ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики

Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом

Некомпактная кардиомиопатия. клинико-генетическая гетерогенность и предикторы

Кардиомиопатии: эхокардиографические профили

Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19

Предсердная кардиомиопатия — новая концепция

Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии

Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)

Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения ЗОДИАК

Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда

В ФОКУСЕ:

Некоронарогенные поражения сердца



Рис. 1. Схематическое представление основных факторов риска инсульта (факторы риска включены в оценочные шкалы $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc и совпадают с факторами риска и причинами предсердной кардиомиопатии). См. на стр. 147.

№ 11 | 2020



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

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином[1,*]
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином[2,**]
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС[3,#]
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации[4-6]

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[A], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)[A], лихорадка[A], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

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

[B] наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

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

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

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

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

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто® РИВАРОКСАБАН

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 25 (11) 2020
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2018) 3,054
импакт-фактор (2018) 1,082

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Архив номеров: *www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm*

Правила публикации авторских материалов: *https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines*

Прием статей в журнал: *www.russjcardiol.elpub.ru*

Информация о подписке: *www.roscardio.ru/ru/subscription.html*

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография “OneBook”, ООО “Сам Полиграфист”, 129090, Москва, Протопоповский пер., 6. www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.
Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор
Таратухин Е. О. (Москва) доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Говорин А. В. (Чита)

Адрес Редакции:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:
ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Недогода С. В. (Волгоград)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбики (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панос Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина*,
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388 dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
Impact-factor (2018) 1,082

Complete versions of all issues are published: *www.elibrary.ru*

Instructions for authors: *https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines*

Submit a manuscript: *www.russjcardiol.elpub.ru*

Subscription: *www.roscardio.ru/ru/subscription.html*

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd. 129090, Moscow, Protopopovsky per., 6. www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (11) 2020

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS
Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS
Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor
Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS
Albert S. Galyavich (Kazan) Professor
Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS
Yuri A. Karpov (Moscow) Professor
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD
Natalya A. Koziolova (Perm) Professor
Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding member of RAS
Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor
Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor
Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD
Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor
Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)
Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor
Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor
Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD
Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor
Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor
Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Anatoly V. Govorin (Chita)

Editorial office:
119049, Москва,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)
Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
lgor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazahstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panos Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям 9 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ **CLINICAL MEDICINE NEWS**

Обзор зарубежных новостей клинической медицины 10 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ **ORIGINAL ARTICLES**

Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.
Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина 11

Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V.
Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostics, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine

Чистякова М. В., Радаева Е. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В.
Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии 24

Chistyakova M. V., Radaeva E. V., Zaitsev D. N., Govorin A. V.
Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г.
Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза 28

Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G.
Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis

Большедворская О. А., Протасов К. В., Улыбин П. С., Дворниченко В. В.
Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы 44

Bolshedvorskaya O. A., Protasov K. V., Ulybin P. S., Dvornichenko V. V.
Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors

Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П.
Закономерности нарушения микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом 51

Mukha N. V., Govorin A. V., Zaitsev D. N., Filev A. P.
Microcirculation disorders and structural and functional left ventricular abnormalities in patients with type 1 diabetes complicated by ketoacidosis

Вардугина Н. Г., Медведенко И. В., Ефимова Н. М.
Кардиомиопатии: эхокардиографические профили по данным факторного анализа методом главных компонент у мужчин и женщин 60

Vardugina N. G., Medvedenko I. V., Efimova N. M.
Cardiomyopathies: echocardiographic profiles based on principal component factor analysis in men and women

Шипулин В. В., Мишкина А. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Андреев С. Л., Пряхин А. С., Шипулин В. М., Завадовский К. В.
Отдаленный прогноз повторного ремоделирования левого желудочка после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии: возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии 66

Shipulin V. V., Mishkina A. I., Gulya M. O., Varlamova Yu. V., Andreev S. L., Pryakhin A. S., Shipulin V. M., Zavadovsky K. V.
Long-term prognosis of left ventricular re-remodeling after surgery of ischemic cardiomyopathy: the potential of tomographic radionuclide ventriculography

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА		CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE
Шляхто Е. В., Виллевальде С. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Чумакова Г. А., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF	73	*Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziolova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N., Protasov K. V., Chumakova G. A., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V.* Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2
Благова О. В., Вариончик Н. В., Зайденов В. А., Савина П. О., Саркисова Н. Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом)	85	*Blagova O. V., Varionchik N. V., Zaydenov V. A., Savina P. O., Sarkisova N. D.* Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis)
Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Терещенко С. Н., Ребров А. П., Чесникова А. И., Фомин И. В., Григорьева Н. Ю., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Благонравова А. С., Макарова Е. В., Шапошник И. И., Кузнецова Т. Ю., Мальчикова С. В., Проценко Д. Н., Евзерихина А. В., Петрова М. М., Демко И. В., Сафонов Д. В., Айрапетян Г. Г., Галявич А. С., Ким З. Ф., Сугралиев А. Б., Недогода С. В., Цома В. В., Сайганов С. А., Гомонова В. В., Губарева И. В., Сарыбаев А. Ш., Королева Е. В., Вилкова О. Е., Фомина И. Ю., Пудова И. А., Соловьева Д. В., Киселева Н. В., Зеляева Н. В., Куранова И. М., Погребецкая В. А., Мурадова Ф. Н., Бадина О. Ю., Ковалишена О. В., Галова Е. А., Пластинина С. С., Любавина Н. А., Везикова Н. Н., Леванкова В. И., Иванова С. Ю., Ермилова А. Н., Мурадян Р. Г., Гостищев Р. В., Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Соловьева И. А., Крапошина А. Ю., Колядич М. И., Колчинская Т. П., Генкель В. В., Кузнецова А. С., Казаковцева М. В., Одегова А. А., Чудиновских Т. И., Барамзина С. В., Розанова Н. А., Керимова А. Ш., Кривошеина Н. А., Чухлова С. Ю., Левченко А. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Мусаелян Ш. Н., Аветисян С. А., Левин М. Е., Карпов О. В., Сохова Ф. М., Бурыгина Л. А., Шешина Т. В., Тюрин А. А., Долгих О. Ю., Казымова Е. В., Константинов Д. Ю., Чумакова О. А., Кондрякова О. В., Шишков К. Ю., Филь Т. С., Прокофьева Н. А., Коновал М. П., Симонов А. А., Битиева А. М., Тростянецкая Н. А., Чолпонбаева М. Б., Керимбекова Ж. Б., Дуйшобаев М. Ы., Акунов А. Ч., Кушубакова Н. А., Мельников Е. С., Ким Е. С., Щербаков С. Ю., Трофимов Д. А., Евдокимов Д. С., Айыпова Д. А., Дуванов И. А., Абдрахманова А. К., Аймаханова Г. Т., Оспанова Ш. О., Дабылова Г. М., Турсунова А. Т., Каскаева Д. С., Туличев А. А., Ашина Е. Ю., Кордюкова В. А., Барышева О. Ю., Егорова К. Е., Варламова Д. Д., Куприна Т. В., Пахомова Е. В., Курчугина Н. Ю., Фролова И. А., Мазалов К. В., Субботин А. К., Камардина Н. А., Заречнова Н. В., Мамутова Э. М., Смирнова Л. А., Климова А. В., Шахгильдян Л. Д., Токмин Д. С., Тупицин Д. И., Крюкова Т. В., Раков Н. А., Поляков Д. С. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов	98	*Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Y. N., Konradi A. O., Lopatin Y. M., Tereshchenko S. N., Rebrov A. P., Chesnikova A. I., Fomin I. V., Grigorieva N. U., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Blagonravova A. S., Makarova E. V., Shaposhnik I. I., Kuznetsova T. Yu., Malchikova S. V., Protsenko D. N., Evzerikhina A. V., Petrova M. M., Demko I. V., Saphonov D. V., Hayrapetyan H. G., Galyavich A. S., Kim Z. F., Sugraliev A. B., Nedogoda S. V., Tsoma V. V., Sayganov S. A., Gomonova V. V., Gubareva I. V., Sarybaev A. Sh., Koroleva E. V., Vilkova O. E., Fomina I. Y., Pudova I. A., Soloveva D. V., Kiseleva N. V., Zelyaeva N. V., Kouranova I. M., Pogrebetskaya V. A., Muradova F. N., Badina O. Y., Kovalishena O. V., Galova E. A., Plastinina S. S., Lyubavina N. A., Vezikova N. N., Levankova V. I., Ivanova S. Yu., Ermilova A. N., Muradyan R. G., Gostishev R. V., Tikhonova E. P., Kuzmina T. Y., Soloveva I. A., Kraposhina A. Yu., Kolyadich M. I., Kolchinskaya T. P., Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Kazakovtseva M. V., Odegova A. A., Chudinovskikh T. I., Baramzina S. V., Rozanova N. A., Kerimova A. Sh., Krivosheina N. A., Chukhlova S. Y., Levchenko A. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Musaelian Sh. N., Avetisian S. A., Levin M. E., Karpov O. V., Sokhova F. M., Burygina L. A., Sheshina T. V., Tiurin A. A., Dolgikh O. Yu., Kazymova E. V., Konstantinov D. Yu., Chumakova O. A., Kondriakova O. V., Shishkov K. Yu., Fil T. S.,Prokofeva N. A., Konoval M. P., Simonov A. A., Bitieva A. M., Trostianetckaia N. A., Cholponbaeva M. B., Kerimbekova Zh. B., Duyshobayev M. Y., Akunov A. Ch., Kushubakova N. A., Melnikov E. S., Kim E. S., Sherbakov S. Y., Trofimov D. A., Evdokimov D. S., Ayipova D. A., Duvanov I. A., Abdrahmanova A. K., Aimakhanova G. T., Ospanova Sh. O., Dabylova G. M., Tursunova A. T., Kaskaeva D. S., Tulichev A. A., Ashina E. Yu., Kordukova V. A., Barisheva O. Yu., Egorova K. E., Varlamova D. D., Kuprina T. V., Pahomova E. V., Kurchugina N. Yu., Frolova I. A., Mazalov K. V., Subbotin A. K., Kamardina N. A., Zarechnova N. V., Mamutova E. M., Smirnova L. A., Klimova A. V., Shakhgildyan L. D., Tokmin D. S., Tupitsin D. I., Kriukova T. V., Rakov N. A., Polyakov D. S.* International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients

Зайцев Д. Н., Василенко П. В., Говорин А. В., Василенко Е. А., Муха Н. В., Филёв А. П., Брижко А. Н., Петрова Н. Г., Сазонова Е. А.
Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019гг
108
Zaitsev D. N., Vasilenko P. V., Govorin A. V., Vasilenko E. A., Mukha N. V., Filev A. P., Brizhko A. N., Petrova N. G., Sazonova E. A.
2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC)

