).

К настоящему моменту получены убедительные доказательства эффективности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий различной локализации. РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 обосновало применение «сосудистой» дозы антикоагулянта ривароксабана в сочетании с препаратами антитромбоцитарного действия при обострении ИБС. РКИ COMPASS доказало эффективность комбинации

«сосудистой» дозы ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза артерий различных сосудистых бассейнов. Данные результаты получены на больших популяциях пациентов в соответствии с современными принципами доказательной медицины и демонстрируют стойкую закономерность в различных группах больных. Профиль эффективности и безопасности комбинированной терапии в РКИ COMPASS у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями сопоставим с основными результатами данного исследования.

Результаты, представленные в статье, свидетельствуют о том, что сочетанное воздействие на различные компоненты свертывающей системы гемостаза с использованием ривароксабана и АСК является обоснованным у пациентов со стабильным течением ИБС и ЗПА и сопутствующими СД и ХБП. Учитывая очень высокий риск развития серьезных ССО в данной группе больных и полученные бесспорные доказательства эффективности и безопасности комбинированной стратегии антитромботического лечения, ее широкое использование следует считать целесообразным. Соответствие характеристик пациентов, включенных в РКИ COMPASS, параметрам реальных больных из ежедневной клинической практики, позволяет экстраполировать результаты, полученные в данном исследовании, на всю популяцию пациентов и рекомендовать практическим врачам использовать данную антитромботическую стратегию в их ежедневной работе [19].

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР» (PP-XAR-RU-0241-1).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Павлова Татьяна Валентиновна (Pavlova Tatyana V.)** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия  
E-mail: ptvsam63@mail.ru

**Дуплякова Полина Дмитриевна (Duplyakova Polina D.)** – ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия  
E-mail: polina\_duplyakova@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes 2019 // *Eur. Heart J.* 2019 Aug 31. P. 1–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. (date of access May 2017)
3. Peeters A., Mamun A.A., Willekens F., Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort // *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23, N 6. P. 458–466.
4. Steg P.G., Greenlaw N., Tenders M., Tardif J.C. et al. Prevalence of angina symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174, N 10. P. 1651–1659.

5. O'Donoghue M.L., Braunwald E., White H.D. et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial // *JAMA.* 2014. Vol. 312. P. 1006–1015.
6. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 3335–3342.
7. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., Ardissino D. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction // *Circulation.* 1994. Vol. 90. P. 61–68.
8. Danielsen R., Onundarson P.T., Thors H., Vidarsson B. et al. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease // *Scand. Cardiovasc. J.* 1998. Vol. 32, N 2. P. 87–95.

9. Spronk H.M., de Jong A.M., Crijns H.J. et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants // *Cardiovasc. Res.* 2014. Vol. 101. P. 344–351. doi: 10.1093/cvr/cvt343
10. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41, suppl. S. P. 62S–69S.
11. Song C.J., Nakagomi A., Chandar S., Cai H. et al. C-reactive protein contributes to the hypercoagulable state in coronary artery disease // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4, N 1. P. 98–106.
12. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51) // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112. P. 472–478.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 2,5 мг. ЛП-002318.
14. Redondo M., Caliezi C., Biasiutti F.D., Lämmle B. et al. Increased fibrin monomer plasma concentration in stable coronary artery disease in patients without oral anticoagulation // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 157, N 2. P. 417–422.
15. Christersson C., Lindahl B., Siegbahn A. The composition and daily variation of microparticles in whole blood in stable coronary artery disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2016. Vol. 76, N 1. P. 25–32.
16. Tosi F., Micaglio R., Sandri M., Castagna A. et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: an angiographically-controlled study // *Thromb. Res.* 2017. Vol. 155. P. 16–22.
17. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Малышева А.М. и др. Опыт создания регистра оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «Прогноз ИБС» // *Кардиоваскулярная тер. и профилактика.* 2013. Т. 12, № 1. С. 32–39.
18. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial // *Can. J. Cardiol.* 2017. Vol. 33. P. 1027–1035.
19. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. P. 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
20. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391, N 10 117. P. 205–218.
21. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, 2017. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
22. Danaei G., Lawes C.M., Vander H.S. et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment // *Lancet.* 2006. Vol. 368, N 9548. P. 1651–1659.
23. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* 2010. Vol. 375, N 9733. P. 2215–2222.
24. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // *JAMA.* 2006. Vol. 295, N 2. P. 180–189.
25. Hammoud T., Tanguay J.F., Bourassa M.G. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 355–365.
26. Haffner S.M. Coronary heart disease in patients with diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1040–1042.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 3413–3421.
28. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 31. P. 2436–2443.
29. Beckman J.A., Paneni F., Cosentino F., Creager M.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 31. P. 2444–2452.
30. Zhang H., Dellsperger K.C., Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update // *Basic Res. Cardiol.* 2012. Vol. 107. P. 237.
31. Ferreira I.A., Mocking A.I., Feijge M.A., Gorter G. et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 417–422.
32. Basili S., Pacini G., Guagnano M.T., Manigrasso M.R. et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 2531–2538.
33. Лупанов В.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор) // *Мед. совет.* 2013. № 3-2. С. 52–61.
34. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., Hirsch A.T. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // *JAMA.* 2010. Vol. 304, N 12. P. 1350–1357.
35. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 87–165.
36. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehs108.
37. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 29. P. 2315–2381.
38. Göksan B., Erkol G., Bozluolcay M., Ince B. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 10, N 6. P. 252–256.
39. Inchiostro S., Dalfollo M., Marzano A., Citroni N. et al. Prevalence of diabetes and/or ischaemic heart disease in classes of increasing carotid artery atherosclerosis: an ultrasonographic study // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20, N 8. P. 670–676.
40. Joosten M.M., Pai J.K., Bertoia M.L., Rimm E.B. et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men // *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 16. P. 1660–1667.
41. Shah B., Rockman C.B., Guo Y., Chesner J. et al. Diabetes and vascular disease in different arterial territories // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37, N 6. P. 1636–1642.
42. Newman J.D., Rockman C.B., Kosiborod M., Guo Y. et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease // *Am. Heart J.* 2017. Vol. 184. P. 114–120.
43. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24, N 8. P. 1433–1437.
44. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391, N 10 117. P. 219–229.
45. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, N 6. P. 572–586.
46. United States Renal Data System. Renal Data System. Chapter 4: Cardiovascular disease in patients with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2016. Vol. 67, N 3. P. S49–S56.
47. Sedlis S.P., Jurkowitz C.T., Hartigan P.M. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104. P. 1647–1653.
48. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., Ohman E.M. et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 158, N 1. P. 141–148.e1.
49. Brugts J.J., Boersma E., Chonchol M. et al. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 2148–2155.
50. Wagner M., Wanner C., Kotseva K., Wood D. et al. Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017. Vol. 24, N 11. P. 1168–1180.
51. Kramer A., Pippias M., Noordzij M., Stel V.S. et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary // *Clin. Kidney J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 108–122.
52. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. P. 2032–2045.
53. Hakeem A., Bhatti S., Karmali K.N., Dillie K.S. et al. Renal function and risk stratification of diabetic and nondiabetic patients undergoing evaluation for coronary artery disease // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2010. Vol. 3, N 7. P. 734–745.

## REFERENCES

1. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes 2019. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31; 40(18): 1771–1804. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. (date of access May 2017)
3. Peeters A., Mamun A.A., Willekens F., Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J.* 2002; 23 (6): 458–66.
4. Steg P.G., Greenlaw N., Tenders M., Tardif J.C., et al. Prevalence of angina symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (10): 1651–9.
5. O'Donoghue M.L., Braunwald E., White H.D., et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312: 1006–15.
6. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B., et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3335–42.
7. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., Ardissino D., et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994; 90: 61–8.
8. Danielsen R., Onundarson P.T., Thors H., Vidarsson B., et al. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J.* 1998; 32 (2): 87–95.
9. Spronk H.M., de Jong A.M., Crijns H.J., et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res.* 2014; 101: 344–51. doi: 10.1093/cvr/cvt343
10. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (S): 62S–69S.
11. Song C.J., Nakagomi A., Chandar S., Cai H., et al. C-reactive protein contributes to the hypercoagulable state in coronary artery disease. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (1): 98–106.
12. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol.* 2013; 112: 472–8.
13. Instructions for Use of the Medicine for Medical Use Xarelto 2.5 mg. LP-002318. (in Russian)
14. Redondo M., Caliezi C., Biasiutti F.D., Lämmle B., et al. Increased fibrin monomer plasma concentration in stable coronary artery disease in patients without oral anticoagulation. *Atherosclerosis.* 2001; 157 (2): 417–22.
15. Christersson C., Lindahl B., Siegbahn A. The composition and daily variation of microparticles in whole blood in stable coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016; 76 (1): 25–32.
16. Tosi F., Micaglio R., Sandri M., Castagna A., et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: an angiographically-controlled study. *Thromb Res.* 2017; 155: 16–22.
17. Tolpygina S.N., Martsevich S.Y., Gofman E.A., Malysheva A.M., et al. Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD Prognosis Study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2013; 12 (1): 32–9. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-32-39>. (in Russian)
18. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 1027–35.
19. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319–30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
20. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10 117): 205–18.
21. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, 2017. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
22. Danaei G., Lawes C.M., Vander H.S., et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet.* 2006; 368 (9548): 1651–9.
23. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375 (9733): 2215–22.
24. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006; 295 (2): 180–9.
25. Hammoud T., Tanguay J.F., Bourassa M.G. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 355–65.
26. Haffner S.M. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1040–2.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3413–3421.
28. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013; 34 (31): 2436–43.
29. Beckman J.A., Paneni F., Cosentino F., Creager M.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013; 34 (31): 2444–52.
30. Zhang H., Dellsperger K.C., Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol.* 2012; 107: 237.
31. Ferreira I.A., Mocking A.I., Feijge M.A., Gorter G., et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 417–22.
32. Basili S., Pacini G., Guagnano M.T., Manigrasso M.R., et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2531–8.
33. Lupanov V.P. Coronary heart disease and diabetes: diagnosis, medical and surgical treatment, prognosis (a review). *Meditsinskiy sovet [Medical Council].* 2013; (3-2): 52–61. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-2-52-61>. (in Russian)
34. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., Hirsch A.T., et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304 (12): 1350–7.
35. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87–165.
36. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3035–87. doi: 10.1093/eurheartj/ehz108.
37. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–81.
38. Göksan B., Erkol G., Bozulolcay M., Ince B. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001; 10 (6): 252–6.
39. Inchiostro S., Dalfollo M., Marzano A., Citroni N., et al. Prevalence of diabetes and/or ischaemic heart disease in classes of increasing carotid artery atherosclerosis: an ultrasonographic study. *Diabet Med.* 2003; 20 (8): 670–6.
40. Joosten M.M., Pai J.K., Bertoia M.L., Rimm E.B., et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012; 308 (16): 1660–7.
41. Shah B., Rockman C.B., Guo Y., Chesner J., et al. Diabetes and vascular disease in different arterial territories. *Diabetes Care.* 2014; 37 (6): 1636–42.
42. Newman J.D., Rockman C.B., Kosiborod M., Guo Y., et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 2017; 184: 114–20.
43. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001; 24 (8): 1433–7.
44. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10 117): 219–29.

45. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80 (6): 572–86.

46. United States Renal Data System. Renal Data System. Chapter 4: Cardiovascular disease in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67 (3): S49–56.

47. Sedlis S.P., Jurkowitz C.T., Hartigan P.M., et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1647–53.

48. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., Ohman E.M., et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J.* 2009; 158 (1): 141–8.e1.

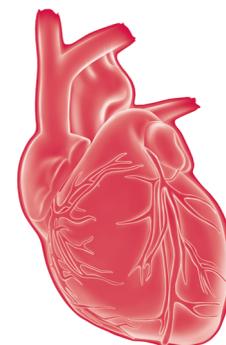
49. Brugts J.J., Boersma E., Chonchol M., et al. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2148–55.

50. Wagner M., Wanner C., Kotseva K., Wood D., et al. Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24 (11): 1168–80.

51. Kramer A., Pippias M., Noordzij M., Stel V.S., et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J.* 2018; 11 (1): 108–22.

52. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 2032–45.

53. Hakeem A., Bhatti S., Karmali K.N., Dillie K.S., et al. Renal function and risk stratification of diabetic and nondiabetic patients undergoing evaluation for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3 (7): 734–45.



## Хирургическое лечение пациента с папиллярной фиброэластомой некоронарной створки аортального клапана

Кузнецов Д.В.,  
Геворгян А.А.,  
Михайлов К.М.,  
Николаева Е.Н.,  
Карпушкина Е.М..

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

58-летняя женщина была направлена в кардиохирургическое отделение ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» с подозрением на инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана. Результаты эхокардиографии и компьютерной томографии не подтвердили инфекционный характер процесса, однако выявили образование (опухоль?) размером 10 мм на некоронарной створке аортального клапана. Учитывая высокий риск эмболии, была выбрана хирургическая тактика лечения данной пациентки. Выполнена резекция опухоли на ножке и поверхностного слоя некоронарной створки. Послеоперационное гистологическое исследование удаленной опухоли подтвердило диагноз – папиллярная фиброэластома. Пациентке выполнена эхокардиография при выписке из стационара, а также через 3 и 6 мес после операции – функция аортального клапана не нарушена, рецидива опухоли нет.

**Для цитирования:** Кузнецов Д.В., Геворгян А.А., Михайлов К.М., Николаева Е.Н., Карпушкина Е.М. Хирургическое лечение пациента с папиллярной фиброэластомой некоронарной створки аортального клапана // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 82–84. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13009

Статья поступила в редакцию 14.08.2019. Принята в печать 27.09.2019.

**Ключевые слова:**  
фиброэластома,  
аортальный клапан,  
миксома сердца

### Surgical treatment for papillary fibroelastoma of the aortic valve non-coronary cusp

Kuznetsov D.V., Gevorgyan A.A., Mikhailov K.M., Nikolaeva E.N., Karpushkina E.M.

Samara Regional Clinical Cardiologist Dispensary,  
Samara, Russia

A 58-year-old woman was referral to the cardiac surgery department of Samara Regional Clinical Cardiologist Dispensary. She was suspected of having infective endocarditis with aortic valve lesion. Results of echocardiography and computer tomography did not confirm infectious nature of the process, but revealed a 10 mm mass lesion (tumor?) on aortic valve non-coronary cusp. Considering high risk of embolism, a surgical approach was chosen to treat these patient. Pedunculated tumor resection and resection of non-coronary cusp epilayer was performed. Postoperative histopathological examination of the excised tumour confirmed the diagnosis – papillary fibroelastoma. The patient underwent echocardiography during discharge from the hospital, as well as 3 and 6 months after the operation. Aortic valve function was not impaired, there was no tumor recurrence.

**For citation:** Kuznetsov D.V., Gevorgyan A.A., Mikhailov K.M., Nikolaeva E.N., Karpushkina E.M. Surgical treatment for papillary fibroelastoma of the aortic valve non-coronary cusp. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 82–84. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13009 (in Russian)

Received 14.08.2019. Accepted for publication 27.09.2019.

**Keywords:**  
fibroelastoma,  
aortic valve, cardiac  
myxoma

**П**апиллярная фиброэластома (ПФЭ) – это доброкачественная эндокардиальная папиллома, вторая наиболее распространенная первичная опухоль сердца после миксомы, она наиболее часто встречается на клапанах сердца. ПФЭ содержит много папиллярных структур, имеет воронкообразные выступы и прикрепляется к эндокарду. Она может напоминать миксому, затрудняя постановку диагноза интраоперационно. Сообщаем об удачном опыте хирургического лечения пациентки с ПФЭ некоронарной створки аортального клапана (АК), которой выполнена клапано-сберегающая операция, и в послеоперационном периоде по результатам гистологического исследования подтвержден диагноз ПФЭ. Этот случай полезен для практикующих кардиологов, хирургов и патологов.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

58-летняя пациентка была госпитализирована в кардиохирургическое отделение ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (СОККД) с подозрением на инфекционный эндокардит с поражением АК. Из анамнеза следует, что за 1 мес до госпитализации у пациентки появилась одышка, без лихорадки и явлений сердечной недостаточности. Она обратилась в поликлинику по месту жительства, где ей было выполнено трансторакальное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, на котором выявлена вегетация в проекции некоронарной створки АК, после чего пациентка была направлена в СОККД.

В условиях стационара выполнено трансторакальное и чреспищеводное ЭхоКГ, по результатам которого данных за инфекционный эндокардит не получено. Обнаружено округлое подвижное образование на ножке, прикрепленное к некоронарной створке АК, размерами 14×11 мм. Функция АК не нарушена. Также была выполнена компьютерная томограмма (КТ) сердца, которая подтвердила наличие новообразования в проекции некоронарной створки АК. Учитывая размер образования и риск эмболии с развитием тяжелых последствий, была выбрана хирургическая тактика лечения. Предварительно, пациентке выполнена коронарография, которая не выявила поражения коронарных артерий. Лабораторные анализы тоже не выявили патологии.

Операция выполнена в условиях искусственного кровообращения через срединную стернотомию. При ревизии АК на некоронарной створке, вблизи комиссуры с правой коронарной створкой, на аортальной поверхности обнаружено плотное новообразование (1,0×1,0 см), подвижное, ножка около 5 мм (рис. 1).

Выполнена резекция новообразования, удален поверхностный слой некоронарной створки в области прикрепления ножки (рис. 2).

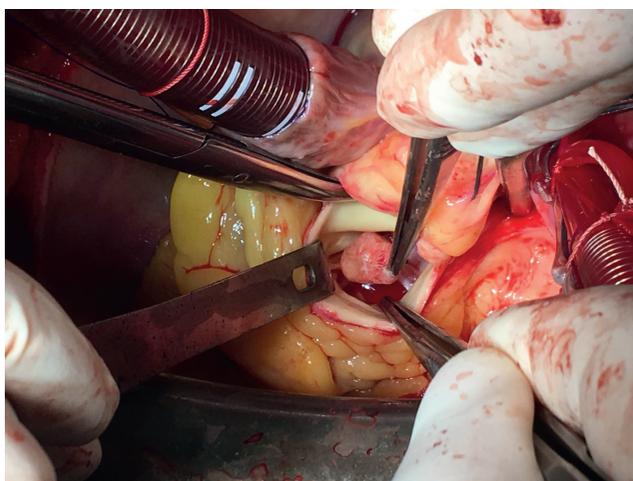


Рис. 1. Вид опухоли (интраоперационное фото)

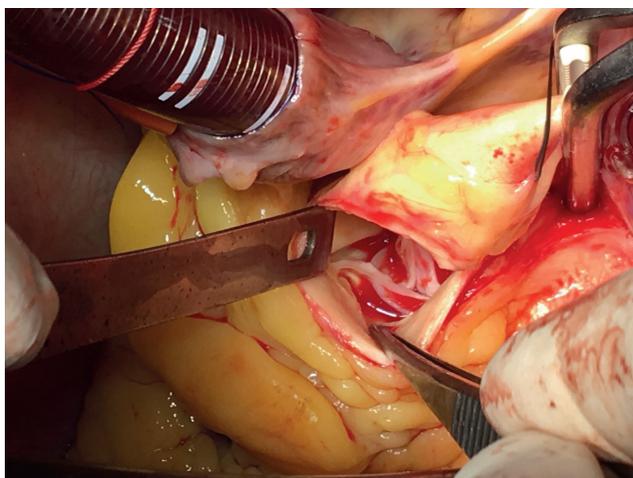


Рис. 2. Внешний вид аортального клапана после удаления новообразования (интраоперационное фото)

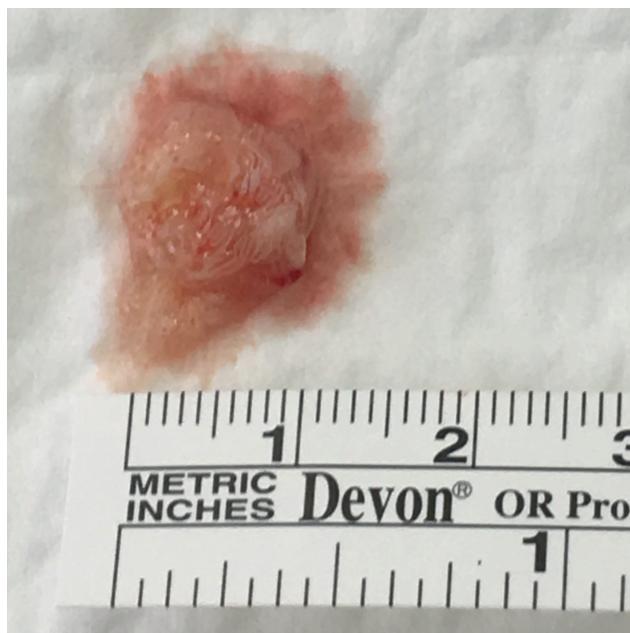


Рис. 3. Общий вид и размер удаленной опухоли

На адекватной гемодинамике после операции выполнено чреспищеводное ЭхоКГ – тривиальная регургитация на АК. Новообразование (рис. 3) направлено на гистологическое исследование.

В отделении реанимации, пациентка находилась 16 ч, выписана из стационара на 10-е сутки после операции. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило диагноз – ПФЭ. При выписке выполнено трансторакальное ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка – 64%, минимальная регургитация на АК, градиент – 7 мм рт.ст., жидкости в полости перикарда и в плевральных полостях нет.

Спустя 1, 3 и 6 мес выполнены контрольные трансторакальные ЭхоКГ: тривиальная регургитация на АК и отсутствие рецидива опухоли.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПФЭ составляет от 4,4 до 8% первичных опухолей сердца, что делает ее 2-й по распространенности после миксомы; по сравнению с другими опухолями сердца ПФЭ наиболее часто поражает клапаны сердца [1, 2].

Некоторые авторы предполагают, что ПФЭ – это локальный клеточный рост, индуцированный вирусом папилломы человека [3], или же результат предшествующих кардиохирургических вмешательств [4, 5].

Несмотря на то что ПФЭ – это медленно растущее доброкачественное новообразование, существует риск эмболизации, которая может привести к инфаркту или инсульту. В современной кардиохирургии нет рекомендаций по ведению пациентов с ПФЭ, однако симптоматических пациентов нужно лечить хирургически. Ngaage и соавт. [6] предположили, что бессимптомных пациентов с подвижной ПФЭ с размерами >10 мм в левых отделах сердца нужно лечить хирургически, чтобы предотвратить тромбоэмболические осложнения или внезапную смерть. Gowda и соавт. [7] в своем исследовании сообщили, что 12 из 25 пациентов с ПФЭ, получавшие

консервативную терапию, умерли от причин, связанных с опухолью. Именно поэтому мы выбрали хирургический метод лечения нашей пациентки.

В предоперационном периоде по результатам КТ и ЭхоКГ крайне редко удается дифференцировать миксомы от ПФЭ, поэтому хирургам приходится ставить диа-

гноз во время операции. Мы выбрали хирургическую тактику лечения пациентки, учитывая размеры и риск эмболии с развитием тяжелых последствий [9–11].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия:

**Кузнецов Дмитрий Валерьевич (Kuznetsov Dmitriy V.)** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 11

E-mail: dvksurg@rambler.ru

**Геворгян Арик Арменович (Gevorkyan Arik A.)** – врач отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11

E-mail: AGevorgjan@rambler.ru

**Михайлов Кирилл Михайлович (Mikhailov Kirill M.)** – сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11

E-mail: kirillmihailov@ya.ru

**Николаева Елена Николаевна (Nikolaeva Elena N.)** – заведующая патологоанатомическим отделением

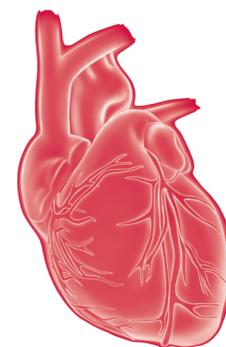
E-mail: e.nikolaewa2016@yandex.ru

**Карпушкина Елена Михайловна (Karpushkina Elena N.)** – заведующая отделением функциональной диагностики

E-mail: emk.samara@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jindai K., Nielson C.M., Vorderstrasse B.A., Quiñones A.R. M1. Ikegami H., Andrei A.C., Li Z., McCarthy P.M., et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: analysis of 21 cases, including a presentation with cardiac arrest. *Tex Heart Inst J.* 2015; 2 (2): 131–5.
- Seto T., Takano T., Otsu Y., Terasaki T., et al. Cardiac papillary fibroelastoma: report of three cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 20 (suppl): 893–6.
- Grandmougin D., Fayad G., Moukassa D., Decoene C., et al. Cardiac valve papillary fibroelastomas: clinical, histological and immunohistochemical studies and a pathogenetic hypothesis. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9 (6): 832–41.
- Kurup A.N., Tazelaar H.D., Edwards W.D., Burke A.P., et al. Iatrogenic cardiac papillary fibroelastoma: a study of 12 cases (1990 to 2000). *Hum Pathol.* 2002; 33 (12): 1165–9.
- Takeuchi N., Takada M., Fujita K., Nishibori Y., et al. Aortic valve papillary fibroelastoma associated with acute cerebral infarction: a case report. *Case Rep Cardiol.* 2013; 2013: 485029.
- Ngaage D.L., Mullany C.J., Daly R.C., Dearani J.A., et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80 (5): 1712–8.
- Gowda R.M., Khan I.A., Nair C.K., Mehta N.J., et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J.* 2003; 146 (3): 404–10.
- Parthenakis F., Nyktari E., Patrianakos A., Pitsis A., et al. Asymptomatic papillary fibroelastoma of the aortic valve in a young woman – a case report. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009; 7: 43.
- Kim H.Y., Kwon S.U., Jang W.I., Kim H.S., et al. A rare case of aortic valve myxoma: easy to confuse with papillary fibroelastoma. *Korean Circ J.* 2012; 42 (4): 281–3.
- Fernandez A.L., Vega M., El-Diasty M.M., Suarez J.M. Myxoma of the aortic valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15 (3): 560–2.
- Sakata T., Nakaya M., Otsu M., Sunazawa T., et al. Autologous pericardial patch repair for papillary fibroelastoma on the aortic valve leaflet. *Tex Heart Inst J.* 2017; 44 (2).



# Кардиологические маски синдрома отмены психостимуляторов

Михайлова З.Д.,  
Занозин А.В.,  
Шаленкова М.А.,  
Погребская В.А.

ГБУЗ Нижегородской области «Городская  
клиническая больница № 38», Нижний  
Новгород, Россия

Практикующий кардиолог регулярно ищет причины различных состояний, таких как потеря сознания, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца и проводимости и др. Часто в дебюте болезни преобладает атипичная клиническая картина, что требует от врача непрерывного повышения квалификации, в том числе в смежных областях.

**Для цитирования:** Михайлова З.Д., Занозин А.В., Шаленкова М.А., Погребская В.А. Кардиологические маски синдрома отмены психостимуляторов // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 85–89. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13010  
**Статья поступила в редакцию** 22.08.2019. **Принята в печать** 27.09.2019.

## Ключевые слова:

синкопе,  
артериальная  
гипертензия,  
тахикардия,  
амфетамины,  
абстинентный  
синдром

## Cardiological masks syndrome cancellation of psychostyles

Mikhailova Z.D., Zanozin A.V.,  
Shalenkova M.A., Pogrebetskaya V.A.

City Clinical Hospital # 38, Nizhny Novgorod, Russia

A practicing cardiologist regularly searches for the causes of various conditions, such as loss of consciousness, hypertension, rhythm disturbance and disorder of impulse conduction, and others. Often at the beginning of the disease the atypical clinical picture prevails, it requires the doctor to continuously improve their skills, including in other areas.

**For citation:** Mikhailova Z.D., Zanozin A.V., Shalenkova M.A., Pogrebetskaya V.A. Cardiological masks syndrome cancellation of psychostyles. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 85–9. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13010 (in Russian)

**Received** 22.08.2019. **Accepted for publication** 27.09.2019.

## Keywords:

loss of consciousness,  
arterial  
hypertension,  
tachyarrhythmia,  
amphetamines,  
abstinence syndrome

**В** течение последних десятилетий наблюдается рост числа наркологических заболеваний [1]. По данным UNODS World Drug Report (2011), амфетамины являются вторыми в мире по распространенности употребления после каннабиноидов. Употребление наркотических средств амфетаминового ряда наиболее распространено в молодежной среде [2]. В настоящее время клинические особенности абстинентного синдрома у злоупотребляющих амфетаминами недостаточно освещены в современной литературе [3].

Употребление психоактивных веществ (ПАВ) клинически чаще проявляется развитием нейротоксичности (ухудшение когнитивных функций; серотониновый синдром – помрачение сознания, профузное потоотделение, тремор, усиление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонус; тревога, бессонница; агрессивность; паранойяльный бред; галлюцинации; усталость, беспокойство; раздражительность; депрессия; неспособность к концентрации внимания; нейропатия; кома) [4] и кардиотоксичности: повышение артериального давления (АД) (кокаин), учащение пульса, тахикардия (фибрилляция предсердий и желудочков), головокружение, обмороки

[5–7]. Также известно, что ишемия с возможным развитием инфаркта миокарда обусловлена спазмом коронарных артерий, который достигает максимума через 30 мин после интраназального употребления кокаина. Повторный коронарспазм может развиваться через 90 мин, что связано с накоплением метаболитов кокаина. Поэтому выявление инфаркта или инсульта у больного до 40 лет в некоторых ситуациях может быть поводом к проведению теста на кокаин [8].

В настоящее время в России амфетамины в медицинской практике не применяют. В незаконном обороте наркотиков получили распространение около двух десятков производных амфетамина и метамфетамина. Согласно докладу Международного комитета по контролю над наркотиками за 2014 г. (E/INCB/2014/1), на нелегальном рынке наркотиков появляются новые формы наркотических веществ, в частности амфетамины метилendioксипировалерон (МДПВ), метилметкатинон (мефедрон, «кристаллиус»), метилendioксиметилкатинон (метилон), распространяемые через онлайн-магазины как соли для ванн, подкормка для растений, добавка для стирального порошка и т.д.

Следует отметить, что систематическое употребление ПАВ амфетаминового ряда характеризуется не ежедневным приемом наркотиков, а периодически (в выходные дни). Описаны и так называемые шведские циклы: пациенты в течение 2–3 сут каждые 2–4 ч вводят амфетаминовое ПАВ внутривенно или принимают его перорально в больших дозах, доводя суточный прием до нескольких сотен миллиграммов, т.е. в несколько десятков раз превышая высшую терапевтическую дозу. В такие дни пациенты не спят, не едят, они все время находятся в состоянии, напоминающем гневную манию при аффективных психозах. Через 2–3 сут они доходят до полного изнеможения, сопровождающегося обмороками, сердцебиением с перебоями, бессонницей. В этом случае пациенты принимают большую дозу снотворного, в течение 2–3 сут увеличивают продолжительность сна и усиленно питаются, а затем снова начинается очередной «бинджинг».

Синдром отмены (СО) амфетаминов возникает через 12–24 ч после их последнего употребления, максимальной выраженности расстройства достигают на 2–4-е сутки. Характерный признак СО психостимуляторов – глубокие депрессивные расстройства: возможны приступы паники, страха, дисфория, подозрительность, сильное влечение к наркотику. На высоте абстинентных расстройств может развиваться психоз. Встречаются хронические амфетаминовые психозы, продолжающиеся от 2–3 нед до нескольких месяцев. Неврологически СО психостимуляторов проявляется нарушением координации движений, фибриллярными подергиваниями отдельных мышечных групп лица и языка, миозом, слабой реакцией зрачков на свет, нистагом. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы повышены. Длительность СО психостимуляторов составляет 7–14 сут, но в тяжелых случаях проявления сохраняются до 1 мес [8].

Общими признаками СО психостимулятора являются психопатологические расстройства (понижение настроения до тоскливо-злобного, утомляемость, расстройство сна), неврологические расстройства (порывистость, некоординированность движений), вегетативные расстройства (лабильность АД, изменение дермографизма, озноб, аритмии, гипергидроз) [3, 5–7]. В 22% случаев отмечался алгический синдром [3].

Синдром отмены психостимуляторов, особенно принимаемых в сочетании с другими ПАВ, может протекать атипично, в виде различных масок:

- артериальная гипертензия в сочетании с эзофагитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
- гипонатриемия в результате усиленного потребления жидкости на фоне увеличенного содержания в крови антидиуретического гормона, уменьшающего реакцию почек на водную нагрузку;
- грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно, проецирующее высокий пиковый уровень гликированного гемоглобина при нормальных показателях глюкозы крови;
- нарушения функции печени по типу острого холестатического гепатита: субфебрильная темпе-

ратура, снижение аппетита, тошнота, рвота, похудание, боль в правом подреберье, желтуха, повышенная активность сывороточной глутаматдегидрогеназы, соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) >1;

- серотониновый синдром, имитирующий гипертиреоз: профузное потоотделение, тремор, усиление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонус, помрачение сознания;
- общемозговые расстройства: акатизия; движения по типу оральных дискинезий; хореоподобные движения. Расстройства координации: про- и ретропульсивная походка; паркинсоноподобные синдромы. Поражения черепно-мозговых нервов: диплопия; офтальмоплегия; паралич подъязычного нерва [9–11].

Приводим клиническое наблюдение пациентки с данной патологией в стационаре.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Больная П., 20 лет* (медсестра в поликлинике), планово госпитализирована в стационар с жалобами на эпизоды потери сознания, лабильность артериального давления (АД) и головокружение, вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердцебиение, перебои в сердце, дрожь в теле, тошноту, рвоту, потливость, слабость, сухость во рту, нехватку воздуха, нарушение чувствительности в конечностях, снижение массы тела (похудела на 10 кг в течение недели); эмоциональную лабильность (чувство тревоги, страх, плаксивость). Ухудшение состояния в течение последних 2 нед.

*В анамнезе:* острые респираторные и вирусные заболевания, стрессы в быту. Вредные привычки отрицает. Аллергологический и трансфузионный анамнез, наследственность неотягощены.

*Объективно:* нормостеник, индекс массы тела – 18,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледная, чистая. При минимальном волнении на коже выступает обильный холодный пот. Периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, ритм неправильный, ЧСС 100/мин, редкая экстрасистолия. Артериальное давление – 140/90 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления контролирует, не нарушены.

Госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом «нейроциркуляторная астенция по смешанному типу».

План лабораторного и инструментального обследования был составлен с целью установления причин синкопе, лабильности АД, верификации характера нарушений ритма сердца и проводимости, причины быстрой отрицательной динамики массы тела и диспептических жалоб.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови и мочи патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: глюкоза, билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин, электролиты, общий белок, липидограмма, маркеры холестаза (щелочная фосфатаза – ЩФ, гамма-глутамилтрансфераза – ГГТП), фибриноген, С-реактивный

белок – в пределах референсных значений; анализ на сифилис, гепатит В и С, ВИЧ отрицательные.

Во время госпитализации выявлены колебания в крови уровней калия (6,0 – 2,5 ммоль/л); глюкозы (09.09 – 10,4 ммоль/л, в остальные дни – <6,3 – 3,0 ммоль/л), повышение содержания гликированного гемоглобина (11.09 – 8,0%; 16.09 – 7,0%), нормальный результат орального нагрузочного теста с глюкозой (11.09 натощак – 3,4; через 2 ч – 4,0 ммоль/л).

Анализ мочи на сахар и ацетон – без патологии. Диагностировано повышение уровня свободной фракции тироксина (FT<sub>4</sub>) (21,03 при норме 9,01–19,05) и нормальные значения тиреотропного гормона (ТТГ) (0,73), трийодтиронина (FT<sub>3</sub>) (3,79), антитела (Ат) к тиреопероксидазе (ТПО) (<0,1), кортизола (315,6 при норме 101,2–536,7).

Электрокардиограмма: синусовая аритмия, 58–65–77 в мин. Эхокардиография, флюорография, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и органов малого таза без патологии. Эзофагогастроудоденоскопия: гастрит без признаков атрофии.

В стационаре неоднократно повторялись вагоинсулярные и дизэнцефальные кризы, страх смерти, приступы паники, необъяснимой тревоги, несистемный субфебрилитет.

Дифференциальный диагноз проводили между синдромом слабости синусового узла, синдромом Кона, нарушением углеводного обмена, патологией щитовидной железы (синдром тиреотоксикоза), эпилепсией, паническими атаками (кардиологический или смешанный тип), генерализованным тревожным расстройством.

Консультирована эндокринологом. Диагностирована эутиреоидная гипертироксинемия. Нарушение углеводного обмена? Рекомендовано исключить йодсодержащие продукты и лекарственные средства, контроль свободного Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, ТТГ через 1 мес, определить уровень С-пептида.

Консультирована неврологом. Рекомендовано дообследование: электроэнцефалография (ЭЭГ), термометрия, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), электролиты. В терапии назначены азафен, депакин хроно, глицин, витамин В<sub>1</sub> внутримышечно; супрастин внутримышечно; кардионат внутривенно капельно; церукал внутримышечно – по требованию.

Данные ЭЭГ: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Повторно консультирована неврологом с результатами ЭЭГ. Диагностирована вегетососудистая дистония по смешанному типу с эмоционально-волевыми нарушениями.

Результаты обследования не выявили причин синкопе, лабильности АД, ЧСС, вариабельности уровней глюкозы и калия, в связи с этим повторно более подробно проведен сбор анамнеза заболевания и жизни. Установлено, что пациентка 4 года употребляет «спайс», марихуану, амфетамины. В течение последних 2–3 нед пытается самостоятельно прекратить прием амфетаминов. Таким образом, у пациентки был синдром отмены психостимуляторов (амфетамины).

Амбулаторно консультирована психиатром. По данным клинического обследования и с учетом результатов ЭЭГ диагностировано генерализованное тревожное расстройство с паническими состояниями. Даны рекомендации.

Спустя 3 года после госпитализации с абстинентным синдромом у пациентки при обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Ей удалось отказаться от употребления наркотических средств. Со стороны нервной системы также без патологии.

Таким образом, у данной пациентки изменения со стороны сердечно-сосудистой (синкопе, транзиторная артериальная гипертензия и тахикардия – синусовая аритмия, экстрасистолия) и эндокринной (эутиреоидная гипертироксинемия и транзиторная гипергликемия с повышением уровня гликированного гемоглобина) системы, желудочно-кишечного тракта (похудание, диспептические жалобы), а также нервной системы (эмоциональная лабильность, потливость, нарушение чувствительности в конечностях, субфебрилитет и др.) были лишь кардиологическими и другими соматическими масками употребления и синдрома отмены амфетаминов.

Известно, что в состав психостимуляторов входят сахара, кофеин, марганцевокислый калий. Это также может быть причиной лабильности уровней АД (гипертензия → гипотензия), ЧСС (тахикардия → брадикардия), глюкозы и/или калия, появления признаков периферической невропатии (нарушения чувствительности) [4, 8].

Нейротоксические эффекты амфетаминов связаны с истощением запасов серотонина и дофамина, снижением уровня дофаминового транспортера, они активируют ряд нейротрансмиттерных систем головного мозга при их длительном употреблении или введении в высоких дозах [3].

Последствиями систематического злоупотребления психостимуляторов являются общемозговые расстройства, расстройства координации, поражения черепно-мозговых нервов, мезодизэнцефальной области (грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно связанное с особенностями соотношения уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина) [8].

Кардиологам и дежурным врачам важно знать не только клиническую картину, но и принципы купирования психомоторного возбуждения и оказания неотложной помощи при синдроме отмены психостимуляторов.