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ | **OPINION ON A PROBLEM**

Скотников А. С., Алгиян Е. А., Сизова Ж. М.
Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике
115
Skotnikov A. S., Algiyan E. A., Sizova Zh. M.
A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice

ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ | **ORGANIZATION OF CARDIAC CARE**

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Голубева И. С., Лапотников В. А., Шляхто Е. В.
Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела
122
Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Lapotnikov V. A., Shlyakhto E. V.
Improvement of continuing medical education

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ | **EXPERT CONSENSUS**

Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Тарловская Е. И., Аметов А. С., Виноградова Н. Г., Гарганеева А. А., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Козиолова Н. А., Конради А. О., Лебедева А. Ю., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Салухов В. В., Ситникова М. Ю., Терещенко С. Н., Толстов С. Н., Халимов Ю. Ш., Хасанов Н. Р., Чесникова А. И., Гига В., Пакер М.
Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED “Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность”
126
Arutyunov G. P., Arutyunov A. G., Tarlovskaya E. I., Ametov A. S., Vinogradova N. G., Garganeeva A. A., Glezer M. G., Zhirov I. V., Ilyin M. V., Koziolova N. A., Konradi A. O., Lebedeva A. Yu., Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Sitnikova M. Yu., Tereshchenko S. N., Tolstov S. N., Khalimov Yu. S., Khasanov N. R., Chesnikova A. I., Giga V., Packer M.
Resolution of the online meeting of Russian experts on the EMPEROR-REDUCED trial

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ | **CLINICAL OBSERVATION**

Лутохина Ю. А., Благова О. В., Седов В. П., Зайденов В. А., Недоступ А. В.
Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение
131
Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Sedov V. P., Zaydenov V. A., Nedostup A. V.
Combination of chronic myocarditis and progressive coronary artery disease: differential diagnosis and stepwise treatment

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С., Евдокимова Л. С., Хомуло А. Д., Рождественская М. В.
Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда: разбор клинического случая и обсуждение проблемы
137
Boldueva S. A., Evdokimov D. S., Evdokimova L. S., Khomulo A. D., Rozhdestvenskaya M. V.
Differential diagnosis of acute myocardial injury: a case report and discussion

Вайханская Т. Г., Курушко Т. В., Персидских Ю. А., Сивицкая Л. Н.
Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей
143
Vaikhanskaya T. G., Kurushko T. V., Persianskikh Yu. A., Sivitskaya L. N.
Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ | **CLINICAL CASE**

Обрезан А. А., Кучерявенко Ю. М., Маликов К. Н., Долгушев Д. А.
Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, ассоциированный с микст-флорой, осложненный септической пневмонией, на фоне обострения перекрестного синдрома и декомпенсации сахарного диабета
159
Obrezan A. A., Kucheryavenko Yu. M., Malikov K. N., Dolgushev D. A.
Tricuspid valve infective endocarditis with mixed infection, complicated by septic pneumonia, on the background of exacerbation of overlap syndrome and decompensated diabetes

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В.
Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени — 163

Морозова Т. Е., Самохина Е. О.
Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности — 177

Кушнарева Е. А., Моисеева О. М.
Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев — 185

Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И.
Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии — 192

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское кардиологическое общество (РКО)
При участии: Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)
Рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца, 2020 — 201

Российское кардиологическое общество (РКО)
При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)
Рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, 2020 — 251

Российское кардиологическое общество (РКО)
При участии: Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН)
Рекомендации по хронической сердечной недостаточности, 2020 — 311

LITERATURE REVIES

Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Vatsik M. V.
New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction — 163

Morozova T. E., Samokhina E. O.
Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence — 177

Kushnareva E. A., Moiseeva O. M.
Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study — 185

Shabalin V. V., Grinshteyn Yu. I.
Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy — 192

CLINICAL GUIDELINES

Russian Society of Cardiology (RSC)
With the participation: Russian National Society of Atherosclerosis, Atherothrombosis National Society, the Russian Association of Cardiovascular Surgeons
2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease — 201

Russian Society of Cardiology (RSC)
With the participation: Russian Association of Cardiovascular Surgeons
2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction — 251

Russian Society of Cardiology (RSC)
With the participation: National Society of Myocardial Diseases and Heart Failure, Society of Heart Failure Specialists
2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure — 311

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Данный номер Российского кардиологического журнала посвящен некоронарогенным поражениям сердца. За последние годы, в связи с совершенствованием методов диагностики в современной кардиологии, появилось достаточно много новых сведений об этой группе заболеваний, в том числе и дискуссионных.

Несомненно, самой актуальной проблемой современной медицины сегодня является новая коронавирусная инфекция (COVID-19). В патогенезе COVID-19 существенную роль играет поражение микроциркуляторного русла в результате непосредственного повреждения вирусом эндотелия с развитием множественных васкулитов и тромбозов. Наряду с вовлечением легочной ткани, поражение сердечно-сосудистой системы у этих больных занимает одно из ведущих клинических синдромов. В этой связи, представленная работа в данном номере по изучению антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19, является своевременной и полезной для понимания особенностей клинического течения и прогноза при развитии у них миокардитов.

Известны поражения сердечно-сосудистой системы и при вирусных гепатитах. В работе, посвященной кардиогемодинамическим нарушениям при хроническом активном вирусном гепатите, вероятной причиной которых является миокардит, показано эффективное влияние противовирусной терапии на выявленные морфофункциональные расстройства сердца. Как известно, при прогрессировании гепатита и формировании цирроза печени возможно развитие и цирротической кардиомиопатии (КМП).

Из оригинальных исследований, представленных в номере, хотелось бы отметить работу, посвященную перикардитам. Сложность дифференциальной диагностики, отсутствие четких диагностических критериев верификации различных перикардитов, а также рецидивирующее течение и зачастую неэффективность лечения, указывают на несомненную актуальность этой проблемы. Отсутствие в широкой врачебной практике возможности проведения биопсии перикарда и перикардиоскопии с исследованием жидкости, к сожалению, ведут к значительному увеличению количества больных с “идиопатическими” формами заболевания, что не способствует эффективному лечению этой патологии. Авторы представленной статьи на основе собственных исследований предлагают ввести понятие “инфекционно-иммунологический перикардит” и его клинико-лабораторные критерии, а также обосновывают применение в лечении кортикостероидов, в том числе колхицина и цитостиков, в зависимости от варианта заболевания.



В номере также опубликована статья, посвященная сочетанию хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца, как причины выраженной систолической сердечной недостаточности. Представлен сложный этап дифференциальной диагностики и обосновано поэтапное лечение этой тяжелой категории больных.

Современные методы визуализации сердца и определение генетического полиморфизма с большой долей вероятности позволяют сегодня диагностировать основные виды КМП (их классификации, диагностические и прогностические критерии, основные подходы к лечению). Однако этого нельзя сказать о некомпактной кардиомиопатии (НКМП), которую большинство исследователей расценивают как неклассифицируемую КМП, и она может быть, вероятно, как первичной, так и вторичной (при других КМП). В опубликованной в данном номере оригинальной статье, посвященной НКМП, достаточно подробно изложена обзорная информация по этой проблеме, а также данные собственных исследований по изучению генетических и прогностических маркеров НКМП.

Представленный обзор литературных данных посвящен проблеме сердечно-сосудистых осложнений, таких как развитие миокардитов на фоне противоопухолевой терапии моноклональными антителами. Актуальность обусловлена отсутствием информации об истинном распространении этих миокардитов и высоком риске летальных исходов при данном лечении. Представлены литературные данные по новым аспектам антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени, а также обзор по поражению сердца при саркоидозе.

В заключение хочу поблагодарить всех авторов за представленные работы, которые, наряду с научной новизной, несомненно, имеют большое клиническое значение и будут полезны в повседневной работе для практических врачей и дальнейших исследований.

С уважением,
Заслуженный врач России, д.м.н., профессор Анатолий Васильевич Говорин

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Birks, et al. (2020) приводят первичные результаты проспективного мультицентрового нерандомизированного исследования RESTAGE-HF, посвящённого вопросам обратного ремоделирования и восстановления функции миокарда у пациентов с искусственным ЛЖ (ИЛЖ) и повышения частоты его удаления. В исследование были включены 40 пациентов с неишемическим поражением миокарда и тяжёлой хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющие установленный ИЛЖ. Первичная конечная точка — существенное улучшение функции сердца с достижением критериев удаления ИЛЖ в течение 18 месяцев с устойчивой ремиссией ХСН в течение 12 мес. 40% пациентов (16 из 40) достигли первичной конечной точки, при этом у 50% (18 из 36) пациентов, получавших протокол, ИЛЖ был удалён. Всего эксплантация ИЛЖ прошла у 19 пациентов. Выживаемость после удаления ИЛЖ составила 90% через 1 год и 77% через 2 и 3 года.

(По данным: *Circulation, 2020*)

Nidorf, et al. (2020) сообщают о клинических эффектах колхицина при хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Пациентам назначалось по 0,5 мг колхицина или плацебо. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или реваскуляризация. Вторичная конечная точка — сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или ишемический инсульт. Было включено 5522 пациента (2762 получали колхицин и 2760 — плацебо). Первичной конечной точки достигли 187 пациентов (6,8%) в группе колхицина и у 264 пациентов (9,6%) в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57-0,83; P<0,001). Вторичной конечной точки достигли 115 пациентов (4,2%) в группе колхицина и 157 пациентов (5,7%) в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92; P=0,007). Таким образом, колхицин значительно снижал риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической ИБС. При этом частота смерти от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, была выше в группе колхицина, чем в группе плацебо (ОР 1,51; 95% ДИ 0,99-2,31)

(По данным: *NEJM, 2020*)

В исследовании Tam, et al. (2020) установлено, что множественное шунтирование у женщин, которым выполнялось аорто-коронарное шунтирование, ассоциируется с большей выживаемостью и снижением риска крупных кардиоваскулярных событий в большей степени, чем шунтирование одной артерии. После сопоставления показателей было отобрано 2446 пар пациенток. В результате не было обнаружено значимой разницы в 30-дневной смертности (1,6% vs 1,8%, p=0,43) между шунтированием одной и нескольких артерии. При этом множественное шунтирование было ассоциировано с большей выживаемостью (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75-0,98) и меньшим риском крупных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,85, 95% ЛИ 0,76-0,95).

(По данным: *Heart BMJ, 2020*)

В статье Hiat, et al. (2020) на основе данных исследования VOYAGER PAD демонстрируется превосходство ривароксабана в сочетании с аспирином по сравнению с аспирином в снижении риска больших сердечно-сосудистых событий и острой артериальной недостаточности конечностей после реваскуляризации нижних конечностей. За 3 года отношение рисков для первичного исхода при приёме ривароксабана по сравнению с плацебо составило 0,85 (95% ДИ 0,71-1,01). Ривароксабан также привел к выраженному снижению риска острой ишемии конечностей в течение первых 30 дней, ОР 0,45 (95% ДИ 0,14-1,46). При этом по сравнению с аспирином, ривароксабан увеличивал риск больших кровотечений, независимо от приёма клопидогрела.