При развитии острой интоксикации амфетаминами первоочередная цель – купирование психомоторного возбуждения: типичные нейролептики инцизивного действия (галоперидол до 10 мг внутримышечно однократно, аминазин). Необходимо учитывать седацию, выполненную сотрудниками бригады скорой помощи. Эффекта галоперидола может не хватить для полной седации и сна из-за высокого уровня тревоги. В таком случае вводится дополнительно, без промедления раствор фенотезапа 3–5 мг (3–5 мл 0,1% раствора), в тяжелых случаях до 7–9 мг (7–9 мл 0,1% раствора).

В случае сохранения психотической симптоматики после пробуждения проводится парентеральное введение любых простых солевых растворов с форсированием диуреза (такая ситуация указывает на употребление микстов амфетамина и синтетических каннабиноидов). Для купирования абстинентных явлений при отсутствии психотической симптоматики (галлюцинаций, бреда) при-

меняют дезинтоксикационные комбинации (до № 5–7), направленные на поддержку сердечно-сосудистой системы, например, раствор глюкозы 5% 200 мл, аспаркам/панангин 10 мл, витамин В<sub>6</sub>, кардионат 5 мл (500 мг) или препараты янтарной кислоты [4].

Для коррекции артериальной гипертензии, сопровождающейся тахикардией, применяют β-блокаторы (лабеталол не зарегистрирован в РФ), при гипертензии без тахикардии – фентоламин (не имеет регистрации в РФ), в экстренных случаях – нитропруссид натрия (не зарегистрирован в РФ); при гипертензии, вызванной амфетаминами, – вазодилататоры (нифедипин, верапамил, дилтиазем, нитраты). Гипертензия при отравлениях кокаином купируется внутривенным введением нитроглицерина. Ишемия миокарда при отравлениях кокаином – показание к назначению седации, нитратов, блокаторов кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), блокаторы β-адренорецепторов не эффективны. Предсердные аритмии при отравлениях кокаином купируют блокаторами кальциевых каналов, при отравлениях амфетаминами – β-блокаторами. При

желудочковых аритмиях применяется лидокаин или амиодарон, новокаиномид, соталол [5–8, 12–17].

Для снижения аффективной напряженности с целью модуляции настроения назначают карбамазепин до 600 мг/сут или депакин хроно до 1000 мг/сут. Для лечения нарушений сна, возникающих на 3–5-е сутки трезвости, применяют малые нейролептики (хлорпротексен или тиоридазин). Для снижения возбудимости, импульсивности, ипохондричности и других дезадаптивных форм стеничного поведения применяется малый нейролептик неупелтилкапс по 10 мг до 100 мг/сут или атипичный нейролептик рисперидон до 5 мг/сут [4].

Таким образом, знание практикующими врачами клинической картины синдрома отмены психостимуляторов в условиях стационара позволит сократить сроки постановки диагноза и своевременно оказать при необходимости неотложную помощь с учетом специфики патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия:

**Михайлова Зинаида Дмитриевна (Mikhaylova Zinaida D.)** – доктор медицинских наук, доцент, консультант

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

**Занозин Андрей Владимирович (Zanozin Andrey V.)** – кандидат медицинских наук, доцент, консультант

E-mail: xyz52@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1840-1606>

**Шаленкова Мария Алексеевна (Shalenkova Maria A.)** – доктор медицинских наук, профессор, консультант

E-mail: mshalenkova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0208-2401>

**Погребецкая Вера Алексеевна (Pogrebetskaya Vera A.)** – заместитель главного врача по лечебной работе

E-mail: mlpu38zamlech@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3677-7052>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Матафонов Р., Патрикеева О.Н. и др. Особенности дисфункциональных установок у лиц, употребляющих синтетические наркотические средства // *Материалы региональной научно-практической конференции «Профессиональная психологическая помощь при наркозависимости: междисциплинарный подход»*. Новосибирск, 2016. С. 50–53.
2. Юсифова А.А., Князев В.С. Амфетамин в «токсикологическом меню» молодежи // *Успехи соврем. естествознания*. 2014. № 6. С. 96.
3. Саунова М.С. Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных : дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 227 с.
4. Наркология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
5. Кардиология в схемах и таблицах / под ред. М. Фрида, С. Грайнс ; пер. с англ. М.А. Осипова, Н.Н. Алипова. М. : Практика, 1996. 728 с.
6. Кардиология / под ред. Б. Гриффина, Э. Тополя ; пер. с англ. А.Н. Охотина ; под ред. М.А. Осипова. М. : Практика, 2011. 1248 с.
7. Кардиология : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 816 с.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного синдрома. М., 2014. 76 с.
9. Гиленко М.В., Вандыш-Бубко В.В. Принципы диагностики расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ // *Наркология*. 2018. № 6. С. 3–7.
10. Михайлов М.А. Феноменология эфедрон – «первитиновой» наркомании, психопатологический взгляд на патологическое влечение и механизмы зависимости // *Конференция Всероссийского*

общества неврологов с международным участием «Расстройства движений в молодом возрасте. Базальные ганглии и токсины» 28 сентября 2012 г. М., 2012. С. 15–16.

11. Михайлов М.А. Острое патологическое влечение к психоактивным веществам (клиника, терапия). М. : Спорт и культура-2000, 2015. 448 с.

12. Скорая медицинская помощь : клинические рекомендации / под ред. С.Ф. Багненко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 896 с.

13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36. P. 1953–2041.

14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // *Рос. кардиол. журн*. 2018. № 23 (12). С. 131–142.

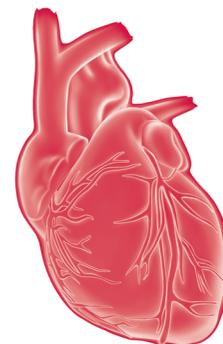
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости (часть 1) // *Неотложная кардиология*. 2015. № 2. С. 41–61.

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости (часть 3) // *Неотложная кардиология*. 2015. № 4. С. 34–64.

17. Желудочковые аритмии : клинические рекомендации. М., 2017. 50 с. URL: [www.cardioweb](http://www.cardioweb).

## REFERENCES

1. Matafonov R., Patrikeeva O.N., et al. Features of dysfunctional installations in people who use synthetic narcotic drugs. In: Proceedings of the regional scientific-practical conference «Professional Psychological Help with Drug Addiction: an Interdisciplinary Approach». Novosibirsk, 2016: 50–3. (in Russian)
2. Yusifova A.A., Knyazev V.S. Amphetamine in the «toxicological menu» of young people. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Successes of Modern Natural Science]. 2014; 6: 96. (in Russian)
3. Sunova M.S. the Syndrome of dependence on amphetamine-type psychostimulants by age of patients: Diss. Moscow, 2016: 227 p. (in Russian)
4. Narcology: National leadership. In: N.N. Ivanets, I.P. Anokhina, M.A. Vinnikova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 720 p. (in Russian)
5. Cardiology in schemes and tables. In: M. Frid, S. Grines (eds); transl. from Engl. M.A. Osipov, N.N. Alipov. Moscow: Praktika, 1996: 728 p. (in Russian)
6. Cardiology. In: B. Griffin, E. Topol' (eds); transl. from Engl. A.N. Ohotin; ed. M.A. Osipov. Moscow: Praktika, 2011: 1248 p. (in Russian)
7. Cardiology. National leadership. 2nd ed. revised and additional. In: E.V. Shlyakhto (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 816 p. (in Russian)
8. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of abstinence syndrome. Moscow, 2014: 76 p. (in Russian)
9. Gilenko M.V., Vandysh-Bubko V.V. Principles of diagnosis of disorders caused by the use of psychoactive substances. *Narkologiya* [Narcology]. 2018; 6: 3–7. (in Russian)
10. Mikhailov M.A. Phenomenology of ephedron – «pervitinovoy» drug addiction, psychopathological view of the pathological attraction and addiction mechanisms. In: Conference of the All-Russian Society of Neurologists with international participation «Disorders of Movements at a Young Age. Basal Ganglia and Toxins» September 28, 2012, Moscow, 2012: 15–6. (in Russian)
11. Mikhailov M.A. Acute pathological attraction to psychoactive substances (clinic, therapy). Moscow: Sport i kul'tura-2000», 2015: 448 p. (in Russian)
12. First aid. Clinical recommendations. In: S.F. Bagnenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 896 p. (in Russian)
14. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Memorandum of experts of the Russian Society of Cardiology on the recommendations of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the treatment of arterial hypertension in 2018. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (12): 131–42. (in Russian)
15. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction (part 1). *Neotlozhnaya kardiologiya* [Emergency Cardiology]. 2015; (2): 41–61. (in Russian)
16. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction (part 3). *Neotlozhnaya kardiologiya* [Emergency Cardiology]. 2015; (4): 34–64. (in Russian)
17. Ventricular arrhythmias. Clinical guidelines. Moscow, 2017: 50 p. URL: [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru). (in Russian)



## Клиническое наблюдение пациента с успешным симультанным вмешательством на атеросклеротическом поражении брахиоцефальных и коронарных артерий при остром коронарном синдроме

Печерина Т.Б.<sup>1</sup>,  
Кашталап В.В.<sup>1</sup>,  
Тарасов Р.С.<sup>1</sup>,  
Клименкова А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия

В статье представлен клинический случай пациента с острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета типа 2 и успешным симультанным вмешательством по поводу сочетанных атеросклеротических поражений брахиоцефальных и коронарных артерий. Пациент с клинической картиной острого коронарного синдрома поступил в приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша», где у него был выявлен значимый мультифокальный атеросклероз с поражением коронарных, брахиоцефальных артерий. С учетом риска повторных ишемических событий, а также тяжести поражения коронарных и брахиоцефальных артерий было принято решение в пользу проведения симультанного вмешательства на указанных сосудистых бассейнах. Пациенту успешно проведено коронарное шунтирование в сочетании с каротидной эндартерэктомией в условиях искусственного кровообращения.

**Для цитирования:** Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Тарасов Р.С., Клименкова А.В. Клиническое наблюдение пациента с успешным симультанным вмешательством на атеросклеротическом поражении брахиоцефальных и коронарных артерий при остром коронарном синдроме // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 90–98. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13011

**Статья поступила в редакцию** 02.09.2019. **Принята в печать** 28.09.2019.

**Ключевые слова:**  
острый коронарный синдром, мультифокальный атеросклероз, коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия

### Clinical observation of the patient with successful simultaneous intervention at atherosclerotic lesion of brachiocephalic and coronary arteries in acute coronary syndrome

*Pecherina T.B.<sup>1,2</sup>, Kashtalap V.V.<sup>1</sup>, Tarasov R.S.<sup>1</sup>, Klimenkova A.V.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> L.S. Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

The article presents the clinical observation of the patient with successful simultaneous intervention of combined atherosclerotic disease of brachiocephalic and coronary arteries in acute coronary syndrome. A patient with a clinic of acute coronary syndrome with underlying diabetes mellitus type 2 was admitted to the admission department of the L.S. Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, where the patient was diagnosed with polyvascular disease with the lesions of coronary, brachiocephalic arteries and the arteries of lower limbs. Taking into account the severity of the patient's condition, as well as the extent of the lesion of coronary and brachiocephalic arteries, a decision in favour of simultaneous intervention at the indicated vascular beds was made. The patient successfully underwent coronary artery bypass grafting in combination with carotid endarterectomy under cardiopulmonary bypass.

**For citation:** Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Tarasov R.S., Klimenkova A.V. Clinical observation of the patient with successful simultaneous intervention at atherosclerotic lesion of brachiocephalic and coronary arteries in acute coronary syndrome. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 90–8. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13011 (in Russian)

**Received** 02.09.2019. **Accepted for publication** 28.09.2019.

**Keywords:**  
acute coronary syndrome, multifocal atherosclerosis, coronary artery bypass grafting, carotid endarterectomy

**В** последнее десятилетие достигнуты значимые успехи в лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), но, тем не менее, смертность и инвалидизация от ИБС и ее осложнений остаются ведущими причинами социальных потерь в большинстве развитых стран мира [1]. Известно, что атеросклероз относится к системным патологическим процессам, поэтому в значительной части случаев атеросклеротическое пора-

жение не ограничивается одним сосудистым бассейном, а носит мультифокальный характер.

Высокая распространенность атеросклероза брахиоцефальных артерий в сочетании с коронарным атеросклерозом подтверждена в 2 крупных международных исследованиях: в регистре REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) и в исследовании AGATHA (A Global Atherothrombosis Assessment), в которых

от 16 до 35% пациентов имели симптомы атеросклероза более чем в одном сосудистом бассейне, а примерно у 2% больных выявлялся атеросклероз во всех 3 артериальных бассейнах [2]. В другом исследовании определено, что распространенность атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и/или артерий нижних конечностей (АНК) у пациентов с ишемической болезнью сердца составляет 12%, и почти половина пациентов с атеросклерозом БЦА также имеют диагностированный атеросклероз коронарных артерий [3].

При этом наличие мультифокального атеросклероза нескольких артериальных бассейнов значительно ограничивает возможности полной реваскуляризации артериальных бассейнов, а также ухудшает ближайший и отдаленный прогноз у пациентов как при хронических формах ИБС, так и при остром коронарном синдроме (ОКС), вне зависимости от гемодинамической значимости некоронарных стенозов [4, 5].

Периоперационная профилактика церебральных и миокардиальных осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом продолжает оставаться дискуссионным вопросом. В силу этого поиск оптимальных хирургических стратегий имеет высокое клиническое значение. К одной из таких стратегий можно отнести одномоментное (симультанное) вмешательство на БЦА и коронарных артериях при наличии критических поражений в этих 2 артериальных бассейнах.

В настоящей статье представлено клиническое наблюдение пациента с неблагоприятным течением мультифокального атеросклероза. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам подписанного пациентом информированного согласия, а также в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

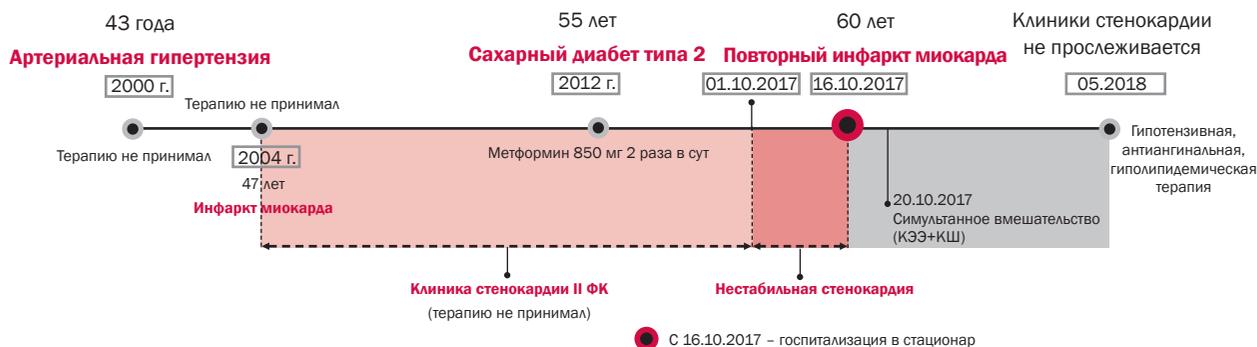
В приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» самостоятельно обратился *пациент А.*, 60 лет. Работающий.

При осмотре предъявлял жалобы на давящие, сжимающие боли за грудиной, возникающие при минимальной физической нагрузке, иррадиирующие в шею и в левое плечо, сопровождающиеся чувством страха и нехватки воздуха, не купирующиеся приемом нитроглицерина.

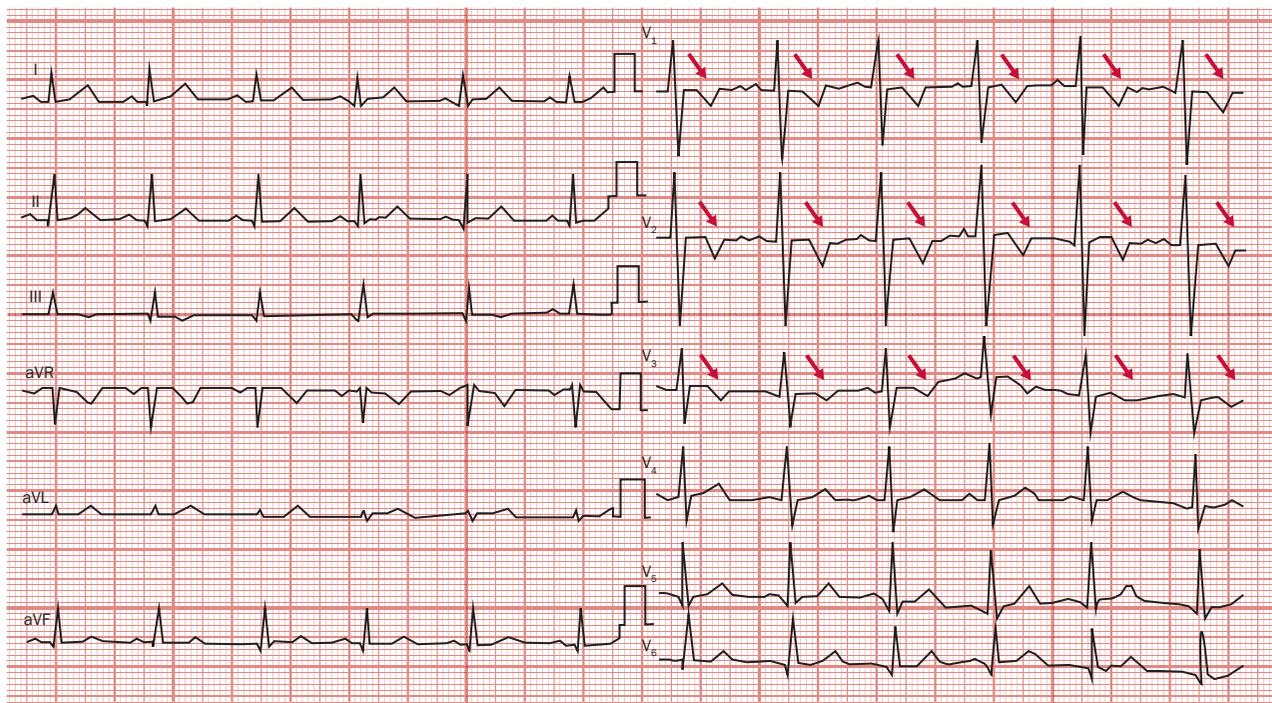
## ИСТОРИЯ НАСТОЯЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Артериальная гипертензия зарегистрирована в 2000 г., максимальное повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст., адаптирован к 140/90 мм рт.ст. В амбулаторных условиях установлен диагноз «Гипертоническая болезнь». В 2004 г. перенес *Q*-необразующий инфаркт миокарда, однако от проведения коронароангиографии пациент ранее отказывался. В постинфарктном периоде отмечал давящие, сжимающие, жгучие загрудинные боли при умеренной физической нагрузке, купирующиеся в состоянии покоя через 2–3 мин или после приема нитратов (стенокардия II функционального класса). С 2004 г. регистрировалась клиническая картина хронической сердечной недостаточности в рамках II функционального класса по классификации NYHA в виде одышки и быстрой утомляемости. В течение последних 6 лет стал отмечать эпизоды головокружения при снижении АД менее 140/90 мм рт.ст. В 2012 г. диагностирован сахарный диабет типа 2 (СД2), в связи с чем регулярно принимал метформин 850 мг 2 раза в сутки без контроля уровня гликемии. С 2015 г. появились боли в икроножных мышцах при ходьбе на 100–200 м. В этот же период диагностирована гиперхолестеринемия с повышением общего холестерина до 7 ммоль/л. Однако регулярно назначенную терапию пациент не принимал.

С начала октября 2017 г. пациент стал отмечать увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии до 10 мин, а также появление их при минимальных физических нагрузках и в покое. 15 октября 2017 г. в утренние часы при бытовой физической нагрузке пациент почувствовал интенсивную давящую боль за грудиной с иррадиацией в шею, левое плечо, длительностью более 60 мин, без эффекта от нитроглицерина, сопровождающуюся общей слабостью, чувством страха, одышкой. В последующем в течение дня болевой синдром в грудной клетке неоднократно рецидивировал, однако за помощью пациент не обратился. 16.10.2017 отмечал при минимальных физических нагрузках, а также в покое болевой синдром в грудной клетке (до 10 мин), без четкого эффекта от нитроглицерина, что послужило поводом для обращения в приемное отделение в ГБУЗ КО «Кемеровский



**Рис. 1.** Графическое представление анамнеза заболевания  
 КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; КШ – коронарное шунтирование.