(По данным: *Circulation, 2020*)

Okumura, et al. (2020) изучили влияние малых доз эдоксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. В исследование были включены 984 пациента старше 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий, 492 из них получали эдоксабан по 15 мг в сут., столько же — плацебо. 681 пациент завершил исследование. Годичный риск инсульта или системной эмболии составлял 2,3% в группе эдоксабана и 6,7% в группе плацебо (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,61; P<0,001), а риск крупного кровотечения составил 3,3% в группе эдоксабана и 1,8% в группе плацебо (ОР 1,87; 95% ДИ 0,90-3,89; P=0,09). В группе эдоксабана было значительно больше случаев желудочно-кишечных кровотечений, чем в группе плацебо. При этом не выявлено значимых различий между группами в смертности от любой причины (9,9% в группе эдоксабана и 10,2% в группе плацебо; ОР 0,97; 95% ДИ 0,69-1,36).

(По данным: *NEJM, 2020*)

Park, et al. (2020) исследовали независимые предикторы исходов при операциях ввиду изолированной трикуспидальной регургитации (ТР). Было отобрано 238 пациентов (средний возраст 59,6 лет; 143 женщины), оперированных по поводу тяжелой ТР. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами являются возраст (p=0,001), уровень гемоглобина (p=0,003), общий билирубин (p=0,040), площадь струи регургитации (p=0,005) и давление в правом предсердии (p=0,022).

(По данным: *Heart BMJ, 2020*)

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3840

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина

Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.

Цель. Изучить клинический спектр группы инфекционно-иммунных перикардитов, возможности их инвазивной и неинвазивной диагностики, а также длительного лечения гидроксихлорохином (в сопоставлении с другими вариантами базисной терапии).

Материал и методы. В исследование включены 44 больных с диагнозом "инфекционно-иммунный перикардит", 28 женщин и 16 мужчин, 49,4±13,3 лет. Исключались больные с транссудатом и специфическими формами перикардита. Проведены определение С-реактивного белка, антикардиальных антител (непрямой иммуноферментный анализ), мультиспиральная компьютерная томография легких (n=23) и сердца (n=16), магнитно-резистентная томография сердца (n=9), сцинтиграфия (n=14), при необходимости — иммуноэлектрофорез, ДНК-диагностика, диаскин-тест. Пункция перикарда/плевры выполнена 3/3 больным, торакоскопическая биопсия перикарда — 1, эндомиокардиальная биопсия — 7. Срок наблюдения составил 14,5 [3; 39,5] мес.

Результаты. Изолированный перикардит диагностирован у 10 больных (22,7%), миоперикардит у 34 (77,3%). У 38 пациентов перикардит был экссудативным: у 24 (63,2%) с малым выпотом (не более 10 мм), у 10 (26,3%) — со средним (11-20 мм), у 4 (10,5%) — с большим (более 20 мм); фибрин выявлен в 18,2%. Экссудативный перикардит расценен как острый у 4, подострый — у 8, хронический — у 26 пациентов. Связь дебюта заболевания с инфекцией выявлена в 56,8%, общевоспалительные изменения в крови — в 59,1% случаев. В 80% пунктат был лимфоцитарным; при эндомиокардиальной биопсии подтвержден диагноз активного/пограничного (5/2) лимфоцитарного миокардита, вируспозитивного у 3. Титры антикардиальных антител оказались повышены в 88,2%. Базисная терапия включала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (34,1%, колхицин (27,3%), гидроксихлорохин (43,2%), метилпреднизолон (56,8%, 16 [16; 21] мг/сут.), азатиоприн (20,5%). Схема подбиралась индивидуально. В большинстве случаев проводилась комбинированная терапия. Результаты лечения оценены у 36 больных: отличный эффект отмечен у 16 (44,4%) больных, стабильный — у 13 (36,1%), отсутствие стойкого эффекта — у 7 (19,4%). Случаев констриктивного перикардита, рецидивов острого, тампонады не было. Летальность 6,8% была связана с поражением миокарда.

Заключение. Предложены критерии диагноза "инфекционно-иммунный перикардит". Повышение титра антикардиальных антител отмечается при всех формах. Назначение стероидов оправданно во многих случаях, в т.ч. в комбинациях с колхицином, цитостатиками, гидроксихлорохином. Монотерапия гидроксихлорохином эффективна при подострых/хронических перикардитах с умеренным выпотом.

Ключевые слова: инфекционно-иммунный перикардит, миокардит, антикардиальные антитела, эндомиокардиальная биопсия, кортикостероиды, гидроксихлорохин.

Отношения и деятельность: нет.

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

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Сорокин Г. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1013-9706, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-5979-1180, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, н.с. НИО кардиологии института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
blagovao@mail.ru

АНФ — антинуклеарный фактор, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.04.2020
Рецензия получена 20.04.2020
Принята к публикации 21.04.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3840. doi:10.15829/1560-4071-2020-3840

Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostics, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine

Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V.

Aim. To study the clinical spectrum of infectious-immune pericarditis, the potential for their invasive and non-invasive diagnosis, as well as long-term treatment with hydroxychloroquine (in comparison with other baseline therapy options).

Material and methods. The study included 44 patients with infectious-immune pericarditis (28 women and 16 men aged 49,4±13,3 years). Patients with transudate and specific types of pericarditis were excluded. Levels of C-reactive protein and anticardiac antibodies were determined Multislice computed tomography of the lung (n=23) and heart (n=16), cardiac magnetic resistance tomography (n=9), scintigraphy (n=14), and if necessary — immunoelectrophoresis, DNA testing, Diaskin-test. Pericardio- and thoracentesis were performed in 3/3 patients,

thoracoscopic pericardial biopsy — 1, endomyocardial biopsy — 7. The follow-up period was 14,5 [3; 39,5] months.

Results. Isolated pericarditis was diagnosed in 10 patients (22,7%), myopericarditis — in 34 (77,3%). In 38 patients, pericarditis was exudative: in 24 (63,2%) with a small effusion (≤10 mm), in 10 (26,3%) — with a moderate (11-20 mm), in 4 (10,5%) — with a large (≥20 mm). Fibrin was detected in 18,2% of patients. Pericardial effusion was assessed as acute in 4, subacute — in 8, chronic — in 26 patients. The connection between the disease onset and infection was found in 56,8% of patents, and inflammatory blood changes — in 59,1%. In 80%, the punctate was lymphocytic; endomyocardial biopsy confirmed active/borderline (5/2) lymphocytic myocarditis (virus-positive — in 3 patients). Anticardiac antibody titers were increased in 88,2%. Baseline therapy included NSAIDs (34,1%), colchicine (27,3%), hydroxychloroquine (43,2%), methylprednisolone (56,8%, 16 [16; 21] mg/day), azathioprine (20,5%). The treatment scheme was selected individually. In most cases, combined therapy was carried out. The results of treatment were assessed in 36 patients: an excellent effect was noted in 16 (44,4%) patients, stable effect — in 13 (36,1%), no stable effect — in 7 (19,4%). There were no cases of constrictive pericarditis, acute relapses, cardiac tamponade. Mortality of 6,8% was associated with myocardial injury.

Conclusion. Criteria for the diagnosis of infectious-immune pericarditis were proposed. An increase in the titer of anticardiac antibodies was noted in all types of the disease. Prescription of corticosteroids is justified in many cases, including in combination with colchicine, cytostatics, hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine monotherapy is effective for subacute/chronic pericarditis with moderate effusion.

Key words: infectious-immune pericarditis, myocarditis, anticardiac antibodies, endomyocardial biopsy, corticosteroids, hydroxychloroquine.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Sorokin G. Yu. ORCID: 0000-0002-1013-9706, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Sarkisova N. D. ORCID: 0000-0002-5979-1180, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 13.04.2020 **Revision Received:** 20.04.2020 **Accepted:** 21.04.2020

For citation: Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V. Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostics, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3840. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3840

Перикардиты представляют собой весьма гетерогенную группу заболеваний, дифференциальная диагностика внутри которой очень непроста и далеко не всегда приводит к определенному результату. Сложности начинаются уже на этапе дифференцировки воспалительного выпота (экссудата) от невоспалительного (транссудата); часть перикардитов протекает без выпота (сухие, констриктивные) и может имитировать инфаркт миокарда, рестриктивную кардиомиопатию, цирроз печени и другие заболевания. Но наиболее сложны поиск этиологии выпотного перикардита и определение оптимальных методов его лечения.

Авторы обновленных в 2015г (после долгого перерыва) рекомендаций Европейского общества кардиологов констатируют, что примерно в половине случаев этиологию перикардита установить не удается [1]. Вместе с тем идеолог предшествующих рекомендаций Maisch B из Марбурга считает этот процент неоправданно высоким и ссылается на собственный уникальный опыт проведения перикардиоскопии и биопсии перикарда, которые позволяют ставить определенный нозологический диагноз и проводить дифференцированное лечение практически в 100% случаев [2]. При этом сопоставление нозологического спектра перикардитов, по данным европейских экспертов и группы B. Maisch — A. Ristic, показывает, что доли установленных этиологических факторов очень близки (бактерии, опухоли и пр.), в то время как 50% европейских “идиопатических” форм у Maisch B, et al. соответствуют 12% вирусных и 35% так называемых аутореактивных (лимфоцитарных) перикардитов [3].

Очевидно, что в обоих случаях речь идет об одной и той же, самой многочисленной группе перикардитов — но при отсутствии не только биопсии перикарда и перикардиоскопии, но зачастую и возможности провести перикардиоцентез с исследованием жидкости случаи вирусного и лимфоцитарного перикардитов остаются недиагностированными и попадают в раздел “идиопатических”. Нам представляется оправданным, по аналогии с миокардитами, называть эту группу перикардитов инфекционно-иммунными, поскольку даже в случае отсутствия вирусного генома в перикарде можно с большой вероятностью предполагать пусковую роль инфекции в развитии аутореактивного (лимфоцитарного) перикардита, хотя, несомненно, имеются различные варианты и внутри этой группы.

Вместе с тем неинвазивные критерии диагностики таких перикардитов изучались мало, назначение терапии при “идиопатических” формах базируется лишь на характере течения заболевания. Так, показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицина считается сегодня острый перикардит с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), причем эффективность колхицина доказана в единичных исследованиях только в отношении предотвращения рецидивов острого перикардита [1, 4]. В то же время эффективность лечения хронических форм “идиопатического” перикардита остается неизученной, никаких определенных рекомендаций относительно объема и длительности противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии для этих случаев не дается. По аналогии с относительно мягкими формами миокардита в качестве возможного пути лечения перикардитов может рассматриваться назначение аминохинолинов, однако в ответ на вопрос об использовании гидроксихлорохина европейские эксперты лишь ссылаются на отсутствие данных.

Потому актуальным представляется проведение специального исследования группы инфекционно-иммунных перикардитов, результаты которого представлены в настоящей работе.

Цель: изучить клинический спектр группы инфекционно-иммунных перикардитов, возможности их инвазивной и неинвазивной диагностики, а также длительного лечения гидроксихлорохином (в сопоставлении с другими вариантами базисной терапии).

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В исследование включены 44 больных с диагнозом "инфекционно-иммунный перикардит" от 20 до 69 лет (средний возраст 49,4±13,3 лет), 28 женщин и 16 мужчин (53,2±10,3 и 42,9±15,4 лет, соответственно, $p<0,05$). Критериями включения были наличие выпота в полости перикарда воспалительного характера или диагностических критериев сухого перикардита, а также дополнительные специально разработанные критерии инфекционно-иммунного перикардита (см. раздел "Результаты") при любой давности заболевания. Исключались больные с постперикардиотомным синдромом, гнойным, туберкулезным, посттравматическим перикардитом, перикардитом в рамках онкологических заболеваний (в т.ч. после лучевой и химиотерапии), системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, амилоидоза, саркоидоза. Критериями невключения были застойный характер выпота в перикарде и выпот вследствие гипотиреоза (т.е. с гидроперикардом).

Методы обследования. Всем больным проведены рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стандартные анализы крови, определение уровней СРБ, фибриногена. Дополнительная диагностика включала определение генома кардиотропных вирусов (герпетической группы, парвовируса B19) в крови, уровня антикардиальных антител методом непрямого иммуноферментного анализа, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких (n=23) и сердца (n=16), магнитно-резонансную томографию сердца (n=9), сцинтиграфию миокарда (n=14), коронарографию (n=4). С целью исключения специфических форм перикардитов проводились определение в крови антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), комплемента, при необходимости — антител к циклическому цитруллинированному пептиду, цитоплазме нейтрофилов, кардиолипинам, ENA-профиля, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи с определением свободных легких цепей иммуноглобулинов методом иммунофиксации, ДНК-диагностика в гене средиземноморской лихорадки *MEFV*, диаскин-тест и консультация фтизиатра, развернутый онкопоиск.

Диагностическая пункция перикарда стандартным доступом проведена кардиохирургом 3 больным, плевральная пункция — 3 больным. В одном случае выполнена торакоскопическая биопсия перикарда, в 7 — эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка. Проводились окраска гематоксилином-эозином по Ван Гизону, ПЦР-диагностика вирусной инфекции (вирусы герпетической группы, парвовирус B19, аденовирусы). Троим больным проведена также биопсия подкожного жира с окраской на амилоид (результат отрицательный).

Лечение и наблюдение. Базисная терапия перикардита будет охарактеризована в разделе "Результаты". Терапия сердечной недостаточности и аритмий проводилась в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями. Динамика состояния (симптомы, лабораторные показатели, объем перикардиального выпота) отслежена у 36 больных. В качестве конечных точек рассматривались сохранение и рецидив выпота в перикарде, развитие констрикции и потребность в выполнении хирургического вмешательства на перикарде, а также общая летальность. Средний срок наблюдения составил 14,5 [3; 39,5] мес. (максимально до 10 лет).

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом университета.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как M±δ (среднее±одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных (табл. 1). Диагноз сухого перикардита (во всех случаях — острого или подострого) поставлен 6 пациентам, в остальных случаях диагностирован экссудативный перикардит, почти в 2/3 случаев выпот оценен как малый (максимальная сепарация листков перикарда по данным ЭхоКГ не превышала 10 мм), в 1/4 — как средний (от 11 до 20 мм) и лишь у 1/10 как большой (сепарация >20 мм). Дополнительной особенностью было относительно нечастое выявление при ЭхоКГ нитей фибрина в перикардиальном выпоте. Более чем в 2/3 случаев перикардит был хроническим. Общевоспалительные изменения в крови (в т.ч. повышение уровней СРБ, фибриногена, скорости оседания эритроцитов) выявлены почти у 60% больных, однако лейкоцитоз — лишь у 6 пациентов; лейкопении не было ни у кого. При этом нередко (в 20,5%) выявлялся относительный лимфоцитоз периферической крови.

Таблица 1

Клиническая характеристика и объем базисной терапии у больных с различными формами инфекционно-иммунных перикардитов

Клинический признак	Все больные	Изолированный перикардит	Миопери-/перимиокардит
n	44	10	34
Возраст	49,4±13,3 лет	54,1±14,7 лет	47,9±12,7 лет
Женщины/мужчины	28/16	5/5	23/11
Острый/подострый/хронический	4/12/28	2/3/5	2/9/23
Сухой/экссудативный	6/38	2/8	4/30
Малый/средний/большой выпот	24/10/4	3/3/2	21/7/2
Средний объем выпота	200 [150; 450] мл	375 [200; 875] мл	200 [150; 450] мл
Связь дебюта с инфекцией	25 (56,8%)	5 (50%)	20 (58,8%)
Лихорадка в дебюте	14 (31,8%)	6 (60%)	8 (23,5%)
Поты	4 (9,1%)	3 (30%)	1 (2,9%)
Кашель	11 (25,0%)	4 (40%)	7 (20,6%)
Боль в области сердца	21 (47,7%)	5 (50%)	16 (47,1%)
ХСН	21 (47,7%)	7 (70%)	14 (41,2%)
ЖЭ/неустойчивая ЖТ	18/5 (40,9/11,4%)	2/1 (20/10%)	16/4 (47,1/11,8%)
НЖЭ/СВТ	14/9 (31,8/20,5%)	2/2 (20/20%)	12/7 (35,3/20,6%)
МА/ТП	10/6 (22,7/13,6%)	2/1 (20/10%)	8/5 (23,5/14,7%)
Общевоспалительные изменения	26 (59,1%)	10 (100%)	18 (52,9%)
Системные иммунные проявления	10 (22,7%)	4 (40%)	6 (17,6%)

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖТ — желудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, МА — мерцательная аритмия, ТП — трепетание предсердий.

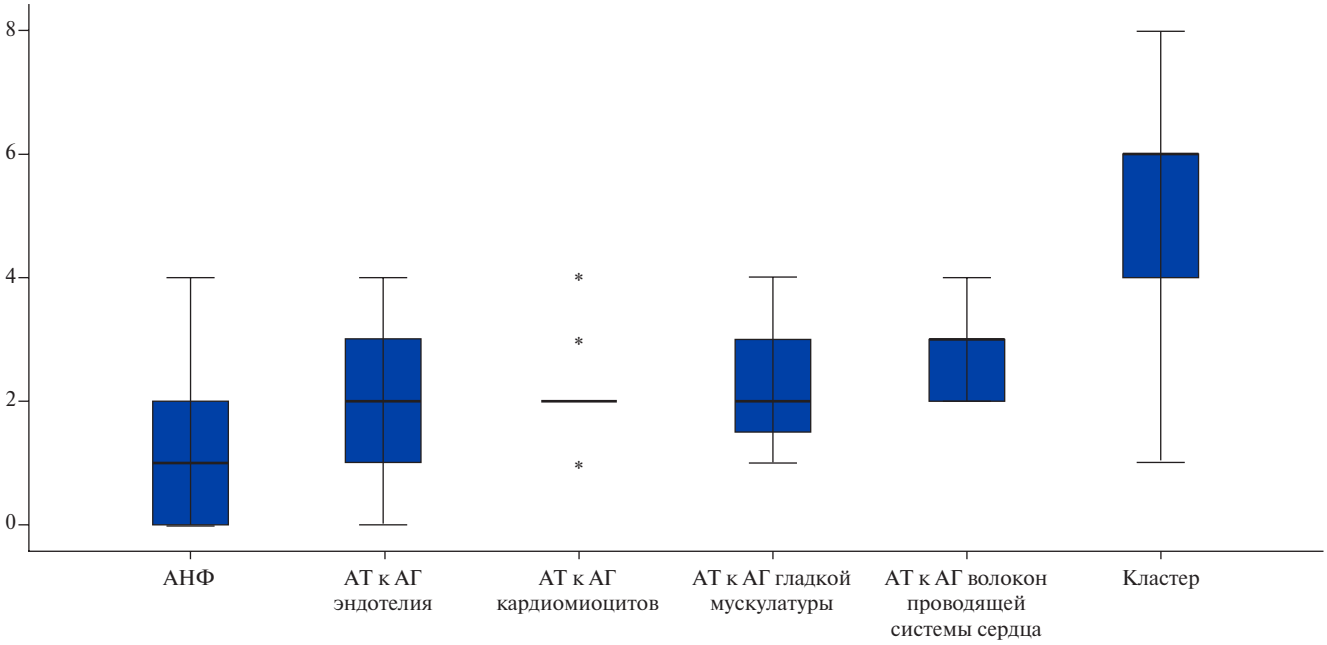


Рис. 1. Уровни антител к различным антигенам сердца у больных с инфекционно-иммунными перикардитами.
Примечание: по оси ординат отложен уровень повышения титра (в разах по отношению к норме).
Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АТ — антитела, АГ — антигены.

Острота развития симптомов и четкая их связь с перенесенной инфекцией (как правило, респираторной, от банальной "ОРЗ" до пневмонии) отмечена более чем у половины больных (n=25), у 14 пациентов такой связи точно не было, еще у 5 можно ее предполагать. Невозможно выделить острый дебют заболевания и точно определить время появления перикардиального выпота у 13 больных (29,5%) — во многих из этих случаев выпот выявлялся при ЭхоКГ, выполнявшейся по разным поводам, как правило, без подозрения на экссудативный перикардит. Лихорадка присутствовала в дебюте заболевания (и чаще всего была проявлением респираторной инфекции) почти у 1/3 больных, у 11 из них температура тела достигала

38° С, поты и кашель встречались редко. Из кардиальных симптомов наиболее частым была боль в области сердца.

Помимо связи дебюта заболевания с перенесенной респираторной инфекцией, на инфекционно-иммунную природу перикардита указывали:

1. Одновременное наличие системных иммунных проявлений и болезней, которые не укладывались в картину "больших" иммунных заболеваний, у 10 (22,7%) больных; к ним относились обнаружение в крови повышенных титров АНФ, РФ, эозинофилия крови и повышение уровня эозинофильного катионного протеина, артрит/артралгии, миастения, псориаз, бронхиальная астма. Признаки полисерозита (с вовлечением плевры) имелись у 3 больных.