**Рис. 2.** Данные электрокардиографии при поступлении с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (16.10.2017)

областной клинической кардиологической диспансер имени академика Л.С. Барбараша». На рис. 1 представлена графическая история заболевания.

**Анамнез жизни.** Пациент курит в течение 20 лет (индекс «пачка-лет» – 20), алкоголь не употребляет. Хронические заболевания ранее не диагностированы.

**Семейный анамнез:** брат умер в возрасте 55 лет от острого нарушения мозгового кровообращения, сестра в возрасте 50 лет перенесла инфаркт миокарда.

**Объективный осмотр (приемное отделение – 16.10.2017).** Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное ОКС. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы физиологической окраски, видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Масса тела – 72,0 кг, рост – 168 см, окружность талии – 88,0 см, окружность бедер – 89,0 см. Индекс массы тела (ИМТ) – 25,5 кг/м<sup>2</sup>. Индекс массы тела (индекс Кетле) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>).

Дыхание жесткое, хрипов нет во всех точках аускультации. В легких дыхание – везикулярное, частота дыхания – 16 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 94%. При перкуссии – ясный легочный звук.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. АД и пульс измерены 3-кратно с интервалом 2 мин на ведущей (левой) руке через 5 мин отдыха в положении сидя: 130/87 мм рт.ст., частота сердечных сокращений = пульс – 79 в минуту.

Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической системы,

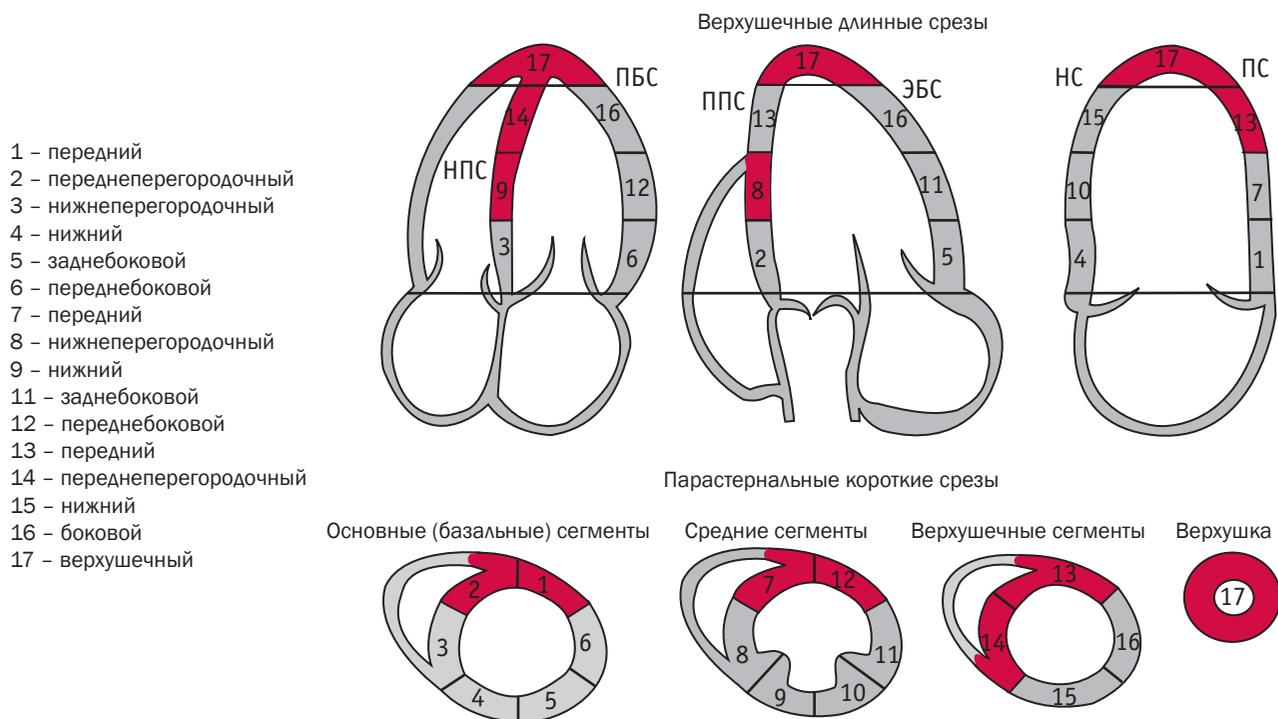
скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) не выявлено.

По результатам лабораторных исследований во время индексной госпитализации определено значимое повышение кардиоспецифических маркеров миокарда [при поступлении в стационар креатинфосфокиназы (КФК) – 356 Е/л, КФК-МВ – 79 Е/л, в динамике через 24 ч КФК – 421 Е/л, КФК-МВ – 88 Е/л]. Кроме того, обращает на себя внимание гипергликемия (глюкоза в крови – 7,8 ммоль/л), синдром цитолиза (аспартатаминотрансфераза – 36 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 40 ммоль/л) при поступлении в стационар. В показателях коагуляции крови отмечалось повышение фибриногена 5,4 г/л и растворимые фибриномономерные комплексы – 10,0 Мг%. Остальные показатели общего и биохимического анализа крови в пределах нормальных значений.

Выявлена дислипидемия: уровень общего холестерина – 8,59 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 4,48 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 1,59 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,3 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 4,4.

По данным электрокардиографии от 16.10.2017, на момент ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), регистрировалось течение Q-необразующего переднего (передневерхушечного, переднеперегородочного сегментов) инфаркта миокарда (рис. 2).

По данным эхокардиографии на момент поступления в стационар (16.10.2017): систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) умеренно снижена [фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 33%, измерена по Симпсону], а также диагностирована гипо- и акинезия передних и переднеперегородочных, базальных и средних сегментов ЛЖ (рис. 3).



**Рис. 3.** Данные эхокардиографии при поступлении с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, (16.10.2017)

Красным цветом выделены участки гипокинеза, желтым – непораженные участки миокарда; ППС – переднеперегородочная стенка; НПС – нижнеперегородочная стенка; ПБС – переднебоковая стенка; ЗБС – заднебоковая стенка; ПС – передняя стенка; НС – нижняя стенка; ССПЖ – свободная стенка правого желудочка; МПП – межпредсердная перегородка). Рисунок адаптирован по [16].

**Таблица 1.** Результаты цветового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (16.10.2017)

<b>Комплекс «интима-медиа»:</b> 0,12 см, утолщен
<b>Справа</b>
<b>ОСА:</b> атеросклеротическая бляшка
<b>НСА:</b> не изменена
<b>ВСА:</b> ход артерии прямолинейный. Визуализируется атеросклеротическая бляшка неоднородная, преимущественно гиперэхогенная в синусе ОСА с переходом на устье ВСА, циркулярная, протяженностью 1 см, локальное нарушение гемодинамики есть – степень стеноза по площади 65%, степень стеноза по отношению к дистальному руслу – 60% (диаметр остаточного просвета в зоне стеноза – 0,2 см). Пиковая систолическая скорость в зоне стеноза – 110 см/с, конечная диастолическая скорость в зоне стеноза – 50 см/с
<b>ПА:</b> диаметр – 0,3 см, максимальная скорость – 40 см/с, средняя скорость – 30 см/с, RI 0,6; кровоток: антеградный
<b>ПКА:</b> кровоток магистральный
<b>Слева</b>
<b>ОСА:</b> атеросклеротическая бляшка
<b>НСА:</b> не изменена
<b>ВСА:</b> ход артерии прямолинейный. Визуализируется атеросклеротическая бляшка неоднородная, преимущественно гиперэхогенная в синусе ОСА с переходом на устье ВСА, циркулярная, протяженностью 2 см. Локальное нарушение гемодинамики: степень стеноза по площади – 80% , степень стеноза по отношению к дистальному руслу – 70%, диаметр остаточного просвета в зоне стеноза – 0,15 см. Пиковая систолическая скорость в зоне стеноза – 210 см/с, конечная диастолическая скорость в зоне стеноза – 80 см/с
<b>ПА:</b> диаметр – 0,3 см, максимальная скорость – 50 см/с, средняя скорость – 32 см/с, RI 0,6; кровоток антеградный
<b>ПКА:</b> кровоток магистральный

**Примечание:** ОСА – общая сонная артерия; НСА – нижняя сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; ПКА – подключичная артерия.

Для выявления атеросклеротического поражения некоронарного сосудистого бассейна выполнено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) БЦА, а также АНК. По результатам ЦДС выявлены гемодинамически значимые стенозы БЦА (табл. 1), а также поражения АНК, где диагностирована окклюзия подколенной артерии (ПКА) с обеих сторон, а также стенозы (30%) поверхностно-бедренной артерии (ПБА) с обеих сторон.

Совместно с ангиохирургом принята консервативная тактика лечения атеросклероза нижних конечностей, в то время как для атеросклероза БЦА определена необходимость проведения эндартерэктомии в позиции левой общей (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА).

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОКСбпST (ESC, 2015), больной при поступлении был стратифицирован по шкале GRACE: сумма баллов составила 150, что соответствует высокому риску внутригоспитальной летальности (>3%) и требует проведение коронароангиографии (КАГ) в течение 24 ч от момента поступления в стационар [6].

На этапе приемного отделения боль купирована ненаркотическим анальгетиком (кеторолак 60 мг внутривенно струйно), кроме того, пациент получил нагрузочную дозу антиагреганта (аспирин 250 мг – внутрь), а также антикоагулянта (гепарин 4000 ЕД внутривенно струйно). Согласно шкале оценки риска кровотечений во время госпитализаций у пациентов с ОКСбпST (CRUSADE), сумма баллов составила 40, что соответствует умеренному риску крупных кровотечений [6].

Для определения характера поражения коронарного русла в рамках ОКС выполнена КАГ, при проведении которой выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. На серии коронароангиограмм визуализированы, ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – стеноз 90%, передняя нисходящая артерия (ПНА) – стеноз в проксимальном сегменте (95%) и в среднем сегментах (90%), в дистальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА) стеноз 50%. Тип коронарного кровоснабжения – правый (рис. 4). По шкале SYNTAX Score пациент набрал 37 баллов, что соответствует тяжелому поражению.

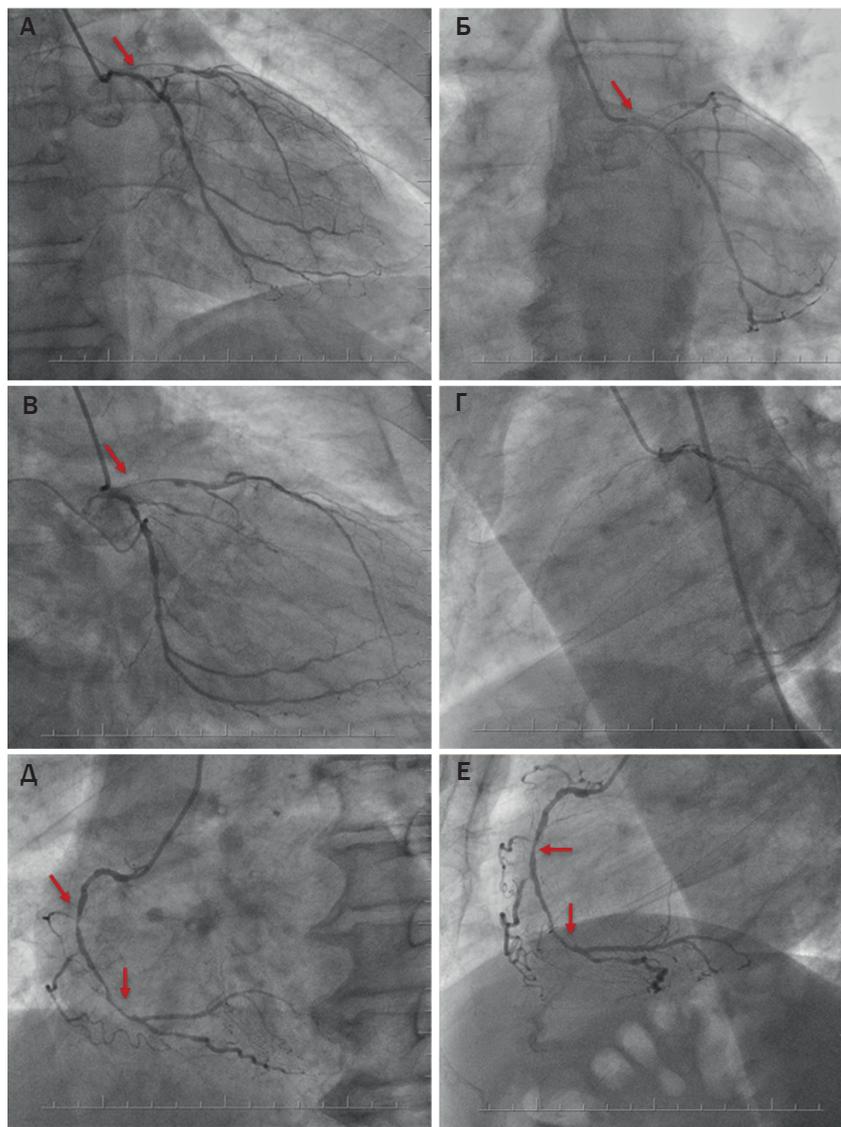


Рис. 4. Коронароангиограмма бассейна левой и правой коронарной артерии (16.10.2017)

С учетом высокого риска возможных интраоперационных осложнений (поражения ствола ЛКА, выраженного кальциноза коронарной артерии, низкой ФВ ЛЖ) проведение чрескожного коронарного вмешательства, в том числе в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации, могло быть рассмотрено в случае отказа пациента от проведения коронарного вмешательства как альтернативный способ реваскуляризации миокарда [6].

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных был сформулирован окончательный диагноз «Q-необразующий инфаркт миокарда без подъема сегмента ST с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ» [6].

## ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ

Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда от 15.10.2017 повторный (2-й) без подъема сегмента ST, переднеперегородочный, передневерхушечный в зоне рубцов, неосложненный. Killip I. Постинфарктный (2004) кардиосклероз. ХСН IIA стадии по классификации Василенко–Стражеско, II функционального класса по классификации NYHA. EuroSCORE II (6,25%).

**Фоновая патология:** Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия миокарда ЛЖ, риск 4.

Гиперхолестеринемия (возможно семейного генеза, сумма баллов по шкале Dutch Lipid Clinic Network Criteria – 4) [7, 8]. Дислипидемия IIa типа по Фредриксону [7].

СД типа 2. Макроангиопатия. Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> 8%.

Мультифокальный атеросклероз. Хроническая ишемия головного мозга. Стенозы ВСА справа – 65%, слева – 80%. Оклюзии ПКА, стенозы ПБА 30% с обеих сторон.

После проведения КАГ пациент находился в блоке интенсивной терапии, где ему проводили мониторинг и коррекцию показателей гемодинамики, мониторинг электрокардиограммы, контроль гликемического статуса. У пациента были купированы признаки сердечной недостаточности, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал, нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

На выбор метода реваскуляризации в данном случае влияли многие факторы, такие как: ОКС высокого риска, систолическая дисфункция ЛЖ, СД, многосудистый коронарный атеросклероз с баллом по шкале SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), превышающим 22 [9], сопутствующее критическое поражение БЦА.

В данном случае коллегиально было принято решение о выполнении срочного шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения в объеме маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей артерии, аортокоронарного шунтирования аутовеной 2-й ветви тупого края и задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии и симультанного вмешательства каротидной эндалтерэктомии (КЭЭ).

С учетом ранних сроков после ИМ и в связи с необходимостью проведения КЭЭ, а также с целью улучшения коронарного кровотока за день до операции пациенту был установлен внутриаортальный баллонный контрпульсатор.

В госпитальном периоде пациент получал: β-адреноблокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), статины в максимальной терапевтической дозировке (аторвастатин 80 мг), антагонист альдостерона (ввиду сниженной ФВ ЛЖ), ацетилсалициловую кислоту, нефракционированный гепарин (под контролем активированного частичного тромбопластинового времени). Совместно с эндокринологом проводилась коррекция гипергликемии инсулином короткого действия для поддержания гликемии в пределах от 5 до 11 ммоль/л.

На 5-е сутки (20.10.2017) от развития ОКС состоялось сочетанное оперативное вмешательство на коронарном и брахиоцефальном (слева) бассейнах: I этапом проведена эндалтерэктомия слева из ОСА, устья ВСА и НСА, с последующей пластикой артерий заплатой из ксеноперикарда (длина – 6 см; ширина – 5 мм). Время пережатия сонной артерии составило 29 мин.

II этапом выполнена реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения в следующем объеме: маммарокоронарный анастомоз с ПНА, аортокоронарное шунтирование аутовеной задней межжелудочковой ветви ПКА и 2-й ветви тупого края. Длительность искусственного кровообращения – 92 мин. Время пережатия аорты – 60 мин. Остановка сердечной деятельности проведена посредством 3 антеградных калиевых фармакохолодовых кардиоплегий, минимальная температура составила 35,5 °С. Сердечная деятельность восстановлена одним разрядом электроимпульсной терапии. Установлены 2 активных дренажа в переднее средостение и 1 дренаж в рану шеи. Также к правому желудочку и ушку правого предсердия подшито по 2 электрода для временной ЭКС. Общее время проведения симультанного хирургического вмешательства на БЦА и коронарных артериях составило 5 ч. В конце оперативного вмешательства проведена трансфузия донорской эритроцитарной массы в объеме 556 мл.

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Заживление ран проходило первичным натяжением. Пациент продолжил получать терапию: β-адреноблокатор, иАПФ, спиронолактон, статины, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, кроме того, инсулин короткого действия для коррекции гипергликемии. ФВ ЛЖ к моменту выписки из стационара составила 42%.

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара (31.10.2017) для реабилитации в отделение кардиологии и реабилитации ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша».

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА

- Ацетилсалициловая кислота 100 мг – 1 раз в сутки, в обед.
- Клопидогрел 75 мг – 1 раз в сутки, утром.
- Эплеренон 25 мг – 1 раз в сутки.
- Периндоприл А 2,5 мг – 1 раз в сутки на ночь.
- Бисопролол 2,5 мг – 1 раз в сутки утром.

- Аторвастатин 80 мг – 1 раз в сутки вечером.
- Метформин 1000 мг – 2 раза в сутки.

Через 6 мес при плановом осмотре кардиологом клиническая картина стенокардии не прослеживается. Пациент находится на регулярном диспансерном наблюдении и принимает рекомендованную терапию. Клиническая картина ХСН в рамках II функционального класса по классификации NYHA. По липидограмме были достигнуты целевые значения для ЛПНП (1,23 ммоль/л). Гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) составил 7,1%. По результатам эхокардиографии определено улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ с 33 до 51%. Сохраняются симптомы перемежающей хромоты в рамках хронической ишемии нижних конечностей IIа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие увеличилось число работ, свидетельствующих о преимуществах симультанного подхода при планировании реваскуляризации сочетанных атеросклеротических поражений, однако национальные и международные руководства не достигли консенсуса в уровне доказательности этого подхода из-за отсутствия результатов проспективных рандомизированных клинических исследований [10, 11].

Актуальные Европейские рекомендации 2017 г. также не предоставляют окончательных ответов на имеющиеся противоречивые вопросы. Так, в них говорится, что рутинное выполнение превентивной КЭЭ при коронарном шунтировании (КШ) у пациентов с асимптомными стенозами ВСА не показано [11]. Отсутствие четких международных рекомендаций по выбору оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с гемодинамически значимым поражением ВСА и коронарного русла связано с крайней вариабельностью клинических и инструментальных данных в этой группе больных МФА, что вызывает дискуссии среди сосудистых и кардиохирургов по выбору оптимальной хирургической стратегии. Кроме того, отсутствуют рекомендации по выбору оптимального хирургического подхода у пациентов с мультифокальным атеросклерозом при ОКС. В этой связи не может существовать универсальной хирургической стратегии реваскуляризации. Речь может идти лишь о совершенствовании персонифицированного способа определения хирургической стратегии, ассоциированной с минимальной вероятностью развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у конкретного пациента.