2. Высокие титры антикардиальных антител, которые выявлены у 88,2% обследованных больных (рис. 1). При этом следует отметить содружественное повышение титров антител к антигенам не только эндотелия и волокон проводящей системы, но и собственно кардиомиоцитов (до 1:160-1:320 у 8 больных при норме до 1:40), а также выявление специфического АНФ (антител к антигенам ядер кардиомиоцитов), который в норме отсутствует, у 57,1% больных, в т.ч. в титре 1:160-1:320 — у 6 пациентов. Различные комбинации повышенных титров для удобства анализа были разделены по кластерам — от 1 (абсолютная норма) до 8 (повышение титра АНФ и хотя бы одного из прочих видов антител до 1:160-1:320), средний кластер также оказался высоким (шестой, ему соответствует выявление АНФ в титре 1:40-1:80 в сочетании с любым повышением титров прочих антикардиальных антител). Нормальные титры антител были зафиксированы у больных с различной длительностью симптомов (от 2 мес. до 9 лет).

3. Клинические признаки одновременного вовлечения в воспалительный процесс миокарда, которые могли быть представлены нарушениями ритма, симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также бессимптомными или малосимптомными изменениями на ЭКГ и по данным визуализирующих исследований. В частности, ХСН диагностирована у 21 больного (47,7%) в отсутствие корреляции с объемом выпота, в т.ч. I стадии у 6 пациентов, IIА стадии у 16, IIБ стадии у 7, 1 функционального класса (ФК) у 6 пациентов, 2 ФК у 14, 3 ФК у 9 больных. У больных с ХСН IIБ стадии выпот в перикарде не коррелировал с выпотом в плевральных и брюшной полостях, не отвечал на мочегонную терапию и не мог расцениваться как проявление ХСН.

По данным ЭхоКГ средний конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) составил 5,0 [4,6; 5,9] см, конечно-диастолический объем ЛЖ — 98 [76; 124] мл, конечно-систолический объем ЛЖ — 41 [28,5; 70,5] мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 55 [41; 63]%, диаметр левого предсердия — 4,2±0,9 см, объем — 55,5 [37,75; 85,5] мл, объем правого предсердия — 47,3±18,6 мл, размер правого желудочка — 2,6±0,7 см, систолическое давление в легочной артерии — 25 [20; 38] мм рт.ст. При этом у 14 пациентов отмечена дилатация ЛЖ, у 4 — снижение его ФВ (в диапазоне 45-54%), еще у 13 больных ФВ составила <45%. Легочная гипертензия выявлена у 11 больных. Признаков тампонады не было выявлено ни в одном случае, у двух пациентов имелось утолщение листков перикарда без четких критериев констрикции.

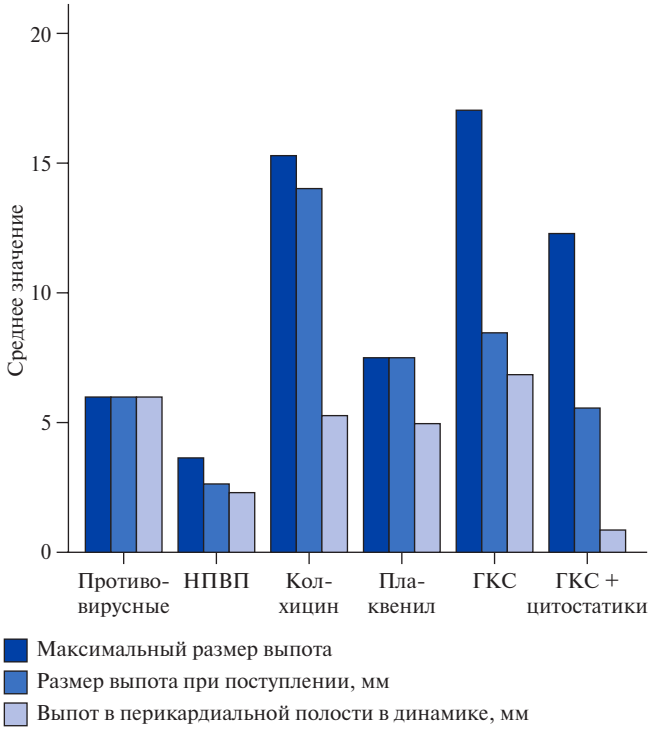


Рис. 2. Динамика объема выпота в перикарде (по максимальной сепарации листков) в зависимости от вида стартовой терапии.
Сокращения: ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Нарушения ритма и проводимости сердца были представлены главным образом желудочковой экстрасистолией и неустойчивой желудочковой тахикардией, наджелудочковой экстрасистолией и мерцательной аритмией, а также трепетанием предсердий, неустойчивой наджелудочковой тахикардией (табл. 1), атриовентрикулярной блокадой I степени (n=5, 11,4%); по одному пациенту имели полную блокаду левой и правой ножек пучка Гиса, синдром слабости синусового узла. Наиболее характерными изменениями на ЭКГ были уплощенный или отрицательный зубец Т (n=16, 36,4%), преходящие депрессия или подъем сегмента ST (n=9, 20,5%), а также признаки гипертрофии ЛЖ (n=8, 18,2%) и снижение вольтажа комплекса QRS (n=5, 11,4%).

Из результатов дополнительных визуализирующих исследований, которые учитывались при постановке диагноза, следует отметить диффузное нерав-

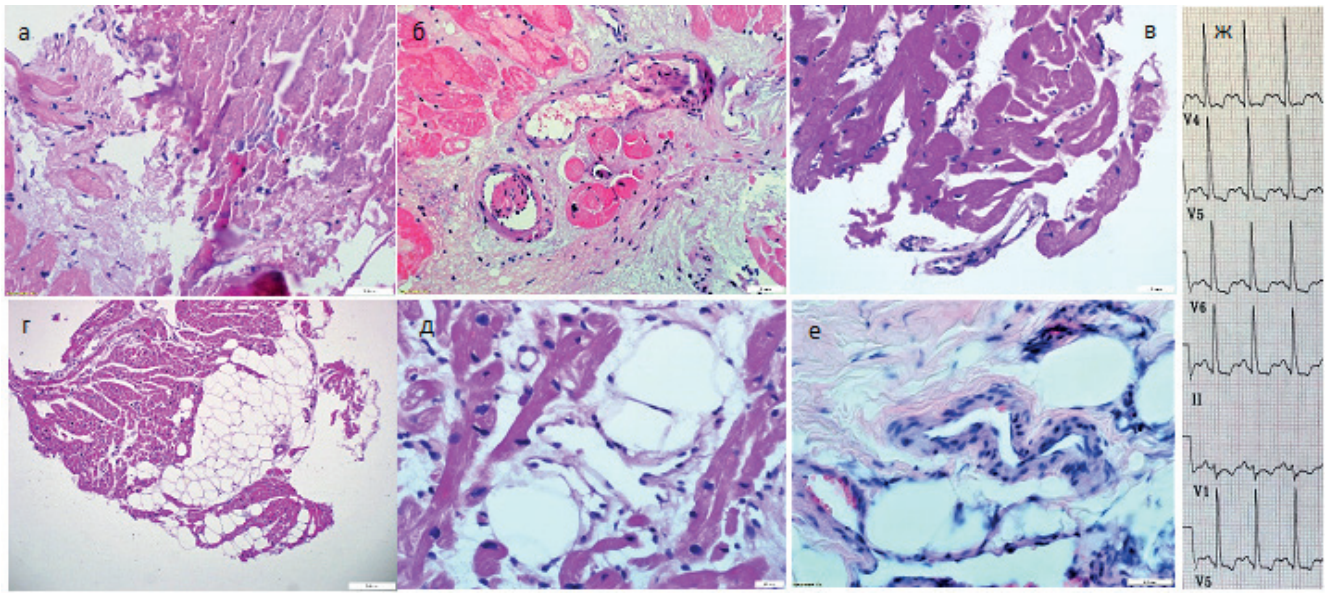


Рис. 3. Результаты биопсии миокарда и перикарда у больных с инфекционно-иммунным миоперикардитом (в сопоставлении с ЭКГ).
Примечание: а-д — биоптаты миокарда правого желудочка, **е** — биоптат перикарда, **а**, **г** — малое увеличение (масштаб 100 мкм), **б**, **в**, **д**, **е** — большое увеличение (масштаб 10-20 мкм); окраска гематоксилином эозином; дистрофия и некроз кардиомиоцитов (**а**, **б**), межуточная (**а**, **г**, **д**) и периваскулярная (**б**, **в**) лимфогистиоцитарная инфильтрация, жировое замещение миокарда у больной с аритмогенной дисплазией правого желудочка (**г**, **д**), лейкокластический васкулит (**е**); **ж** — ЭКГ во время тредмил-теста, скорость записи 25 мм/с (микроваскулярная ишемия у больного с васкулитом).

номерное нарушение перфузии миокарда по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc у 6 больных (42,9% исследований), а также его сочетание с очаговыми нарушениями перфузии еще у двоих (14,3%); интрамиокардиальное, субэпикардиальное отсроченное накопление и их сочетание в 44,4% случаев магнитно-резистентной томографии, признаки активного накопления контрастного препарата перикардом у одного больного; интрамуральное, субэпикардиальное и трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ (43,8%). Со стороны легких различные варианты фиброза выявлены при МСКТ в 55% случаев, внутригрудная лимфаденопатия — лишь у 3 больных. Изменения собственно листков перикарда были минимальны (по одному случаю кальциноза и утолщения).

4. Результаты морфологического и вирусологического исследований миокарда, которые были получены с помощью ЭМБ у 7 больных с клиническим подозрением на миокардит и полностью подтвердили этот диагноз (рис. 2): в 5 случаях выявлен активный (согласно далласским критериям) лимфоцитарный миокардит, в 2 — пограничный. Вирусный геном в миокарде обнаружен у 3 больных (у 2 — парвовирус B19, у 1 — вирус Эпштейна-Барр), вирус Эпштейна-Барр в крови — еще у 7. Общность патогенеза перикардита у вирус-позитивных и вирус-негативных пациентов доказывали повышение титров антикардиальных антител и одновременное наличие признаков миокардита независимо от наличия вирусов.

5. Результаты цитологического исследования перикардиального/плеврального выпотов, которое было выполнено пациентам с достаточным объемом жидкости и, помимо подтверждения воспалительной природы выпота (во всех случаях выявлен экссудат), показало значительное (от 80 до 97%) преобладание лимфоцитов в клеточном составе в 80% исследований. Вирусный геном при исследовании пунктатов не был выявлен ни разу. В связи с малым количеством исследований уровень антикардиальных антител в перикардиальном выпоте не анализируется.

6. Результаты биопсии перикарда, которая была выполнена в единственном случае и показала картину активного лейкокластического васкулита (рис. 3).

Клинические формы инфекционно-иммунных перикардитов. С точки зрения анализа течения и возможных механизмов развития перикардита представляет интерес выделение двух основных клинических форм, которые наблюдались у больных данной группы.