В рекомендациях ESC 2018 г. отсутствует алгоритм по выбору оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с гемодинамически значимым поражением ВСА и коронарного русла, что связано с крайней вариабельностью клинических и инструментальных данных в этой группе больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [12]. Кроме того, в рекомендациях до сих пор не определены место КШ и сроки его выполнения при ОКС [12]. В этой связи в настоящее время не существует универсальной хирургической стратегии реваскуляризации при сочетанных поражениях и при ОКС. Речь может идти

лишь о совершенствовании персонифицированного способа определения хирургической стратегии, ассоциированной с минимальной вероятностью развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у конкретного пациента.

Основываясь на данных собственных исследований [13], можно предположить, что создание модели персонифицированного выбора оптимальной стратегии лечения пациентов с симультанным поражением ВСА и коронарных артерий может внести существенный вклад в улучшение отдаленного прогноза для данной тяжелой категории пациентов, в том числе и у пациентов с ОКС. Исследователями Кузбасского кардиоцентра разработана модель комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода при реализации той или иной стратегии реваскуляризации миокарда и головного мозга, в виде специально созданной программы на основании ряда клинико-демографических и ангиографических показателей [14].

Доля пациентов с ОКСбпST, которым проводится КШ во время первичной госпитализации, составляет не более 10% [15]. Между тем с учетом того, что не менее половины пациентов данной когорты имеют многососудистое поражение, потребность в КШ как в методе, обеспечивающем полную реваскуляризацию миокарда, существенно выше. Безусловно, фактором, ограничивающим широкое распространение КШ как метода оптимальной реваскуляризации миокарда при ОКС, является необходимость назначения таким пациентам агрессивной антитромботической терапии. При принятии решения о проведении КШ пациенту с ОКС следует учитывать повышенный риск геморрагических осложнений на фоне агрессивной антитромботической терапии [15]. Однако применение 2 или 3 антитромботических препаратов рассматривают только как относительное противопоказание к раннему КШ, хотя в таких случаях во время операции следует принять меры, чтобы свести к минимуму риск кровотечения. Если неотложную операцию проводят до завершения отмывочного периода тиенопиридинов, для профилактики кровотечений рекомендуется выполнять КШ в режиме off-pump или свести к минимуму искусственное кровообращение, а также использовать трансфузию тромбоцитарной массы [15]. По данным литературы [16], КШ должно проводиться в максимально ранние сроки от начала ОКС, только в этом случае можно говорить об эффективной профилактике ранних и отдаленных повторных ишемических событий. Именно такой подход был реализован у представленного пациента.

Следует отметить, что выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с ОКС и мультифокальным атеросклерозом представляется сложной задачей для практикующего врача, оптимальному решению которой был посвящен ряд отечественных и зарубежных клинических исследований [17, 18], однако ввиду отсутствия данных рандомизированных испытаний рекомендации на этот счет носят уровень мнения экспертов, в связи с чем сложные клинические случаи требуют коллегиального подхода к обсуждению и утверждению оптимальной стратегии ведения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены результаты успешного проведения одномоментного симультанного вмешательства на 2 сосудистых бассейнах на фоне ОКС, тяжелой систолической дисфункции миокарда ЛЖ, длительно текущего СД типа 2. Междисциплинарный подход в данном случае обеспечил

эффективность выбранной тактики ведения, а симультанное вмешательство стало вариантом выбора хирургической стратегии при лечении пациента крайне высокого сердечно-сосудистого риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Печерина Тамара Борзалиевна (Pecherina Tamara B.)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

E-mail: tb.pechorina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4771-484X>

**Кашталап Василий Васильевич (Kashtalap Vasily V.)** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

E-mail: v\_kash@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

**Тарасов Роман Сергеевич (Tarasov Roman S.)** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

E-mail: roman.tarasov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3882-709X>

**Клименкова Алла Владиславовна (Klimenkova Alla V.)** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая приемным отделением ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия

E-mail: klimav@kemcardio.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8231-979X>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах // Рос. кардиол. журн. 2017. Т. 22, № 11. С. 22–26.
2. Cassar A., Poldermans D., Rihal C.S. et al. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31, N 13. P. 1565–1572.
3. Aydin E., Ozen Y., Sarikaya S. et al. Simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy can be performed with low mortality rates // Cardiovasc. J. Afr. 2014. Vol. 25, N 3. P. 130–133.
4. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. Т. 51, № 8. С. 66–71.
5. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В. и др. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах // Комплексные пробл. серд.-сосуд. забол. 2017. № 2. С. 6–18.
6. Roffi M., Patrono C., Collet J.-Ph. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 3. P. 267–315.
7. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. и др. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 2. С. 5–15.
8. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 3. С. 5–22.
9. Birkner K., Hudzik B., Gaşior M. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction // Kardiochir. Torakochirurgia Pol. 2017. Vol. 14, N 2. P. 127–132.
10. Naylor A.R. Managing patients with symptomatic coronary and carotid artery disease // Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther. 2010. Vol. 22. P. 70–76.
11. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, N 9. P. 763–816.
12. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40, N 2. P. 87–165.
13. Тарасов Р.С., Неверова Ю.Н., Ганюков В.И. и др. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2017. Т. 16, № 2. С. 52–58.
14. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Персонализированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом: результаты тестирования автоматизированной системы поддержки принятия решения в клинической практике // Кардиол. вестн. 2018. № 1. С. 30–39.
15. John R., Choudhri A.F., Weinberg A.D. et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 30–35.

16. Davierwala P.M., Verevkin A., Leontyev S. et al. Does timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? // *Circulation*. 2015. Vol. 132, N 8. P. 731–740.

17. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза // *Кардиология и серд.-сосуд. хир.* 2010. Т. 3, № 6. С. 20–26.

18. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // *Атеросклероз*. 2012. Т. 8, № 1. С. 14–20.

## REFERENCES

1. Samorodskaya I.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017; 22 (11): 22–6. (in Russian)

2. Cassar A., Poldermans D., Rihal C.S., et al. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease. *Eur Heart J*. 2010; 31 (13): 1565–72.

3. Aydin E., Ozen Y., Sarikaya S., et al. Simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy can be performed with low mortality rates. *Cardiovasc J Afr*. 2014; 25 (3): 130–3.

4. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., et al. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2011; 51 (8): 66–71. (in Russian)

5. Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., et al. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Complex Problems of Cardiovascular Diseases]. 2017; (2): 6–18. (in Russian)

6. Roffi M., Patrono C., Collet J.-Ph., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267–315.

7. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A., et al. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and Dyslipidemia]. 2015; (2): 5–12. (in Russian)

8. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kuharchuk V.V., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations, VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and Dyslipidemia]. 2017; (3): 5–22. (in Russian)

9. Birkner K., Hudzik B., Gąsior M. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2017; 14 (2): 127–32.

10. Naylor A.R. Managing patients with symptomatic coronary and carotid artery disease. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2010; 22: 70–6.

11. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39 (9): 763–816.

12. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2): 87–165.

13. Tarasov R.S., Neveriova V.I., Ganukov V.I., et al. Results of myocardial revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in multivessel coronary atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2017; 16 (2): 52–8. (in Russian)

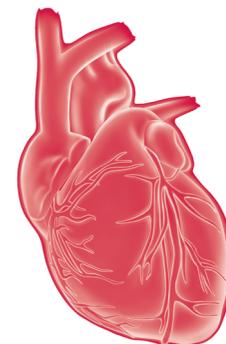
14. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Ivanov S.V., et al. Personalized choice of the optimal revascularization strategy in patients with combined lesions of coronary and brachiocephalic arteries: results of testing an automated decision support system in clinical practice. *Kardiologicheskiy vestnik* [Annals of Cardiology]. 2018; (1): 30–9. (in Russian)

15. John R., Choudhri A.F., Weinberg A.D., et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 30–5.

16. Davierwala P.M., Verevkin A., Leontyev S., et al. Does timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? *Circulation*. 2015; 132 (8): 731–40.

17. Barbarash O.L., Zykov M.V., Gruzdeva O.V., et al. Evaluation of inflammation factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2010; 3 (6): 20–6. (in Russian)

18. Zykov M.V., Zykova D.S., Kashtalap V.V., et al. The significance of multifocal atherosclerosis for GRACE score modification in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis]. 2012; 8 (1): 14–20. (in Russian)



## Клинический случай немомго инфаркта миокарда 1-го типа у пациента молодого возраста

Урванцева И.А.<sup>1,2</sup>,  
Воробьев А.С.<sup>1,2</sup>,  
Шкляева С.Н.<sup>3</sup>,  
Астраханцева И.Д.<sup>1,2</sup>,  
Сулейманов Р.Р.<sup>1,2</sup>,  
Коваленко Л.В.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия  
<sup>2</sup> БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия  
<sup>3</sup> БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Городская поликлиника № 1», Сургут, Россия

Представлен клинический случай немомго варианта инфаркта миокарда 1-го типа с отсутствием болевого синдрома. Своевременно распознанная симптоматика и выполненные диагностические мероприятия позволили провести раннее инвазивное лечение (чрескожное коронарное вмешательство). Активное применение современных возможностей диагностики и лечения обусловили благоприятный ранний прогноз заболевания. С учетом высокой вероятности у пациента исходного тяжелого нарушения липидного обмена ему показаны агрессивное лечение, диспансерное наблюдение у липидолога и генетическое тестирование с каскадным скринингом членов семьи.

**Для цитирования:** Урванцева И.А., Воробьев А.С., Шкляева С.Н., Астраханцева И.Д., Сулейманов Р.Р., Коваленко Л.В. Клинический случай немомго инфаркта миокарда 1-го типа у пациента молодого возраста // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 99–104. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13012

Статья поступила в редакцию 03.09.2019. Принята в печать 27.09.2019.

### Ключевые слова:

инфаркт миокарда, молодой возраст, безболевая форма, диагностика, прогноз

### Clinical case of silent myocardial infarction of type 1 in the young patient

Urvantseva I.A.<sup>1,2</sup>, Vorob'ev A.S.<sup>1,2</sup>, Shklyayeva S.N.<sup>3</sup>,  
Astrakhan'tseva I.D.<sup>1,2</sup>, Suleymanov R.R.<sup>1,2</sup>,  
Kovalenko L.V.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia  
<sup>2</sup> District Cardiac Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia  
<sup>3</sup> Surgut City Clinical Polyclinic # 1, Surgut, Russia

The clinical case of silent myocardial infarction of 1 type with lack of a pain syndrome was presented. Timely recognition and diagnostics allowed to perform early invasive treatment. Active use of modern issues of diagnostics and treatment caused the favorable early prognosis in the patient. High probability of existence in the patient of severe lipid disease demands aggressive treatment, dispensary observation with lipidologist and genetic testing with cascade screening of family members.

**For citation:** Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S., Shklyayeva S.N., Astrakhan'tseva I.D., Suleymanov R.R., Kovalenko L.V. Clinical case of silent myocardial infarction of type 1 in the young patient. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 99–104. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13012 (in Russian)

Received 03.09.2019. Accepted for publication 27.09.2019.

### Keywords:

myocardial infarction, young age, pain-free form, diagnostics, prognosis

**В**ажнейшей проблемой современного здравоохранения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которую, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), называют эпидемией настоящего времени и одной из ведущих причин инвалидизации трудоспособного населения и сердечно-сосудистой смертности [1].

ИБС может дебютировать остро – как инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная коронарная смерть без предшествующей стенокардии, либо развиваться постепенно, имея периоды стабильного течения в виде хронической стенокардии на фоне фиксированного атеросклероти-

ческого стеноза коронарных артерий и эпизодов обострений, чаще всего на фоне тромбоза на нестабильной атеросклеротической бляшке [2].

По причине ИБС в мире ежегодно умирают около 12 млн человек. Большинство этих случаев смерти связано с ИМ. В России ежегодно регистрируют около 520 тыс. случаев острых форм ИБС, из них 36,4% составляет ИМ и 63,6% – нестабильную стенокардию. Ежегодный экономический ущерб от острых форм ИБС в России достигает 74 млрд рублей – около 0,2% ВВП. Смертность от ИМ в России почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в странах Европы (13,2 против 6,7%). Ежегодно от ИМ

в России умирают более 60 тыс. человек, из них 16,9% – лица трудоспособного возраста [3].

Основная задача ведения пациентов с острым ИМ – раннее выявление его признаков, определение типа ИМ (с элевацией сегмента *ST* или без таковой), проведение инвазивного лечения в максимально короткие сроки в зависимости от выявленного риска. При этом особым коварством отличаются так называемые атипичные формы ИМ – когда в дебюте клинических проявлений заболевания нет типичной ангинозной боли, а присутствуют ее эквиваленты (одышка, головокружение, пароксизмальные жизнеугрожающие нарушения ритма). К атипичным безболевым формам относят астматический вариант (в 20% случаев ИМ) с ведущей симптоматикой, обусловленной острой левожелудочковой недостаточностью. Другой атипичной формой инфаркта, представляющей диагностические трудности, является абдоминальная форма начала острого ИМ (встречается у 1% лиц с ИМ). Этот вариант чаще наблюдается при заднедиафрагмальной локализации процесса и клинически имитирует острое заболевание желудочно-кишечного тракта, нередко хирургического или инфекционного характера. Цереброваскулярный вариант начала ИМ, наблюдаемый в 1–1,5% случаев и обусловленный нарушением системного и регионарного (церебрального) кровообращения, проявляется общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматикой. К аритмическому варианту относят случаи, когда ИМ начинается с тяжелых нарушений сердечного ритма или проводимости при отсутствии болевого синдрома. Атипичность проявления ИМ также может заключаться в необычной локализации боли, ее характере, иррадиации, обстоятельствах возникновения либо в ее отсутствии или наличии клинических признаков, свойственных заболеваниям других органов и систем. Следует подчеркнуть, что особая клиническая бдительность требуется в ситуациях с неангинозным характером боли в грудной клетке, нехарактерным ее распространением или атипичной локализацией. Еще одним клиническим сценарием атипичного течения ИМ является периферический вариант его начала, при котором болевая симптоматика отмечается изолированно в местах иррадиации (в шее, позвоночнике, левом плечевом, локтевом суставе, предплечье, запястье, пальцах рук, нижней челюсти, в горле, зубах) и воспринимается больными как самостоятельное заболевание, не связанное с ИБС. Не менее сложна в распознавании малосимптомная или бессимптомная форма начала ИМ. В ряде случаев встречается бессимптомное течение заболевания, а факт перенесенного ИМ представляется случайной находкой по данным электрокардиографии (ЭКГ) или при плановом проведении коронароангиографии. Этот вариант начала ИМ сопровождается скудной неспецифической симптоматикой: немотивированной общей слабостью, повышенной утомляемостью, нарушением сна, настроения, снижением аппетита, незначительными колебаниями артериального давления (АД), кратковременным субфебрилитетом. Следует отметить, что, по нашим наблюдениям, только в 1% случаев всех острых форм ИБС наблюдается истинно

бессимптомное (немое) его течение. Такой вариант начала ИМ характеризуется крайне низкой выявляемостью в реальной клинической практике, что приводит к несвоевременности инвазивного лечения у таких пациентов. Единственная возможность выявления такой формы ИМ – запись ЭКГ при любом подозрении на его начало, а также экстренная госпитализация пациента в профильное сосудистое отделение. Атипичное начало ИМ чаще всего встречается у лиц пожилого возраста (>75 лет) – в  $\frac{1}{3}$  случаев, в том числе в безболевого и малосимптомной форме. Особенно часто атипичные формы острой кардиоваскулярной патологии наблюдаются при повторных повреждениях миокарда, выраженном кардиосклерозе, хронической сердечной недостаточности, у больных сахарным диабетом, с почечной недостаточностью, деменцией, при злоупотреблении алкоголем, а также у молодых людей (25–40 лет). Своевременное распознавание атипичной формы ИМ является актуальной задачей для практикующего врача, так как оно влияет на выбор метода эффективного лечения и улучшает прогноз жизни больного в постинфарктном периоде [5].

**Цель работы** – представить клинический случай инфаркта миокарда 1-го типа с редко встречаемой бессимптомной формой начала заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациент Г., 37 лет, водитель, 02.11.2018 самостоятельно обратился за плановой медицинской помощью для прохождения обязательного медицинского осмотра перед трудоустройством на предприятие нефтегазодобывающей отрасли в поликлинику АО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Центр профессиональной патологии» (г. Сургут). Жалоб активно не предъявлял. В процессе проведения обязательного медицинского обследования был осмотрен следующими врачами: неврологом, отоларингологом, офтальмологом, хирургом, психиатром, психиатром-наркологом, стоматологом, дерматовенерологом. По результатам осмотра этих специалистов соматической патологии не выявлено.*

При осмотре врачом-терапевтом зарегистрировано, что пациент однократно отмечал повышение цифр АД максимально до 140/90 мм рт.ст. при психоэмоциональном стрессе, диагноз «гипертоническая болезнь» не установлен, гипотензивные препараты никогда не принимал. Семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии отягощен: отец и дед умерли в 50-летнем возрасте от ИМ. Из факторов риска обращает на себя внимание многолетний стаж курения (до 1 пачки сигарет в день).

При объективном осмотре пациента общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное, телосложение правильное, нормостеник. Масса тела – 70 кг, рост – 165 см, индекс массы тела – 26 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски и умеренной влажности. Акроцианоза нет. Температура тела нормальная (36,5 °С). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Показатели липидограммы пациента

Общий холестерин, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
5,17	0,75	3,87	1,2

**Примечание.** ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды.

Опорно-двигательный аппарат без видимых особенностей. Грудная клетка обычной формы, с активным равномерным участием в акте дыхания. При аускультации легких дыхание везикулярное с жестким оттенком проводится по всем полям, хрипов нет, частота дыхания – 17 в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в норме, признаков кардиомегалии нет. Тоны сердца правильного ритма, приглушены, учащены, шумы не выслушиваются. АД (S)/АД (D) – 130/90 мм рт. ст. Пульс – 100 в минуту. Язык влажный чистый. Живот мягкий безболезненный. Размеры печени не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный. Отеки отсутствуют. Стул и диурез без патологических изменений.

По результатам общего анализа периферической крови выявлены тромбоциты ( $435 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитоз до  $15,4 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 10 нейтрофилов в абсолютном значении.

Показатели биохимического исследования в пределах референсных значений. Обращали на себя внимание гликемия (6,1 ммоль/л) и дислипидемия за счет низких значений холестерина липопротеинов высокой плот-

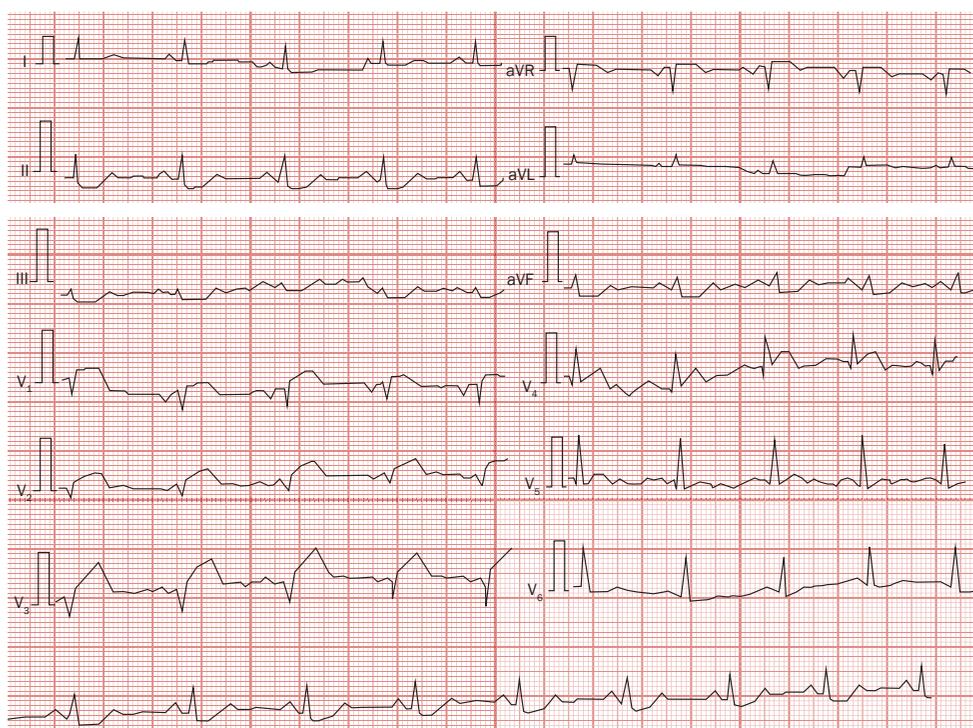
ности (ЛПВП), что свойственно пациентам с ИМ молодого возраста. Общий холестерин при этом был в норме – 5,17 ммоль/л. Однако уровни ЛПВП и ЛПНП указывали на наличие у пациента дислипидемии (см. таблицу).