1. Изолированный инфекционно-иммунный перикардит. Эта форма диагностирована у меньшей части больных (n=10, 22,7%), но больше всего соответствовала представлениям о болезни. Ее отличали острота развития (в 70%), выраженные общевоспалительные проявления у всех больных, а также значительный объем перикардиального выпота (в среднем 375 [200; 875] мл, до 1000 мл, за исключением двух случаев сухого острого перикардита), наличие фибрина и резистентность к лечению (что у половины больных потребовало назначения кортикостероидов, см. далее). Однако после подавления активности болезни рецидивы не были отмечены ни разу. Лихорадка в дебюте заболевания либо в последующем была отмечена у 6 пациентов, температура у них пре-

Таблица 2

Объем базисной и кардиотропной терапии инфекционно-иммунных перикардитов

Клинический признак	Все больные	Изолированный перикардит	Миопери-/перимиокардит
n	44	10	34
Антибактериальная терапия	12 (27,3%)	6 (60%)	6 (17,6%)
Противовирусная терапия	11 (25,0%)	-	11 (32,4%)
НПВП	15 (34,1%)	6 (60%)	9 (20,5%)
Колхицин	12 (27,3%)	7 (70%)	5 (14,7%)
Гидроксихлорохин	19 (43,2%)	3 (30%)	16 (47,1%)
Кортикостероиды	25 (56,8%)	5 (50%)	20 (58,8%)
Средняя доза метилпреднизолона	16 [16; 21] мг/сут.	16 [14; 20] мг/сут.	16 [16; 22] мг/сут.
Азатиоприн	9 (20,5%)	-	9 (26,5%)
Микофенолата мофетил	1 (2,3%)	-	1 (2,9%)
β-адреноблокаторы	31 (70,5%)	9 (90%)	22 (64,7%)
Ингибиторы АПФ	23 (52,3%)	6 (60%)	17 (50,0%)
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	17 (38,6%)	2 (20%)	15 (44,1%)

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

вышала 38° С, сопровождалась потами у половины больных. В 40% случаев имелись те или иные системные иммунные проявления, в т.ч. полисерозит у троих. Пункция перикарда/плевры (1/2) выявляла не только лимфоцитарный, но и нейтрофильный характер выпота (при отсутствии роста микрофлоры и данных за септический процесс).

Несмотря на отсутствие очевидных признаков поражения миокарда, нормальный спектр антикардиальных антител отмечен лишь у одного больного, в остальных случаях выявлено их повышение (в т.ч. АНФ у 3 пациентов). Вирусный геном в крови не выявлялся ни разу. В качестве примера можно привести больного 64 лет (рис. 4), армянина, с острым дебютом заболевания (лихорадка >39° С), сепарацией листков перикарда до 36 мм, нейтрофильным лейкоцитозом до 22 тыс., гиперфибриногенемией, СРБ 168 мг/л, РФ 32 МЕ/мл, повышением титров специфического АНФ, антител к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы сердца до 1:160, IgM к кардиолипину до 26,6 МЕ/мл. При пункции перикарда удалено 1,6 л серозной жидкости (80% нейтрофилы, 20% лимфоциты). При иммуноэлектрофорезе белков — воспалительная диспротеинемия. Патогенной мутации в 10 экзоне гена *MEFV* не выявлено. Лечебный эффект достигнут только назначением кортикостероидов с колхицином.

2. Перикардит с одновременным вовлечением в воспалительный процесс миокарда (перимио-/миоперикардит). Данная форма диагностирована у 34 (77,3%) больных: у 10 из них (29,4%) преобладали признаки миокардита, у 17 (50%) — перикардита, у 7 (20,6%) мио- и перикардит протекали с одинаковой степенью выраженности. У значительной части пациентов симптоматика определялась миокардитом, который проявлялся не только ХСН со снижением ФВ (44,1% больных), аритмиями, но и микроваскулярной ишемией, инфарктоподобной клиникой, рисунок 3. Как отмечено ранее, в 7 случаях диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ. Вируспозитивными по миокарду/крови были 3/7 больных.

Особенностями перикардита, который протекал как экссудативный у 30 (88,2%) больных, в 2 случаях расценен как острый, в 9 как подострый и в 23 (67,6% группы) как хронический, были преимущественно небольшой объем выпота (в среднем 200 [140; 450] мл), наличие общевоспалительных изменений в крови лишь у 52,9% больных, системных иммунных проявлений — у 17,6%, лихорадки в дебюте — у 23,5%, отсутствие фибрина по данным ЭхоКГ в 86,7% случаев выпотного перикардита (табл. 1). В целом можно говорить о том, что он протекал менее ярко, чем изолированный инфекционно-иммунный перикардит.

Как об особой форме следует, вероятно, говорить о развитии инфекционно-иммунного перимиокардита у больных с первичными (генетически детерминированными) кардиомиопатиями. Так, у одного пациента перимиокардит (с отчетливым преобладанием перикардита) развился на фоне тяжелой обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, у второго — миоперикардит на фоне некомпактной кардиомиопатии и у третьей — на фоне саркомерной кардиомиопатии (мутация в гене *MyBPC3*). Еще у двоих больных миоперикардит присоединился к аритмогенной дисплазии правого желудочка (рис. 3). Двое из пятерых пациентов были вируспозитивны по миокарду, что может свидетельствовать о тропности вируса к генетически неполноценному миокарду и его пусковой роли в развитии перикардита.

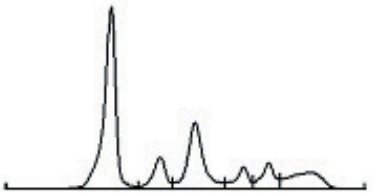
Базисная терапия инфекционно-иммунных перикардитов, ее непосредственные результаты и отдаленные исходы. Объем базисной терапии представлен в таблице 2.

Антибактериальная терапия проводилась главным образом по поводу респираторных инфекций, раз-



Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	43.5---	55.8 66.1
Глобулины:		
альфа 1	8.5+++	2.9 4.9
альфа 2	22.4+++	7.1 11.8
бета	13.6	7.9 13.7
гамма	12.	11.1 18.8



IgG	133	95-235	МЕ/мл
IgA	205	55 - 250	МЕ/мл
IgM	86	60-405	МЕ/мл
κ/λ	1.3	1.1-2.9	
криоглобулины	нет	нет	
СРБ	168	< 6.0	мг/л
κ- СЛЦ	18.8	3,3 - 19,4	мг/л
λ- СЛЦ	37.1	5,7 - 26,3	мг/л
κ/λ -СЛЦ	0.51	0,26 - 1,65	

Рис. 4. Результаты обследования больного с изолированным инфекционно-иммунным перикардитом.
Примечание: верхний ряд: слева — эхокардиограмма через месяц после пункции перикарда (сохраняется сепарация листков до 1 см), справа — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (уплощение зубца Т, снижение амплитуды зубца R в отведениях II, III, aVF).

вившихся в дебюте перикардита либо на фоне его лечения, существенно чаще — при изолированном перикардите с ярким началом и общевоспалительными изменениями. Противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) назначались лишь вирус-позитивным больным с миоперикардитом. Относительно невысокий процент использования НПВП (преимущественно ибупрофен 1200-1600 мг/сут. на 1-2 мес.) обусловлен небольшой долей острых форм перикардитов. Колхицин назначался преимущественно при остром/подостром изолированном перикардите (как противорецидивный препарат), в то время как при наличии миокардита предпочтение отдавалось более традиционным для него схемам ИСТ.

Стероиды составили основу лечения примерно в половине случаев как изолированного перикардита, так и миоперикардита, средняя доза их была невысока и соответствовала скорее стандартам лечения перикардита, чем миокардита. При сочетанных формах к лечению добавлялся цитостатик (преимущественно азатиоприн в дозе 100-150 мг/сут., в единственном случае микофенолата мофетил 2 г/сут.). Комбинация стероидов с колихицином назначена 6 больным, с гидроксихлорохином — еще 7, в 12 случаях проводилась монотерапия гидроксихлорохином 200 мг/сут. Выбор базисной терапии был индивидуальным и зависел от клинической формы перикардита (изолированный/миопери-), его остроты, объема выпота, предшествующего опыта лечения, наличия противопоказаний к назначению тех или иных препаратов либо их непереносимости (например, диарея при назначении колхицина).

Эффективность лечения перикардита контролировалась в первую очередь по динамике объема перикардиального выпота (при наличии исходных общевоспалительных изменений в крови — по их выраженности); у пациентов с одновременным наличием миокардита целями лечения были также купирование симптомов ХСН и аритмий, восстановление сократимости миокарда (прирост ФВ), уменьшение степени других структурно-функциональных нарушений. Кроме того, отслеживалась степень снижения титров антикардиальных антител в крови.

Динамика перикардиального выпота в зависимости от вида стартовой терапии представлена на рисунке 2. Монотерапия противовирусными препаратами применена у единичных пациентов и отчетливого эффекта в отношении выпота не давала. При исходно небольших по объему выпотах (сепарация листков до 1 см), которые отличались хроническим течением и не были склонны к спонтанному исчезновению, отчетливый положительный эффект оказывал гидроксихлорохин (плаквенил). В то же время выпоты >1 см нередко требовали более агрессивной терапии — не столько колхицина (в качестве монотерапии применен у единичных больных), сколько кортикостероидов. У значительной части больных они применялись в комбинации с цитостатиками, что было обусловлено наличием клинически значимого мио-

кардита — именно эта комбинация навала наиболее выраженный эффект в отношении выпота.

В целом дифференцированный подбор со сменой базисных препаратов позволил достичь хорошего контроля перикардита у большинства больных. Все случаи сухого перикардита завершились полным разрешением симптомов без формирования выпота. При оценке результатов лечения у 36 больных отличный эффект (исчезновение выпота, отсутствие рецидивов и констрикции) отмечен у 16 (44,4%), стабильный эффект (сохранение небольшого количества жидкости в перикарде, отсутствие застойной ХСН) — у 13 (36,1%), отсутствие стойкого эффекта (сохранение выпота в прежнем объеме, колебания или нарастание его объема, ХСН) — у 7 (19,4%). Одному пациенту одновременно с торакоскопической биопсией выполнена частичная резекция перикарда с полным прекращением экссудации. Случаев констриктивного перикардита, а также рецидивов острого отмечено не было. Частота различных типов ответа на лечение в целом и в зависимости от клинического варианта представлена на рисунке 5.

Летальный исход за время наблюдения развился у 3 больных и во всех случаях был обусловлен поражением миокарда с тяжелой ХСН и ее осложнениями: два пациента с гипертрофической кардиомиопатией погибли в раннем послеоперационном периоде (расширенная миэктомия с протезированием митрального клапана; трансплантация сердца) от полиорганной недостаточности; у третьего непосредственной причиной смерти стал инсульт.

Критерии инфекционно-иммунного перикардита. В завершение проведенного нами анализа сформулированы критерии, которые позволяют ставить диагноз инфекционно-иммунного перикардита преимущественно неинвазивными методами и назначать патогенетически обоснованную терапию:

1. Отсутствие данных о наличии опухолей, туберкулеза, саркоидоза, амилоидоза, системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов.
2. Отсутствие в анамнезе лучевой и химиотерапии, любых вмешательств на сердце давностью менее полугода.
3. Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией (ОРВИ, бронхит, пневмония, ангина и пр.).
4. Одновременное развитие миокардита (в т.ч. подтвержденное с помощью ЭМБ).
5. Повышенные в 3-4 раза титры антикардиальных антител в крови (и, возможно, перикардиальной жидкости).
6. Преимущественно лимфоцитарный характер выпота в перикарде/плевральных полостях.
7. Наличие вирусного генома в перикардиальной/плевральной жидкости/миокарде.
8. Малый (до 1 см) или средний (1-2 см) объем выпота в перикарде.

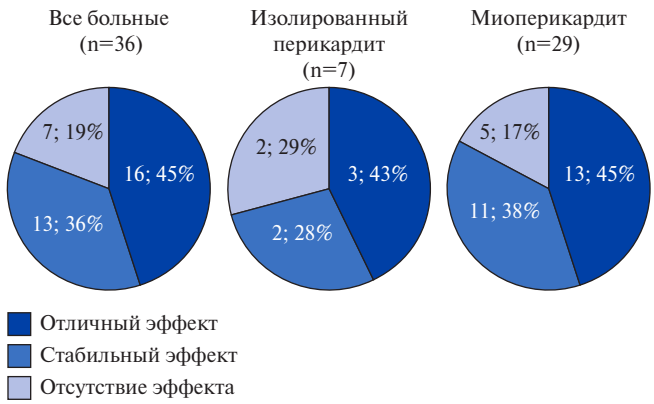


Рис. 5. Результаты лечения инфекционно-иммунных перикардитов.

9. Доброкачественное течение (без развития тампонады и констрикции).
10. Положительный эффект терапии НПВП/колхицином/гидроксихлорохином/кортикостероидами в течение первых 3-6 мес. лечения.

Обсуждение

Одной из главных задач настоящего исследования было уйти от понятия “идиопатического” перикардита, частота которого неоправданно завышена. По мнению ведущих экспертов в этой области, итальянцев Brucato A и Imazio M, до 50-80% пациентов с острым перикардитом остаются без определенного диагноза [5]. Как справедливо замечают эти авторы в своей недавней публикации “Рецидивирующий перикардит: все еще идиопатический?”, лишь отсутствие информации лежит в основе подобного положения вещей. Однако первой причиной неоправданно высокой доли “идиопатических” форм является все-таки гиподиагностика туберкулеза, системных заболеваний, опухолей и прочих известных причин заболевания. Перикардиты неудобны для кардиологов, нелюбимы ими и нередко требуют весьма специфического обследования, для которого не всегда есть необходимые условия.

Наш опыт показывает, что настойчивая диагностика, в т.ч. с применением повторных пункций перикарда и инвазивной биопсии, необходима во всех случаях неясных перикардитов и дает результаты [6, 7]. Интересно и вполне закономерно, что одна из немногих (если не единственная) работа по изучению диагностической значимости перикардиоскопии и торакоскопической биопсии перикарда в России вышла из стен фтизиатрического учреждения, где применение методики позволило поставить диагноз туберкулезного перикардита у 44,4% больных [8]. В настоящее исследование были включены лишь те больные, которым уже проведено необходимое дообследование, направленное на исключение всего спектра известных причин перикардитов, и ни одной из

этих причин найдено не было. То есть формально они подпадали под разряд идиопатических. Тем не менее, спектр описанных в разделе "Результаты" признаков позволил нам остановиться на диагнозе "инфекционно-иммунный перикардит".

Насколько нам известно, этот термин ранее не применялся в отношении перикардитов, однако ничего принципиально нового в нем нет. В монографии Гогина Е. Е. "Перикардиты" 1979г (одной из очень немногих по проблеме) используются понятия "инфекционно-аллергические перикардиты", "острый доброкачественный, или идиопатический, перикардит", "аллергические перикардиты" [9]. Автором обсуждаются прежде всего вирусная и аллергическая природа острого доброкачественного перикардита; в качестве объединяющих признаков этой формы фигурируют отсутствие микробного возбудителя, благоприятный исход и склонность к рецидивам; подчеркивается, что "этиологию значительного числа хронических перикардитов не удается установить даже после операции или вскрытия". Однако термин "идиопатический" должен "пониматься лишь как синоним перикардита невыясненной этиологии".

На современном этапе две ведущих группы европейских исследователей предлагают сходные, на наш взгляд, термины и рассматривают "идиопатические" перикардиты в аналогичном ключе. Первая группа авторов (Maisch B и Ristic A, et al.) опирается на собственный уникальный опыт морфологической и молекулярной диагностики, что позволяет им, во-первых, выделять группу вирусных перикардитов и, во-вторых, ставить диагноз аутореактивного (лимфоцитарного) вируснегативного перикардита [3]. Аутоиммунная природа последнего подтверждается авторами с помощью обнаружения не только CD45-позитивных лимфоцитов в перикарде, но и антикардиальных антител одновременно в крови и перикардиальной жидкости, с фиксацией их в самом перикарде в составе иммунных комплексов.

Вторая группа авторов (Brucato A и Imazio M, et al.), не отрицая роли вирусов в генезе "идиопатического" перикардита и предлагая даже использовать термин "предполагаемый (presumed) вирусный перикардит", развивает исключительно интересную концепцию "идиопатического" перикардита как аутовоспалительного заболевания, обусловленного особенностями воспалительного ответа врожденной иммунной системы [5]. Типичным для аутовоспаления считают рецидивирующий характер, развитие первых атак в детском возрасте, острый воспалительный ответ с высоким уровнем СРБ и последующим регрессом симптоматики [10]. Ключевым медиатором этого ответа является интерлейкин-1, и эффективность анакинры у некоторых больных с резистентным перикардитом, несомненно, подтверждает роль аутовоспаления [11], как и доказанный противорецидивный эффект колхицина, модулирующего врожденный иммунный ответ [4]. Эту концепцию поддерживают и отечественные авторы [12].

Наши данные показывают, что справедливы обе концепции (которые сами авторы отнюдь не противопоставляют друг другу). Несомненно, изолированный перикардит с предполагаемой аутовоспалительной природой является наиболее ярким представителем данной группы перикардитов. В приведенном нами клиническом примере отнюдь не случайно исключалась периодическая болезнь — один из классических примеров аутовоспалительных заболеваний. Однако далеко не все случаи инфекционно-иммунного перикардита укладываются в эту концепцию. Представляется, что наличие сопутствующего миокардита является весьма четким индикатором более простого, "банального", нередко хронического аутоиммунного процесса, в запуске которого ключевую роль играют, по-видимому, вирусы. Потому предложенный Maisch B алгоритм верификации миоперикардитов с малым выпотом с помощью ЭМБ [3] выглядит очень привлекательным, в чем мы убедились на собственном опыте.

Содружественное обнаружение антикардиальных антител в крови и перикарде позволяет использовать их определение в крови в качестве диагностического маркера инфекционно-иммунного перикардита (что существенно проще, чем определять их в перикарде). Ранее уже было показано повышение титра антикардиальных антител и антител к вставочным дискам у 67,5% больных с рецидивирующим перикардитом [13]. Результаты нашей работы говорят о том, что титры антител к различным структурам сердца были в равной степени повышены у пациентов как с изолированным ("аутовоспалительным") перикардитом, так и с миоперикардитами. Этот факт, как и связь дебюта заболевания с перенесенной респираторной инфекцией более чем у половины больных, доказывает общность патогенеза двух форм и справедливость объединения их под единым понятием "инфекционно-иммунные перикардиты".

Из результатов нашего исследования также следует, что далеко не все случаи инфекционно-иммунного перикардита требуют терапии не только антиинтерлейкиновыми препаратами, но и колхицином. В большинстве случаев эффективным оказалось более традиционное для иммунных заболеваний лечение. В первую очередь это касается хронических выпотных перикардитов, при которых эффективность колхицина (и, тем более, НПВП) вообще не изучалась. Противоречивым остается представление о влиянии колхицина на вирусный перикардит: после катастрофического результата эксперимента на мышах с лечением Коксаки-вирусного миокардита (на 3-й день лечения 50% мышей погибло [14]) высказывалось мнение о слишком высоких дозах препа-

рата в этой работе; группой Tschöpe C показано, что колхицин улучшает течение Коксаки-вирусного миокардита у мышей, снижая активность инфламмасом [15]. Вообще наличию вирусов при выборе лечения перикардитов не придается столь большого значения, как при миокардитах.

С другой стороны, имеются доказательства большей эффективности невысоких доз кортикостероидов (0,2-0,5 мг/кг преднизолона) в сравнении со стандартными для лечения миокардита (1 мг/кг) [16]; установлена длительная (86,7% к концу года наблюдения) противорецидивная эффективность интраперикардиального введения триамцинолона (из расчета 300 мг на 1 м^2 поверхности тела) при аутореактивном перикардите [3]; показана высокая эффективность стероидов в комбинации с азатиоприном или микофенолата мофетилом в лечении "идиопатического" рецидивирующего перикардита [17]. Мы успешно использовали эти схемы у пациентов с миоперикардитом и добились практически полного подавления выпота (рис. 2), в то время как при изолированном перикардите наилучшим эффектом обладала комбинация кортикостероидов (на первых этапах лечения при больших выпотах) с колхицином. Подобная схема успешно применялась и другими авторами, отметившими недостаточный эффект "препаратов первой линии" (НПВП и колхицина) в 62% случаев из 276 больных [18].

Наконец, отдельного анализа заслуживают результаты применения гидроксихлорохина в нашем исследовании. Специальные исследования подобного рода нам неизвестны, имеются лишь сообщения о применении препарата при перикардитах в рамках системных заболеваний и ревматизма [19]. Мы с успехом применяли его для контроля перикардиального выпота как в дополнение к поддерживающим дозам кортикостероидов (с целью их постепенной отмены), так и в виде монотерапии, причем в минимальной дозе (200 мг/сут.). На сегодняшний день гидроксихлорохин нашел свою нишу у больных с небольшими выпотами подострого и хронического течения, что мы связывали, главным образом, с небыстрым наступлением эффекта. Однако в свете последних данных об эффективности более высоких доз гидроксихлорохина (800 мг/сут. с переходом на 400 мг/сут.) и его комбинаций со стероидами и противовирусными препаратами в острую фазу новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в т.ч. приводящей к активному миокардиту [20, 21], особый интерес представляет изучение эффективности препарата при более острых и агрессивных, в т.ч. вируспозитивных формах перикардита.