На основании результатов ЭКГ (рис. 1), которые не исключали течения ИМ: синусовый ритм с частотой 100 в минуту, очаговые изменения переднеперегородочной, верхушечной областей левого желудочка (ЛЖ), зубец Q с  $V_1-V_3$ , элевация сегмента ST в отведениях  $V_1-V_4$ , – была вызвана бригада скорой медицинской помощи для транспортировки в региональный сосудистый центр с диагнозом «ИБС. ИМ переднеперегородочной, верхушечной стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST неуточненной давности, I класс острой сердечной недостаточности по Killip».

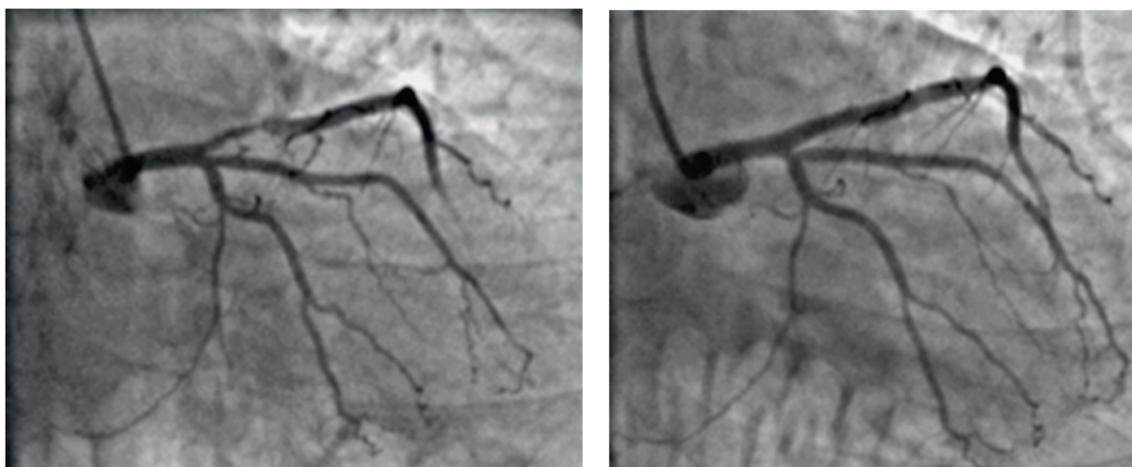
На этапе скорой помощи пациенту назначены ацетилсалициловая кислота 250 мг и клопидогрел 600 мг, гепарин 5000 ед. Пациент был доставлен бригадой скорой помощи. При поступлении в региональный сосудистый центр показатели уровня высокочувствительного тропонина Т в крови составили 1400 нг/л (норма <50,0 нг/л) с последующим повышением через 6 ч до 1700 нг/л.

По данным обзорной рентгенограммы, при поступлении очагово-инfiltrативных изменений в легких не выявлено.

При проведении эхокардиографии при поступлении выявлен гипокинез апикальных, медиально-перегородочных сегментов ЛЖ, склероз корня аорты, умеренное снижение глобальной сократимости миокарда по фракции выброса (ФВ) по Симпсону – 45%. По данным ультразвукового исследования некоронарных артерий выявлены признаки начальных проявлений атероскле-



**Рис. 1.** Электрокардиограмма на этапе первичной диагностики инфаркта миокарда у пациента при медицинском осмотре



**Рис. 2.** Ангиограммы: исходная коронароангиография (слева) и после стентирования левой коронарной артерии (справа)

роза брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимые стенотические изменения в каротидных бифуркациях до 25%.

На основании анамнеза, объективного состояния, клинико-инструментальных данных пациенту был выставлен диагноз.

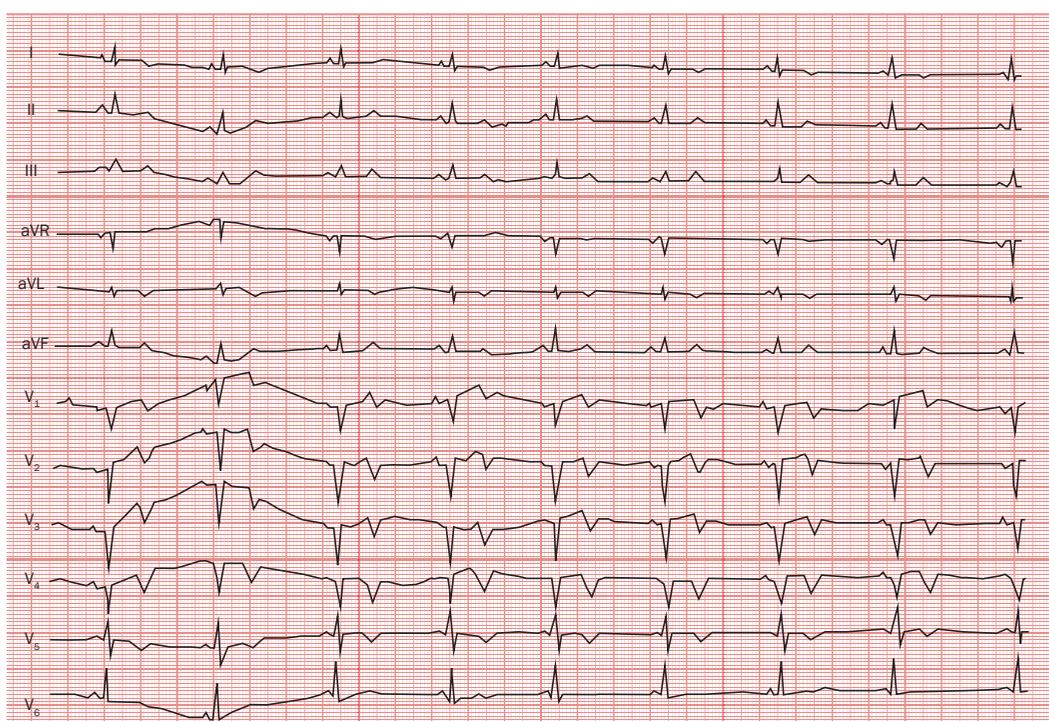
**Основное заболевание:** ИБС. Инфаркт миокарда переднеперегородочной, верхушечно-боковой стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST (от октября 2018 г.) (I21.0).

**Осложнения основного заболевания:** острая сердечная недостаточность (ОСН) I по Killip (I50.9).

**Фоновое заболевание:** мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз внутренних сонных артерий с обеих сторон со стенозами 20–25%.

В экстренном порядке была проведена коронароангиография, по результатам которой выявлены ангиографические признаки стенотического гемодинамически значимого поражения коронарных артерий: тип коронарного кровотока правый; ствол левой коронарной артерии (ЛКА) не изменен, передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) ЛКА с кальцинозом, в устье с переходом на верхнюю треть ПМЖВ определяется субтотальный стеноз с тромботическим компонентом; огибающая ветвь – неровность контуров; правая коронарная артерия (ПКА) – неровность контуров.

Кардиокомандой коллегиально принято решение о проведении экстренного стентирования субтотального стеноза ПМЖВ, что было проведено стентом Calipso 4,0×28 мм (рис. 2).



**Рис. 3.** Электрокардиограмма на следующее утро после экстренного стентирования субтотального стеноза передней межжелудочковой ветви стентом Calipso 4,0×28 мм

После чрескожного коронарного вмешательства пациент был на сутки переведен в блок интенсивной терапии кардиологического отделения, где получал лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки утром; тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; аторвастатин 80 мг 1 раз в сутки; бисопролол 5 мг 1 раз в сутки; верошпирон 25 мг 1 раз в сутки; престариум 5 мг 1 раз в сутки.

На следующее утро после стентирования снята ЭКГ (рис. 3).

С учетом стабильных показателей гемодинамики и данных ЭКГ пациент был переведен в общую палату кардиологического отделения для дальнейшего лечения.

Пациент был выписан на 12-е сутки в стабильном состоянии на этап реабилитации со следующим диагнозом.

**Основное заболевание:** ИБС. Инфаркт миокарда 1-го типа, Q-образующий, переднеперегородочной, верхушечно-боковой стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST (от октября 2018 г.) (I21.0).

**Осложнения основного заболевания:** острая сердечная недостаточность (ОСН), I класс острой сердечной недостаточности по Killip (I50.9).

**Фоновое заболевание:** вероятная наследственная дислипидемия; мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз внутренних сонных артерий с обеих сторон со стенозами 20–25%.

**Манипуляции:** чрескожное коронарное вмешательство со стентированием ПМЖВ ЛКА от 02.11.2018.

При выписке из клиники пациенту даны рекомендации по медикаментозной терапии и коррекции факторов риска (отказ от курения), а также диспансерное наблюдение у кардиолога и липидолога по месту постоянного проживания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует редко встречаемую немую форму ИМ и его своевременную диагностику в условиях города, что определило немедленное проведение высокотехнологичного лечения с благоприятным исходом для пациента. Обращает на себя внимание ранний и бессимптомный дебют атеротромботического варианта ИМ (1-й тип) у пациента с вероятной семейной дислипидемией, что привело к развитию бессимптомной формы ИМ 1-го типа. Значительное

число ИМ у относительно молодых больных (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) может быть следствием гетерозиготной семейной гиперлипидемии. Генетическое тестирование в таких ситуациях показано для выяснения происхождения повышенных уровней липидов и выявления родственников – носителей патогенных мутаций (каскадный скрининг) [5]. Такой подход дает основание для раннего начала активного гиполипидемического лечения и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. Особым коварством отличаются немые инфаркты у пациентов в отношении внезапной сердечной смерти. По данным финских авторов в недавно опубликованном сообщении (июль 2019 г.), у 42% пациентов с внезапной сердечной смертью на аутопсии обнаруживались рубцовые изменения в миокарде без документированных ИМ в анамнезе и даже изменений на ЭКГ, что указывает на бессимптомные варианты течения острых форм ИБС у этой категории больных [6]. Таким образом, активное выявление факторов сердечно-сосудистого риска, оценка жалоб врачами амбулаторного звена при обращении пациентов за медицинской помощью, при профессиональных осмотрах, особенно у лиц трудоспособного возраста и их родственников, а также проведение необходимого комплекса рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования являются ключевыми факторами эффективного выявления бессимптомных форм ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малосимптомный вариант начала ИМ встречается достаточно редко. Однако особую настороженность врачам первичного звена необходимо проявлять у пациентов молодого возраста с указанием на отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и наличием наследственных нарушений липидного обмена. На амбулаторном этапе ведения таких пациентов необходимы тщательный контроль приверженности к назначенной терапии и каскадный скрининг остальных членов семьи для активного выявления тяжелых дислипидемий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Урванцева Ирина Александровна (Urvantseva Irina A.)** – кандидат медицинских наук, главный врач БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», заведующая кафедрой кардиологии медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

E-mail: priem@okd.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

**Воробьев Антон Сергеевич (Vorob'ev Anton S.)** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра, доцент кафедры кардиологии медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», врач-кардиолог БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

E-mail: sekretar@surgu.ru

**Шкляева Светлана Николаевна (Shklyueva Svetlana N.)** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Городская поликлиника № 1», Сургут, Россия

E-mail: sgkp1@gp1.ru

**Астраханцева Ирина Дмитриевна (Astrakhtantseva Irina D.)** – врач-кардиолог кардиологического отделения № 1 БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», аспирант кафедры кардиологии медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

E-mail: abdrahimova@cardioc.ru

**Сулейманов Рафаэль Ринатович (Suleymanov Rafael R.)** – заместитель главного врача по поликлинической работе, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», аспирант кафедры кардиологии медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

E-mail: suleymanov@cardioc.r

**Коваленко Людмила Васильевна (Kovalenko Lyudmila V.)** – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

E-mail: medsurdirector@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. Тенденции смертности населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения в Российской Федерации и Кемеровской области // *Здравоохран. Рос. Федерации*. 2015. Т. 59, № 6. С. 19–24.

2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 43. P. 237–269. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.

3. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. Т. 7, № 2. С. 158–166. URL: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>.

4. Bruggmann C., Iglesias J.F., Gex-Fabry M., Fesselet R. et al. Long-term quality of prescription for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients: a real world 1-year follow-up study // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2019 Jul 12. doi: 10.1007/s40256-019-00361-5.

5. Затеишиков Д.А., Монсеррат Л. Революция, которую мы почти проспали // *Рос. кардиол. журн.* 2015. Т. 10, № 126. С. 7–11.

6. Vähätalo J., Huikuri H., Holmström L., Kenttä T. et al. Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death // *JAMA Cardiol.* 2019 Jul 10. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2737873>.

## REFERENCES

1. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tabakaev M.V. Trends in mortality of working-age population from diseases of the circulatory system in the Russian Federation and the Kemerovo region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]*. 2015; 59 (6): 19–24. (in Russian)

2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019; 43: 237–69. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.

3. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2011; 7 (2): 158–66. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166> (in Russian)

4. Bruggmann C., Iglesias J.F., Gex-Fabry M., Fesselet R., et al. Long-term quality of prescription for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients: a real world 1-year follow-up study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019 Jul 12. doi: 10.1007/s40256-019-00361-5.

5. Zateyshchikov D.A., Monserrat L. The revolution, we have almost overslept. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2015; 10 (126): 7–11. (in Russian)

6. Vähätalo J., Huikuri H., Holmström L., Kenttä T., et al. Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. *JAMA Cardiol.* 2019 Jul 10. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2737873>.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТИАМИНА В КАЧЕСТВЕ ДОБАВОЧНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

### Ключевые слова:

острая сердечная недостаточность, одышка, тиамин

### Источник:

Smithline H.A., Donnino M., Blank F.S.J., et al. BMC Complement Altern Med. 2019; 19 (1): 96.

doi: 10.1186/s12906-019-2506-8

PMID: 31060559

**История вопроса.** Задача данного пилотного исследования заключалась в изучении целесообразности проведения клинического исследования приема препаратов тиамин у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Согласно предположениям авторов, при добавлении тиамин к стандартной медицинской терапии наблюдается уменьшение одышки (первичный исход) у госпитализированных пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). В число предварительно запланированных вторичных критериев эффективности вошли: пиковая скорость выдоха, уровни натрийуретического пептида В-типа, свободных жирных кислот и глюкозы, длительность пребывания в стационаре, частота повторных госпитализаций за 30-дневный период, а также уровень смертности.

**Методы.** Авторы провели заслепленное экспериментальное исследование на базе 2 городских университетских клиник. В течение 2 лет в исследование включали пациентов, последовательно поступавших из приемного отделения с первичным диагнозом «Острая сердечная недостаточность». Из исследования исключали пациентов, ежедневно принимавших биологически активные добавки. Рандомизация стратифицирована по уровням натрийуретического пептида В-типа и категориям противодиабетических средств. Участники получали исследуемый препарат (100 мг тиамин или плацебо) вечером 1-го и 2-го дня исследования. Изучаемые показатели оценивали через 8 ч после инфузии исследуемого препарата. Одышку измеряли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале в положении сидя на фоне оксигенотерапии и без нее, а также в положении лежа на спине без оксигенотерапии, где цифра 0 указывает на отсутствие одышки. Для оценки влияния группы на критерии эффективности данные были проанализированы с использованием моделей смешанных эффектов, а также линейных, отрицательных биномиальных и регрессионных логистических моделей.

**Результаты.** Из 130 рандомизированных участников у 118 получены подлежащие оценке данные (55 и 63 пациента из контрольной группы и группы активного лечения соответственно), у 89% участников в обеих группах была выявлена первичная ОСН. В терапевтической группе наблюдалось значительное повышение уровней тиамин, в то время как в контрольной группе изменений не выявлено. У одного пациента был выявлен дефицит тиамин. На протяжении рассматриваемого периода времени статистически значимые различия между группами были зарегистрированы только в отношении одышки, измеряемой в положении сидя на фоне оксигенотерапии. Что касается других показателей одышки и дополнительно оцениваемых параметров, то никаких изменений обнаружено не было.

**Заключение.** У пациентов с легкой или умеренной ОСН без дефицита тиамин стандартные дозы данного препарата не приводят к улучшению со стороны изучаемых параметров: одышки, уровня биомаркеров или других клинических параметров.

**Регистрационные данные исследования.** ClinicalTrials.gov: NCT00680706.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УРОВНЯ D-ДИМЕРА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРОРАЛЬНУЮ АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ

После замены клапана механическим протезом (ЗКМП) пациенту для предотвращения тромбозов на протяжении всей жизни необходима пероральная антикоагулянтная терапия. Тем не менее, даже несмотря на надлежащую антикоагулянтную терапию, возможно развитие нежелательных явлений. В данном исследовании авторы изучали возможность использования уровня D-димера для прогнозирования клинических осложнений у получающих пероральную антикоагулянтную терапию пациентов после ЗКМП. Было выполнено

**Ключевые слова:**

кровотечение, международное нормализованное отношение, тромботические явления, антагонисты витамина К, варфарин

**Источник:**

Zhang L., Long Y., Xiao H., et al. *Int. Heart J.* 2019; 60 (3): 631–6. doi: 10.1536/ihj.18-237. Epub 2019 Apr 25.

**PMID:** 31019170

одноцентровое проспективное исследование, в ходе которого авторы провели скрининг в общей сложности 772 пациентов, которым была выполнена ЗКМП в Азиатской кардиологической клинике города Ухань (Wuhan Asia Heart Hospital) с января 2013 по май 2014 г. В зависимости от уровня D-димера, который был измерен через 3 мес после начала пероральной антикоагулянтной терапии, пациентов распределяли в группу с отклонениями уровня D-димера от нормальных значений и группу с нормальным уровнем D-димера. За всеми пациентами наблюдали в течение 24 мес или до регистрации клинических событий, обозначенных как конечные точки исследования: тромботические осложнения, геморрагические осложнения и смерть независимо от причины. В анализ были включены в общей сложности данные 718 пациентов: у 91 отмечались отклонения уровня D-димера от нормальных значений и у 627 – уровни D-димера находились в пределах нормальных значений. За 24 мес зарегистрировано 53 клинических события. По сравнению с группой с нормальным уровнем D-димера у пациентов с его отклонениями наблюдались более высокая частота тромботических осложнений [10 против 14, отношение рисков (ОР) 5,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,38–12,1,  $p < 0,001$ ], смертность от любых причин (8 против 13; ОР 4,65; 95% ДИ 1,93–11,2,  $p < 0,001$ ) и нежелательных явлений (16 против 37; ОР 3,26; 95% ДИ 1,81–5,86,  $p < 0,001$ ). Не установлено никаких статистически значимых различий в частоте выявления кровотечений (2 против 21; ОР 0,72; 95% ДИ 0,17–3,07,  $p = 0,66$ ).

Таким образом, D-димер может быть полезным маркером для прогнозирования тромботических осложнений и общего уровня смертности у пациентов после ЗКМП, получающих пероральную антикоагулянтную терапию.

**Регистрационные данные исследования.** ClinicalTrials.gov; NCT01996657.

## КАРТИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛОВ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА С ВЫСОКИМ РАЗРЕШЕНИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Источник:**

Kania M., Maniewski R., Zaczek R., et al. *Ann Biomed Eng.* 2019; 47 (5): 1300–13. doi: 10.1007/s10439-019-02231-2. Epub 2019 Feb 21.

**Ключевые слова:**

коронарография, тест с физической нагрузкой, электрокардиография высокого разрешения, ишемия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

**PMID:** 30790099

Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях с нагрузкой (стресс-тест) широко используется для скрининга ишемической болезни сердца (ИБС). Авторы изучили, обладает ли картирование потенциалов поверхности тела с высоким разрешением (HR-BSPM) во время стресс-теста какими-либо преимуществами по сравнению со стандартными методами неинвазивной оценки ИБС. В исследовании приняли участие 90 пациентов с ИБС и 33 здоровых человека (контрольная группа). HR-BSPM с 67 отведениями регистрировали в покое и во время физической нагрузки. Проведено сравнение 21 параметра ЭКГ, включая классические критерии изменения сегмента ST. Эффективность методов подтверждали с помощью результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии. Наиболее эффективные параметры в диагностике ИБС включали: амплитуду  $\Delta ST_{60}$  и  $\delta T$ , отражающую изменения морфологии зубца T во время физической нагрузки. Чувствительность/специфичность параметров  $\Delta ST_{60}$  и  $\delta T$  для HR-BSPM составляли 70/69 и 59/62%, в то время как на электрокардиограмме в 12 стандартных отведениях они были равны 63/62 и 59/56%. Полученные результаты демонстрируют целесообразность определения HR-BSPM во время физической нагрузки. Показатель HR-BSPM обладал более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению со стандартной электрокардиограммой в 12 стандартных отведениях с нагрузкой. Целесообразность применения данного метода частично была связана с наблюдаемыми ишемическими изменениями вне расположения стандартных грудных отведений, которые не были видны при использовании электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях с нагрузкой. Это подтверждает необходимость проведения исследования по оптимизации количества и позиции расположения электродов при регистрации ЭКГ во время проведения нагрузочных проб.

## ВЛИЯНИЕ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОВЫШЕНИЕМ ST-СЕКМЕНТА

**Цель.** До настоящего времени вопрос о том, улучшает ли кардиореабилитация (КР) клинические исходы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП), детально не изучался. Кроме того, лишь в небольшом количестве исследований была предпринята попытка идентифицировать пациентов с ИМпST, предполагаемый эффект от КР у которых максимален.

**Материал и методы.** Было проведено обследование 265 пациентов с ИМпST после первичной ЧКВ с установкой СЛП и последующим проведением ангиографии. 76 пациентов (30%), проходивших КР, были распределены в группу КР+. Еще 178 пациентов (70%), которым не выполнялась КР, были распределены в группу КР-. 238 (94%) пациентам были имплантированы СЛП II поколения.

**Результаты.** Авторы сравнили частоту регистрации тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений, включая смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризацию. В группе КР+ отмечена тенденция к более низкой частоте ТНССЯ через 3 года после вмешательства по сравнению с группой КР-, однако выявленные различия не достигали клинической значимости (9,9 и 18,3%, отношения рисков 0,54,  $p=0,138$ ). Анализ данных в подгруппах выявил статистически значимое взаимодействие КР с допроцедурной оценкой кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – тромболитиз при инфаркте миокарда) (значение  $p$  для взаимодействия = 0,011). У пациентов с низкими допроцедурными показателями степени кровотока по шкале TIMI (кровоток, оцениваемый по шкале TIMI,  $\leq 1$ ,  $n=161$ ) в группе КР+ частота тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений была статистически значимо ниже, чем в группе КР- ( $p=0,005$ ), в то время как у пациентов с более высокими показателями (кровоток, оцениваемый по шкале TIMI  $\geq 2$ ,  $n=93$ ) статистически значимые различия в частоте тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений отсутствовали.

**Заключение.** КР, включая физическую нагрузку, коррелировала с более низкой частотой тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений, в особенности у пациентов с более низкой допроцедурной оценкой кровотока по шкале TIMI при первичном проведении ЧКВ по поводу ИМпST с использованием современных СЛП.

© Yonsei University College of Medicine, 2019.

### Источник:

Lee H.Y., Hong S.J., Jung I.H., et al. Yonsei Med J. 2019; 60 (6): 535–41.

doi: 10.3349/umj.2019.60.6.535

### Ключевые слова:

кардиореабилитация, стент с лекарственным покрытием, инфаркт миокарда

PMID: 31124336

## ЭФФЕКТЫ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ ИСПАРИТЕЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ ВО ВРЕМЯ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ PRINCESS

**Актуальность.** Лечебная гипотермия может повышать уровень выживаемости и приводить к хорошим неврологическим исходам после остановки сердца. Трансназальное испарительное охлаждение – метод, используемый для индукции гипотермии прежде всего головного мозга во время сердечно-легочной реанимации (т.е. во время остановки сердца).

**Цель.** Определить, улучшает ли гипотермия с помощью трансназальной испарительной системы, проводимая на догоспитальном этапе пациентам с остановкой сердца, показатели выживаемости, и опосредовать хорошие неврологические показатели по сравнению с гипотермией, начатой после прибытия в стационар.

**Дизайн, условия и участники.** PRINCESS представляло собой инициированное самими исследователями рандомизированное международное многоцентровое клиническое исследование с проводимой с заслепленной оценкой клинических исходов, которое выполнялась

### Источник:

Nordberg P., Taccone F.S., Truhlar A., et al. JAMA. 2019; 321 (17): 1677–1685.

doi: 10.1001/jama.2019.4149

PMID: 31063573

службами скорой помощи в 7 европейских странах с июля 2010 по январь 2018 г., финальные данные клинического наблюдения получены 29 апреля 2018 г. В исследовании приняли участие 677 пациентов с заверенной свидетелями внебольничной остановкой сердца.

**Вмешательства.** Пациентов с остановкой сердца рандомизировали для назначения гипотермии с использованием трансназальной испарительной системы ( $n=343$ ) или оказания стандартной медицинской помощи ( $n=334$ ). Госпитализированные пациенты в обеих группах получали системную терапевтическую гипотермию с охлаждением тела до 32–34 °С в течение 24 ч.

**Основные оцениваемые показатели.** Первичной конечной точкой была выживаемость с хорошими неврологическими показателями, определяемыми как 1–2 балла по Шкале восстановления функции головного мозга (Cerebral Performance Category; CPC) через 90 дней. Вторичными конечными точками были уровень выживаемости через 90 дней и время достижения центральной температуры тела менее 34 °С.

**Результаты.** Из 677 рандомизированных пациентов [медиана возраста – 65 лет; 172 (25%) женщины] 671 завершил участие в исследовании. Медиана времени снижения центральной температуры тела до уровня ниже 34 °С составила 105 мин в группе вмешательства и 182 мин в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Количество пациентов с CPC 1–2 на 90-е сутки составило 56 из 337 (16,6%) в группе активной гипотермии (т.е. исследуемого вмешательства) по сравнению с 45 из 334 (13,5%) в контрольной группе: разница 3,1%, [доверительный интервал (ДИ) 95% от -2,3 до 8,5%], относительный риск (ОР) 1,23 (95% ДИ, от 0,86 до 1,72;  $p=0,25$ ). В группе активной гипотермии через 90 дней были живы 60 из 337 пациентов (17,8%) по сравнению с 52 из 334 (15,6%) в контрольной группе: разница – 2,2%, (95% ДИ, от -3,4 до 7,9%); ОР 1,14, (95% ДИ, 0,81–1,57);  $p=0,44$ ). Наиболее распространенным нежелательным явлением было незначительное кровотечение из носа, связанное с применением методики: зарегистрировано у 45 из 337 пациентов (13%) в группе исследуемого вмешательства. Частота нежелательных явлений, обнаруженных в течение 7 дней, была схожа между группами.

**Заключение и значимость.** Гипотермия с использованием трансназальной испарительной гипотермии у пациентов с внебольничной остановкой сердца не приводила к статистически значимому повышению уровня выживаемости и улучшению неврологических исходов через 90 дней после применения по сравнению с обычным лечением.

**Регистрационные данные исследования.** ClinicalTrials.gov: NCT01400373.

## ВЛИЯНИЕ ВАРФАРИНА И АСПИРИНА НА ВЯЗКОСТЬ КРОВИ ПРИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

### Источник:

Lee C.H., Jung K.H., Cho D.J., et al. BMC Neurol. 2019; 19 (1): 82. doi: 10.1186/s12883-019-1315-5

### Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, варфарин, вязкость крови

**PMID:** 31043158

**История вопроса.** Назначение варфарина – научно обоснованный вид терапии при профилактике кардиоэмболического инсульта. Однако его влияние на вязкость цельной крови (ВЦК) до сих пор не изучено. В данном исследовании сравнивали эффект варфарина и аспирина на ВЦК у пациентов, поступивших в клинику с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии и острым кардиоэмболическим инсультом.

**Методы.** Исследование проводили на базе одного исследовательского центра. В нем приняли участие пациенты в возрасте 56–90 лет с острым ишемическим инсультом, характеристики которых удовлетворяли следующим критериям: ФП неклапанной этиологии, CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 (оценка по шкале оценки риска инсульта), инсульт легкой/умеренной степени тяжести [оценка по Шкале тяжести инсульта национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS) <20 и оценка по модифицированной шкале Рэнкина (2mRS) <4]. Пациентов распределяли в группы назначения варфарина или аспирина. ВЦК после начала терапии оценивали после достижения пациентами целевого диапазона международного нормализованного отношения [2, 3] из группы варфарина и через 5 дней после включения в первичное обследование в группе аспирина.

**Результаты.** В общей сложности в исследовании приняли участие 67 пациентов, из них 56 завершили участие в исследовании (33 – из группы варфарина и 23 – из группы аспирина). По результатам клинической оценки после начала терапии варфарин снижал вяз-

кость крови относительно исходного уровня при всех градиентах скорости сдвига. После коррекции данных по возрасту, полу, оценке по шкале CHA2DS2-VASc (модифицированная бирмингемская схема, аббревиатура названия шкалы сформирована из первых букв английских слов, означающих разные факторы риска) и по исходному значению гематокрита была установлена независимая и клинически значимая связь с терапией варфарином по сравнению с данными группы назначения аспирина для снижения показателя вязкости крови, превышающее 1 сП, измеренного со скоростью сдвига 300, 150, 5 и 1 с<sup>-1</sup>.

**Заключение.** Варфарин приводит к более значимому по сравнению с аспирином снижению вязкости крови у пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом. Вязкость крови может быть полезным методом оценки риска тромбообразования у пациентов, получающих варфарин.

**Регистрационные данные исследования.** КСТ0001291. Дата регистрации: 2014-12-01.

## СРАВНЕНИЕ ПРОДУКТИВНОСТИ И УСИЛИЙ РАБОТНИКОВ СКОРОЙ ПОМОЩИ ВО ВРЕМЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ ПАЦИЕНТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАНДАРТНЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРОТОКОЛОВ РЕАНИМАЦИИ НА МОДЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА

**Цель.** Оценить влияние использования вспомогательных устройств на показатели проведения реанимационных мероприятий во время моделируемой транспортировки пациента с внебольничной остановкой сердца.

**Методы.** Специалистов, оказывающих базовую и специализированную реаниматологическую помощь, рандомизировали в контрольные и экспериментальные бригады. Участникам выдавали беспроводные датчики частоты пульса. У контрольных бригад моделировали использование стандартных протоколов и оборудования, а у экспериментальных – использование устройств для автоматизации реанимационных мероприятий и протоколов достижения целевых значений. Контролировали качество непрямого массажа сердца, легочной вентиляции, дефибрилляции сердца и введения препаратов; непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) участников.

**Результаты.** 10 контрольных и 10 экспериментальных бригад завершили участие в исследовании; значения ЧСС в покое и максимальной ЧСС (мЧСС), рассчитанной в соответствии с возрастом, были схожи. Во время первоначального моделирования у всех бригад качество реанимационных мероприятий во время транспортировки пациента было близким к оптимальному; существенные отличия в уровне ЧСС между группами отсутствовали. В экспериментальных группах отмечено улучшение показателей непрямого массажа сердца и качества вентиляции во время транспортировки наряду с более низким уровнем ЧСС у участников.

**Заключение.** По данным моделирования автоматизация реанимационных мероприятий при внебольничной остановке сердца привела к улучшению качества выполнения критически важных задач во время транспортировки и к снижению нагрузки на медицинских работников.

### Источник:

Kobayashi L., Asselin N., Choi B., et al. R I Med J (2013). 2019; 102 (4): 23–29.

### Ключевые слова:

остановка сердца, механическая сердечно-легочная реанимация, медицинское моделирование, нагрузка на медицинского работника

PMID: 31042340

## ЭФФЕКТ УЛЬТРАКОРОТКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА ИЛИ АНЕМИЕЙ, КОТОРЫМ ЗАПЛАНИРОВАНО КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАΝДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**История вопроса.** Анемия и дефицит железа часто возникают у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством. В данном исследовании оценивали, может ли проводимое непосредственно перед операцией лечение привести к снижению объема интраоперационных трансфузий эритроцитарной массы и к улучшению результатов лечения.

**Методы.** В данном одноцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании в параллельных группах приняли участие пациенты с запланированной операцией на сердце и анемией ( $n=253$ ; концентрация гемоглобина  $<120$  г/л

**Источник:**

Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., et al. Lancet. 2019; 393 (10187): 2201–2212. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8. Epub 2019 Apr 26.

**PMID:** 31036337

у женщин и <130 г/л у мужчин) или изолированным дефицитом железа ( $n=252$ ; ферритин <100 мкг/л, без анемии). Пациентов рандомизировали (1:1) с применением электронно-сгенерированного сужения диапазона (предполагаемое распределение пациентов 0,8) для получения плацебо или комбинированного лечения, состоящего из медленной инфузии 20 мг/кг карбоксимальтозы железа, 40 000 ед. эритропоэтина альфа подкожно, 1 мг витамина  $B_{12}$  подкожно и 5 мг фолиевой кислоты перорально за день до операции. Первичной конечной точкой было количество трансфузий эритроцитарной массы в течение первых 7 дней. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, № NCT02031289.

**Результаты.** С 9 января 2014 г. по 19 июля 2017 г. в исследовании приняли участие 1006 пациентов; 505 – с анемией или изолированным дефицитом железа и 501 – из регистрового исследования. Комбинированная терапия клинически достоверно снижала объем трансфузий эритроцитарной массы с медианы, равной 1 в группе плацебо [интерквартильный диапазон (ИКД) 0–3], до 0 в группе активной терапии (0–2) как в первые 7 дней [отношение шансов (ОШ) 0,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,98] для каждого порогового значения числа трансфузий эритроцитарной массы,  $p=0,036$ ), так и до 90-го дня после операции ( $p=0,018$ ). Несмотря на меньший объем трансфузий эритроцитарной массы (оцениваемый по числу единиц), у пациентов в группе активной терапии в течение первых 7 дней была зарегистрирована более высокая концентрация гемоглобина, более высокое число ретикулоцитов и более высокое содержание гемоглобина в ретикулоцитах ( $p \leq 0,001$ ). В группе активной терапии общий объем аллогенных трансфузий (0 [ИКД 0–2]) был меньше по сравнению с группой плацебо (1 [0–3]) как в первые 7 дней ( $p=0,038$ ), так и до 90-го дня после операции ( $p=0,019$ ). В группе активной терапии зарегистрировано 73 (30%) серьезных нежелательных явления по сравнению с 79 (33%) в группе плацебо.

**Интерпретация.** Ультракороткая комбинированная терапия препаратами железа внутривенно, эритропоэтином альфа подкожно, витамином  $B_{12}$  подкожно и фолиевой кислотой перорально уменьшала объем трансфузий эритроцитарной массы и общий объем трансфузий аллогенных препаратов крови у пациентов с предоперационной анемией или изолированным дефицитом железа, которым было запланировано кардиохирургическое вмешательство.

**Финансирование.** Компания «Вифор фарма» (Vifor Pharma) и Швейцарский фонд исследований в области анестезиологии (Swiss Foundation for Anaesthesia Research).

© 2019 Elsevier Ltd. Все права защищены.

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБЫЧНОГО И АРОМАТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО МАССАЖА С ЛАВАНДОВЫМ МАСЛОМ НА КАЧЕСТВО СНА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Источник:**

Cheraghbeigi N., Modarresi M., Rezaei M., et al. Complement Ther Clin Pract. 2019; 35: 253–258. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.03.005. Epub 2019 Mar 8.

**Ключевые слова:**

ароматерапевтический массаж, кардиологические пациенты, массаж, качество сна

**PMID:** 31003666

**Введение.** Нарушение сна является распространенной проблемой у пациентов с кардиологическими заболеваниями. Данное исследование было направлено на изучение влияния обычного и ароматерапевтического массажа на качество сна у кардиологических пациентов.

**Материал и методы.** В данном исследовании приняли участие 150 пациентов. Все они были рандомизированы в группы: 1) обычного массажа; 2) ароматерапевтического массажа и 3) контроля. В группе 1 участникам проводили массаж рук и ног с использованием масла сладкого миндаля. В группе 2 выполняли массаж тех же областей с использованием смеси масла лаванды и сладкого миндаля. Инструмент для сбора данных включал Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI). Данные PSQI регистрировались до и после вмешательства.

**Результаты.** Группы активного вмешательства и контрольная группа клинически достоверно отличались по разности средних значений PSQI до и после вмешательства, однако по результатам сравнения 2 групп активного вмешательства статистически значимые различия отсутствовали.

**Заключение.** Обычный и ароматерапевтический массажи могут улучшить качество сна у кардиологических пациентов.

© 2019. Опубликовано Elsevier Ltd.

## ВЛИЯНИЕ 5-ДНЕВНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАПЛАНИРОВАННЫМ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Цель.** Определить профилактическую эффективность краткосрочной интенсивной предоперационной тренировки дыхательных мышц в отношении частоты послеоперационных легочных осложнений у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством.

**Дизайн.** Простое слепое рандомизированное контролируемое пилотное исследование.

**Условия.** Международная клиника сердечно-сосудистых заболеваний «TEDA», Китай.

**Участники.** Всего были отобраны 197 пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет с запланированным кардиохирургическим вмешательством.

**Вмешательство.** В группе исследуемого вмешательства ( $n=98$ ) проводилась 5-дневная предоперационная тренировка дыхательных мышц в дополнение к обычной медицинской помощи, получаемой пациентами в контрольной группе ( $n=99$ ).

**Основные оцениваемые показатели.** Первичной конечной точкой была частота послеоперационных легочных осложнений. Вторичные конечные точки включали силу мышц на вдохе; функцию легких и длительность госпитализации.

**Результаты.** Послеоперационные легочные осложнения после кардиохирургического вмешательства были зарегистрированы у 10 (10,2%) из 98 пациентов в группе активного вмешательства и у 27 (27,3%) из 99 пациентов в контрольной группе [отношение рисков (ОР) 0,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,58,  $p=0,002$ ]. По данным этого исследования, в группе активного вмешательства наблюдалось клинически достоверное увеличение силы дыхательных мышц (на 10,48 см  $H_2O$ ,  $p<0,001$ ), объема форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должного (на 3,75%,  $p=0,030$ ), форсированной жизненной емкости легких в процентах от должного (на 4,15%,  $p=0,008$ ) и максимальной произвольной вентиляции легких в процентах должного (6,44%,  $p=0,034$ ) по сравнению с контрольной группой. Длительность госпитализации в группе активного вмешательства и в контрольной группе составила 7,51 (2,83) и 9,38 (3,10) дня ( $p=0,039$ ) соответственно.

**Заключение.** У пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством 5-дневная интенсивная предоперационная тренировка дыхательных мышц привела к снижению частоты послеоперационных легочных осложнений и длительности госпитализации.

### Источник:

Chen X., Hou L., Zhang Y., et al. Clin Rehabil.

2019; 33 (5): 913–922.

doi: 10.1177/

0269215519828212.

Epub 2019 Feb 6.

### Ключевые слова:

кардиохирургия, тренировка дыхательных мышц, длительность госпитализации, послеоперационные легочные осложнения

PMID: 30722696

## ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОПОМОЩИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача данного исследования заключалась в оценке эффекта контролируемой медицинскими сестрами телефонной программы взаимопомощи на клинические исходы после имплантации кардиостимулятора. В данное исследование были включены 76 пациентов после имплантации кардиостимулятора, которых рандомизировали в группу взаимопомощи или в группу стандартной терапии. Пациенты из группы стандартной терапии получали обычное лечение и консультации медицинских сестер; пациенты из группы 2 также получали телефонную поддержку. Исходно и через 6 мес после вмешательства в обеих группах

**Источник:**

Shen Z., Zheng F., Zhong Z., et al. Nurs Health Sci. 2019; 21 (2): 269–277. doi: 10.1111/nhs.12595. Epub 2019 Jan 24.

**Ключевые слова:**

кардиостимулятор, взаимопомощь, качество жизни, поддержка по телефону

**PMID:** 30677198

оценивались качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, «осведомленность–отношение–соблюдение» мер самопомощи, послеоперационная тревожность и депрессия, приверженность графику запланированных визитов в рамках клинического наблюдения и частота послеоперационных осложнений.

Согласно полученным результатам, исследуемое вмешательство оказывало более благоприятный эффект на «осведомленность–отношение–соблюдение» мер самопомощи, послеоперационную тревожность и депрессию, а также на приверженность графику запланированных визитов в рамках клинического наблюдения по сравнению с группой стандартной терапии. В исследовании было подтверждено, что после имплантации кардиостимулятора программа оказания взаимопомощи с общением по телефону более эффективна по сравнению со стандартной сестринской помощью, повышает показатели способности пациентов к оказанию самопомощи, приверженности графику запланированных визитов в рамках проведения клинического наблюдения и уменьшает послеоперационную тревожность и депрессию.

© 2019 John Wiley & Sons Australia, Ltd.

**1–2 December 2019,  
Tel Aviv, Israel**  
<https://icimeeting.com/>

**INTERNATIONAL CONFERENCE FOR INNOVATIONS IN CARDIOVASCULAR SYSTEMS 2019**

**Topics**

- ACS and Antithrombotic Therapy
- Imaging, Physiology and Beyond
- Interventional Cardiology: Live from the Catheterization Laboratory
- Stable and Unstable Coronary Syndrome
- Needs and Problems Around TAVR
- The Triangle of Innovation: Academy–Hospital–Industry
- Stents – Coating, Eluting and Beyond
- Stroke and Neurovascular Interventions
- Structural Heart Disease
- Cell Therapy and Regenerative Medicine
- Mitral Disease – A Challenge to Innovators
- TAVR – Outcomes and Related Issues
- Autonomic Modulation and Beyond
- The Pulmonary Vasculature Hypertension and Beyond
- Out of the Box Novel Interventions
- Advanced Coronary Interventions
- Brain: Interventions and Protection
- Present and Future in the Cath Lab
- My Crazy TAVR Case
- Diabetes and Hypertension in Cardiology, what do we Need to know?
- Unfulfilled Needs and Therapeutic Achievements in Heart Failure
- Devices in the Management of Heart Failure
- Vascular Session I – Thoracic Aorta
- Vascular Session II – Abdominal Aorta
- Vascular Session III – Carotid and Lower Extremity Interventions
- Vascular Session IV – Venous, AV-access and Others
- Updates on Mitral Interventions
- Funding and Regulation in a Changing Market
- Bioresorbable Scaffolds
- Device Innovation
- Challenging Coronary Anatomy – CTO and Bifurcation
- The Tricuspid Valve – New Challenges
- TAVR – Current and Future
- DES, BRS and DCB – New Insights
- Developing Technologies in Heart Failure Diagnosis and Management
- Digital Health
- Electrophysiology – Imaging and Computation, Ablation, Devices

**4–7 December 2019,  
Vienna, Austria**  
<https://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/EuroEcho/About-the-congress>

**EUROECHO 2019**

**Topic list**

- Imaging
- Echocardiography
- Cross-Modality and Multi-Modality Imaging

**22–25 January, 2020,  
Hollywood, United  
States**  
<https://www.iset.org/>

**32<sup>nd</sup> ANNUAL INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ENDOVASCULAR THERAPY 2020**

**Topics**

- Critical Limb Ischemia
- Peripheral Artery Disease
- Advanced Venous Intervention
- Advances in Embolotherapy

- Aortic and Peripheral Aneurysms
- Aortic Dissection Techniques
- DVT and PE Interventions

**23–25 January, 2020,  
Maryland, United States**

<http://www.afsymposium.com/>

**25<sup>th</sup> ANNUAL INTERNATIONAL AF SYMPOSIUM 2020**

This intensive, highly focused three-day symposium brings together the world's leading medical scientists to share in a highly interactive environment the most recent advances in the field of atrial fibrillation. The primary objective of the meeting is to provide attendees with a thorough and practical course on the current state of the art in the field of atrial fibrillation in a scholarly and collegial atmosphere, as well as an opportunity to network with colleagues and faculty between sessions. The meeting employs advanced teaching tools including real-time case presentations as well as an interactive audience response system to share with attendees the most current basic, translational and clinical science in the field.

**27–31 January, 2020,  
Kohala Coast, Hawaii,  
United States**

<https://cveducation.mayo.edu/store/arrhythmias-and-the-heart-a-cardiovascular-update>

**MAYO CLINIC ARRHYTHMIAS AND THE HEART: A CARDIOVASCULAR UPDATE 2020**

The program highlights key topics in cardiology to keep the practitioner current, with an emphasis on cases, updates, and clinical guidelines. The diagnosis, management, and prevention of common rhythm disorders, atrial fibrillation, and ventricular arrhythmias will be reviewed along with challenging aspects of congestive heart failure, coronary artery disease, valvular heart disease, and myocardial disease. Special sessions will highlight ECG pearls useful in all aspects of cardiology. There will be an emphasis on patient management, case-based presentations, and panel discussion sessions to provide interaction between the faculty and attendees. Mayo Clinic and guest faculty will share “pearls” to aid in the evaluation and assessment of patients with commonly seen cardiovascular diseases.

**Learning objectives**

- Recognize the electrical signatures of common arrhythmias and select optimal treatment approaches.
- Apply current guidelines and recent clinical trial evidence for the management of heart failure.
- Diagnose, evaluate, and manage structural heart disease.
- Identify appropriate anticoagulation strategies for atrial fibrillation.

**5–8 February 5, 2020,  
Snowbird, United States**

<https://cveducation.mayo.edu/store/cardiovascular-conference-at-snowbird>

**MAYO CLINIC CARDIOVASCULAR CONFERENCE AT SNOWBIRD 2020**

This program offers a comprehensive review on the new diagnostic and therapeutic applications in contemporary cardiology. The program format will provide timely data from the latest clinical trials and updates on state-of-the-art techniques through lectures, case presentations, and interactive discussions. Join your colleagues for the latest updates and practice guidelines in cardiology from coronary heart disease, cardiac rhythm disorders, heart failure, prevention, and hypertension.

**Learning objectives**

- Describe the latest diagnostic and management strategies in heart failure.
- Cite best practices for the management of patients with atrial fibrillation and ventricular arrhythmias.
- Summarize the newer concepts of management of heart failure, cardiomyopathies, and valvular disease.
- Describe risk reduction strategies including lifestyle modifications and medications.
- Identify recommendations for lipid and hypertension management.

**24–28 February, 2020,  
Cancun, Mexico**

<https://cveducation.mayo.edu/store/cardiology-at-cancun-topics-in-clinical-cardiology>

**MAYO CLINIC ANNUAL CARDIOLOGY AT CUNCUN: TOPICS IN CARDIOLOGY 2020**

The purpose of the meeting is to present practical state-of-the-art knowledge in cardiovascular diagnosis and therapy. The scope of the program is comprehensive and will cover prevention, ischemic heart disease, heart failure, pulmonary hypertension, valvular heart disease, and heart rhythm disorders. Expert faculty will present evidence-based and practical clinical approaches to diagnosis and treatment. A case-based format with audience response interaction and ample time for discussion is planned. Late afternoon audience-interactive sessions on ischemic heart disease, heart failure, and arrhythmias are planned.

**Course learning objectives****Upon conclusion of this program, participants should be able to:**

- use clinical and laboratory parameters to assess CV risk;
- describe risk reduction strategies including lifestyle modifications and medications;
- apply skills in lipid and hypertension management;
- describe the latest diagnostic and management strategies in heart failure;
- assess optimal patient selection for advanced therapies in severe heart failure;
- summarize state-of-the-art practical approach to the management of complex coronary disease;
- cite best practices for the management of patients with atrial fibrillation and ventricular arrhythmias;
- summarize the newer concepts of management of heart failure, cardiomyopathies, and valvular disease.

**7–9 March, 2020,  
Athens, Greece**

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Acute-Cardiovascular-Care/About-the-congress>

**ACUTE CARDIOVASCULAR CARE CONGRESS****Topics**

- Imaging
- Arrhythmias and Device Therapy
- Heart Failure
- Coronary Artery Disease, Acute Coronary Syndromes, Acute Cardiac Care
- Valvular, Myocardial, Pericardial, Pulmonary, Congenital Heart Disease
- Aortic Disease, Peripheral Vascular Disease, Stroke
- Interventional Cardiology and Cardiovascular Surgery
- Cardiovascular Pharmacology
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology/Digital Health, Public Health, Health Economics, Research Methodology

**28–31 March, 2020,  
Vienna, Austria**

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EHRA-Congress/About-the-congress>

**EHRA 2020 CONGRESS**

The European Heart Rhythm Association brings together scientists, healthcare professionals and other players involved in arrhythmia management from all around the world. The theme for our next edition will be “Joining forces to overcome arrhythmias”. A special emphasis will be placed upon the importance of collaboration between heart rhythm specialists and colleagues from other domains in cardiology, surgery and medical sub-specialities, as well as the interaction between different players in healthcare, including patients.

The three-day congress will involve a variety of formats including state of the art lectures, debates, quizzes, live cases, practical workshops and scientific abstract presentations, to cover all aspects of arrhythmia management.

**2–5 April, 2020,  
Porto, Portugal**

<http://cppcongress.com/2020/welcome-letter/>

**6<sup>th</sup> INTERNATIONAL MEETING ON CARDIAC PROBLEMS IN PREGNANCY 2020****Topics which will be covered during the conference include:**

- Physiologic Changes during Normal Pregnancy and the Post-Partum Period;
- Risk Assessment of the Cardiac Patient before and during Pregnancy;
- Genetic Consultation;

- Contraceptives in Cardiac Patients;
- Cardiac Evaluation during Pregnancy;
- Cardiovascular Imaging in the Pregnant Patient;
- Anesthesia during Pregnancy and Delivery;
- Obstetric Management of the Cardiac Patient;
- Hypertension during Pregnancy;
- Congenital Heart Disease and Pregnancy;
- Valvular Disease and Pregnancy – Native, Artificial;
- Peripartum Cardiomyopathy;
- Cardiomyopathy and Pregnancy – Dilated, Hypertrophic, Non-compaction;
- Pregnancy Associated Acute Myocardial Infarction, Coronary Dissection;
- Cardiac Arrhythmias during Pregnancy;
- Pulmonary Hypertension and Pregnancy;
- Pericardial Disorders and Pregnancy;
- Infective Endocarditis and Pregnancy;
- Aortopathy and Pregnancy – Marfan, Bicuspid Aortic Valve, Turner;
- Pulmonary Embolism during Pregnancy;
- Pregnancy and the Cardio-oncologic Patient;
- Pregnancy after Heart Transplantation;
- Heart Failure and Pregnancy, Drugs and Devices;
- Registration Abstract submission.

**23–25 апреля 2020 г.,  
Санкт-Петербург,  
Россия**

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» 2020**

[https://scardio.ru/events/obrazovatelnyy\\_forum\\_rossiyskie\\_dni\\_serdca/obrazovatelnyy\\_forum\\_rossiyskie\\_dni\\_serdca\\_2020/](https://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2020/)

**28–29 апреля 2020 г.,  
Владикавказ,  
Республика Северная  
Осетия – Алания**

**III МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СЕРДЦЕ КАВКАЗА» – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ В КАРДИОЛОГИИ»**

[https://scardio.ru/events/iii\\_mezhdunarodnaya\\_nauchnoprakticheskaya\\_konferenciya\\_serdce\\_kavkaza\\_multidisciplinarnyy\\_konsilium\\_v\\_kardiologii/](https://scardio.ru/events/iii_mezhdunarodnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_serdce_kavkaza_multidisciplinarnyy_konsilium_v_kardiologii/)

**23–26 May, 2020,  
Barcelona, Spain**

**HEART FAILURE 2020**

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure>

**Topic**

- Atrial Fibrillation
- Device Therapy
- Chronic Heart Failure
- Acute Heart Failure
- Coronary Artery Disease (Chronic)
- Valvular Heart Disease
- Myocardial Disease
- Pulmonary Circulation, Pulmonary Embolism, Right Heart Failure
- Cardiovascular Surgery
- Hypertension

- Risk Factors and Prevention
- Rehabilitation and Sports Cardiology
- Cardiovascular Disease in Special Populations
- Pharmacology and Pharmacotherapy
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology

**28–30 June, 2020,  
Tel Aviv, Israel**

<https://cardiology-2020.isas.co.il/>

**12<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON ACUTE CARDIAC CARE 2020**

**Topics for abstract submission**

- Imaging
- Arrhythmias, General
- Atrial Fibrillation
- Syncope and Bradycardia
- Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death
- Device Therapy
- Acute Heart Failure
- Acute Coronary Syndromes
- Acute Cardiac Care
- Pericardial Disease
- Pulmonary Circulation, Pulmonary Embolism, Right Heart Failure
- Aortic Disease
- Interventional Cardiology
- Pharmacology and Pharmacotherapy
- Cardiovascular Nursing
- E-Cardiology

**29 сентября –  
1 октября 2020 г.,  
Казань, Россия**

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020**

[https://scardio.ru/events/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov/rossiyskiy\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardiologov\\_2020/](https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2020/)

# Правила для авторов

## журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

При написании статьи следует соблюдать правила построения научной публикации и придерживаться требований **научного стиля речи**. Основные признаки научного стиля – объективность, логичность, точность.

Статья, направленная в редакцию, должна иметь **сопроводительное письмо**, которое подается отдельным файлом.

**Сопроводительное письмо (журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)**

*Название статьи:*

*Авторы (полностью имя, отчество, фамилия):*

*Автор, ответственный за переписку с редакцией:*

*ФИО (полностью):*

*Подробный адрес:*

*Телефон/факс:*

*E-mail:*

*Настоящим автор(-ы) подтверждает(-ют), что:*

*Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах. Все содержание данной работы известно всем соавторам, и они выразили свое согласие на ее публикацию.*

*При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами, автор(-ы) согласен(-ны) бесплатно передать авторское право издателю, допускающее публикацию и распространение материалов во всех доступных формах и сферах эксплуатации без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации).*

*В то же время автор(-ы) подтверждает(-ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было, ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав. В случае одобрения статьи автор(-ы) согласен(-ны) на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются. Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.*

*Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».*

*Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.*

*Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.*

*Дата/Подпись (с расшифровкой)*

■ **Рецензирование.** Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвергаться экспертной оценке не менее чем двух независимых рецензентов, а также главного редактора или его заместителя. После получения положительной рецензии статьи, принятые к публикации, могут редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

■ **Статья после рецензирования.** Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо прислать отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены ваши исправления или комментарии.

■ Каждая статья при подаче проходит проверку на **антиплагиат**. Любые статьи, содержание которых частично или полностью совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться. Не копируйте абзацы из других источников.

■ Текстовый материал представляется в **электронном виде**: текстовый редактор Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал.

■ **Объем** оригинальной статьи не должен превышать 8–10 печатных страниц, а обзорной – 12–15 печатных страниц.

■ **На титульной странице** указываются:

- название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи.
- Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):
  - ФИО (расшифровать полностью);
  - ученая степень, звание;
  - место работы, должность;
  - полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
  - контактный номер телефона;
  - e-mail.

Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) на русском и английском языках, включающее цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. В статье на русском и английском языках должны быть указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

■ **Оригинальная статья** должна включать следующие разделы.

**Введение:** с обоснованием актуальности рассматриваемого вопроса, а также должен быть приведен краткий обзор литературы, подтверждающий новизну методов решения данной задачи.

**Основная часть:**

**цель** исследования.

**Материал и методы:** постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).

**Результаты:** описание полученных данных.

**Обсуждение.**

*Заключение/Выводы:* кратко подводятся итоги научного исследования; содержит нумерованные выводы, кратко формулирующие основные научные результаты статьи как установленные авторами зависимости (связи) между параметрами объекта исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным в начале статьи целям и задачам.

- **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в форматах tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.
- **Таблицы** должны быть сделаны в формате Word и содержать только необходимые данные: обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.
- При описании лекарственных препаратов указываются **международное непатентованное наименование (МНН)** и тщательно выверенные дозировки.
- Библиографические ссылки (**список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи.
- В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы: электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы, в обзорной статье – не более 50 источников литературы.
- Цитируемые источники должны быть опубликованы преимущественно в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

*Приводим образцы библиографических списков.*

**Литература (и на русском, и на иностранном языке)** (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

*Журнал*

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

*Книга*

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

*Материалы конгресса*

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

*Диссертация*

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

**References (на английском языке)** (по: NLM – National Library of Medicine).

*Журнал*

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

*Книга*

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

*Материалы конгресса*

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii" [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

*Диссертация*

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

*Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.*

- **Конфликт интересов, источники финансирования.** Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).
- **Благодарности.** Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.
- **Статьи, оформленные не по данным правилам,** к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.
- **Плата за публикации рукописей не взимается.**

## ПРАВИЛА ПОДАЧИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае (основные правила для авторов представлены выше). Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов и т.д.

### Как я могу подать статью?

Статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты: [dputyakov@yahoo.com](mailto:dputyakov@yahoo.com).

### Используйте правильный формат

При подаче сообщений о клинических случаях необходимо использовать формат Word. Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New

Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4–6 печатных страниц.

### Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получено ли согласие пациента?

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение», если в тексте указаны полное ФИО, паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.), необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет).

### Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

- Фамилия автора для переписки и дата подачи, например: «Иванов\_Сентябрь\_2018.doc».
- Название случая. Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».
- Резюме (до 150 слов).
- Обоснование. Почему вы считаете, что этот случай важен? Почему вы написали о нем?
- Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес; делайте акцент на обучающих моментах, которые можно взять на вооружение другим специалистам.
- Презентация случая. Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.
- Исследования. Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.
- Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).
- Дифференциальный диагноз. Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как установлен окончательный диагноз.
- Лечение (медикаментозное и немедикаментозное).
- Исход и последующее наблюдение. Если есть возможность, всегда включайте данные последующего наблюдения; это предоставит читателю четкое понимание исхода. Необходимо определить период последующего наблюдения. Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.
- Обсуждение. Включите очень краткий обзор данных, а также краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно. Пришлось ли вам сделать исключение? Пришлось ли адаптировать общепринятую схему лечения к конкретной ситуации?

- Заключение. Это наиболее важная часть случая – что, на ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.
- Список литературы (не более 10 источников).

### Общие рекомендации

Наиболее сложные проблемы, с которыми редакция сталкивается при отборе рукописей, – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Презентация и стиль неизбежно оказывают значительное влияние на восприятие описания любого клинического случая.

- Прочтите презентацию случая, который вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта друг друга является ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:
  - необычные проявления распространенных случаев;
  - неоднозначные результаты;
  - неопределенности в показаниях к терапии;
  - проблемы, возникающие при ведении пациентов;
  - промахи.