Заключение

Предложено понятие "инфекционно-иммунный перикардит" и клинические критерии его диагностики. Инфекционно-иммунный перикардит может протекать в двух основных формах (изолированный перикардит и миопери-/перимиокардит), является аналогом аутореактивного, лимфоцитарного перикардита и лежит в основе большинства случаев "идиопатического" перикардита (при условии добросовестного исключения всех специфических вариантов). Хронические формы в практике кардиолога встречаются чаще острых. Изолированный перикардит нередко протекает более ярко и с бóльшим количеством выпота, при миоперикардите на первый план могут выходить симптомы, обусловленные поражением миокарда. Повышение титра антикардиальных антител отмечается при всех формах инфекционно-иммунного перикардита и является хорошим маркером активности болезни. В связи с относительно небольшим объемом выпота в большинстве случаев выполнение пункции перикарда невозможно и не является обязательным для постановки диагноза и выбора лечения. Противовоспалительная/иммуносупрессивная терапия определяется остротой процесса, объемом выпота, наличием одновременного поражения миокарда, опытом предшествующего лечения. Назначение кортикостероидов оправдано во многих случаях инфекционно-иммунного перикардита, в т.ч. в комбинациях с колхицином — при изолированном перикардите со значительным выпотом, с цитостатиками — при наличии миокардита; комбинация стероидов с гидроксихлорохином может использоваться при любом варианте. Длительная монотерапия гидроксихлорохином достаточно эффективна при подострых/хронических перикардитах с умеренным объемом выпота, необходимо дальнейшее изучение его эффективности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
2. Maisch B. European Society of Cardiology. [Progress or regress or both? ESC guidelines on pericardial diseases 2015]. Herz. 2015;40(8):1061-9. doi:10.1007/s00059-015-4395-z. (In German).
3. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy — a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. Heart Fail Rev. 2013;18(3):317-28. doi:10.1007/s10741-013-9382-y.
4. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2014;383(9936):2232-7.
5. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. Intern Emerg Med. 2018;13(6):839-44. doi:10.1007/s11739-018-1907-x.
6. Blagova OV, Alijeva IN, Nedostup AV, et al. Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thoracoscopic biopsy as a diagnosis and treatment method. Ter Arkh. 2018;90(9):81-7. (In Russ.) Благова О. В., Алиева И. Н., Недоступ А. В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению. Терапевтический архив. 2018;90(9):81-7. doi:10.26442/terarkh201890981-87.
7. Blagova OV, Alieva IN, Senchikhin PV, et al. Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):55-62. (In Russ.). Благова О. В., Алиева И. Н., Сенчихин П. В. и др. Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):55-62. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-55-62.
8. Dreval' PA, Vorob'ev AA, Vavilov PA. Surgical methods in the diagnosis and treatment algorithm in patients with exudative pericarditis of unknown etiology. Serdce. 2010;9(3):185-90. (In Russ.) Древаль П. А., Воробьев А. А., Вавилов П. А. Хирургические методы в алгоритме диагностики и лечения у больных экссудативным перикардитом неясной этиологии. Сердце. 2010;9(3):185-90.
9. Gogin EE. The Diseases of the pericardium. M. "Medicina". 1979. 191 p. (In Russ.) Гогин Е. Е. Болезни перикарда. М. "Медицина". 1979. 191 с.
10. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. Intern Emerg Med. 2018;13(4):475-89. doi:10.1007/s11739-018-1842-x.
11. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(9):956-964. doi:10.1177/2047487319879534.
12. Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):155-63. (In Russ.) Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):155-63. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163.
13. Caforio AL, Brucato A, Doria A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. Heart. 2010;96(10):779-84. doi:10.1136/hrt.2009.187138.
14. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. Int J Cardiol. 2016;216:58-65. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.144.
15. Van Linthout S, Pappritz K, Lin J, et al. Colchicine reduces NLRP3 inflammasome activity in murine Coxsackievirus B3-induced myocarditis. European Heart Journal. 2018;39(Supplement):594.
16. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. Circulation. 2008;118(6):667-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064.
17. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. Autoimmun Rev. 2019;18(6):621-26. doi:10.1016/j.autrev.2019.04.001.
18. Perrone A, Castrovilli A, Piazzolla G, et al. Corticosteroids for Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis: Unexpected Evidences. Cardiol Res Pract. 2019;2019:1348364. doi:10.1155/2019/1348364.
19. Wilson NJ, Concannon A, Malcolm J, et al. The Treatment of Acute Rheumatic Fever: Novel Use of Hydroxychloroquine. Pediatr Infect Dis J. 2020. doi:10.1097/INF.0000000000002647.
20. Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. Int J Antimicrob Agents. 2020:105960. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
21. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.

ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл



* Со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Престилол. Регистрационное удостоверение ЛП-004521 от 31.10.2017. 2. Madej A et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(11): 686-694.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

СОСТАВ*. Престилол в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно бисопролола фумарат (бис) 5 мг / периндоприла аргинин (пер) 5 мг, бис 5 мг / пер 10 мг, бис 10 мг / пер 5 мг, бис 10 мг / пер 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Лечение артериальной гипертензии, и/или стабильной ишемической болезни сердца, и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 5 мг один раз в день. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 10 мг один раз в день. Пациенты с нарушениями функции почек: препарат назначается с учетом значений клиренса креатинина. 5 мг + 5 мг: $КК_{кр}$≥60 (мл/мин): 1 таблетка; 30<$КК_{кр}$<60: ½ таблетки; $КК_{кр}$<30: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 5 мг + 10 мг: $КК_{кр}$≥60 (мл/мин): ½ таблетки; $КК_{кр}$<60: не следует принимать. 10 мг + 5 мг: $КК_{кр}$≥60 (мл/мин): 1 таблетка; $КК_{кр}$<60: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 10 мг: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты с нарушениями функции печени: коррекция дозы не требуется. Пожилые пациенты: препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек. Дети и подростки: эффективность и безопасность не установлены. Применение не рекомендовано. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд/мин); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.); коллапс; кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности); тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно; нелеченая феохромоцитома; метаболический ацидоз; ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек [СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2] (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»); одновременное применение с комбинацией сакубитрил + валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Артериальная гипотензия: пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина, с симптоматической сердечной недостаточностью как с наличием, так и без почечной недостаточности, с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии, прием препарата может быть продолжен после восполнения объема циркулирующей крови и повышения артериального давления. Гиперчувствительность/ангионевротический отек/ангионевротический отек кишечника: немедленно прекратить лечение. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Терапия бета-адреноблокаторами должна быть продолжена. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), повышается риск развития ангионевротического отека. Комбинация сакубитрил + валсартан: в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не ранньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше чем через 36 часов после приема комбинации сакубитрил + валсартан. При одновременном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами эннкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. Печеночная недостаточность: в редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых развилась желтуха или значимое повышение активности ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское наблюдение. Этнические различия: у пациентов негроидной расы периндоприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления и чаще вызывать ангионевротический отек, чем у представителей других рас. Упорный сухой кашель. Гиперкалиемия: регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, ухудшением функции печени, возрастом старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз) и сопутствующим использованием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, пищевых добавок, других препаратов, способствующих повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и пищевыми добавками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса и гипотензивными средствами центрального действия: не рекомендуется. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Отмена препарата: следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты, предпочтительно в течение 2 недель. Брадикардия: если во время лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя снижается до 50-55 уд/мин и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата Престилол® должна быть снижена за счет использования отдельных компонентов с приемлемой дозой бисопролола. Атриовентрикулярная блокада первой степени/митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия/строгая диета/сахарный диабет: применять с осторожностью. Стенокардия Принцметала: бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность эпизодов стенокардии. Почечная недостаточность: ежедневная доза препарата подбирается в зависимости от клиренса креатинина. Контроль концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Реноваскулярная гипертензия: у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Трансплантация почки: опыт лечения периндоприла аргинином отсутствует. Сердечная недостаточность у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (1 типа), тяжелыми нарушениями функции почек, тяжелыми нарушениями функции печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца, гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 3 месяца: опыт применения бисопролола отсутствует. Анафилактоидные реакции: наблюдались у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопроточных мембран; при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата редко наблюдалось развитие угрожающих жизни анафилактоидных реакций, которые удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза; у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции, их удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения они могли развиться вновь. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия: с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови. Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивное заболевание дыхательных путей): следует проводить сопутствующее лечение бронходилататорами. Анестезия: если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокатором, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии. Лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. Псориаз: можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Феохромоцитома: бисопролол всегда следует назначать только в комбинации с блокатором альфа-адренорецепторов. Гипертиреоидизм: симптомы могут маскироваться на фоне лечения бисопрололом. Окклюзионные заболевания периферических артерий: может отмечаться ухудшение симптомов, особенно на начальных этапах лечения. Депрессия: рекомендуется прекратить терапию препаратом Престилол® при развитии депрессии. Первичный гиперальдостеронизм: пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, невосприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется. Беременность: лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Одновременный прием противопоказан: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек; экстракорпоральные методы лечения; с комбинацией сакубитрил + валсартан. Одновременный прием не рекомендован: гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин); антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон); блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и в меньшей степени дилтиазем); алискирен; одновременное лечение ингибиторами АПФ и АРА II; эстрамустин; ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол); калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития. Одновременный прием требует особой осторожности: гипогликемические средства (инсулины, пероральные гипогликемические средства); нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥3 г/сутки); гипотензивные и сосудорасширяющие средства; трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/средства для общей анестезии; симпатомиметики; БМКК дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; антиаритмические средства III класса (например, амиодарон); парасимпатомиметики; бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, назначаемые для лечения глаукомы); препараты наперстянки; баклофен; калийсберегающие диуретики; калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон); рацекадотрил; mTOR-ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). Сочетания лекарственных средств, требующие внимания: мефлохин; ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО типа В); глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин); препараты золота. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***. У некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением. В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Очень часто: брадикардия. Часто: головная боль, головокружение, вертиго, дистезия, парестезия, нарушения зрения, шум в ушах, ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальная гипотензия (и симптомы, с ней связанные), ощущение похолодания или онемения конечностей, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, зуд, кожная сыпь, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: эозинофилия, гипотиреоз, гипергликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушения настроения, нарушение сна, депрессия, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, нарушение функции почек, эректильная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферические отеки, гипертермия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падения. Редко: ринит, ночные кошмары, галлюцинации, сниженное слезоотделение, нарушения слуха, цитолитический или холестатический гепатит, реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь), ухудшение течения псориаза, нарушение потенции, повышение концентрации билирубина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации триглицеридов. Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, спутанность сознания, конъюнктивит, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт (возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска), эозинофильная пневмония, панкреатит, мультиформная эритема, алопеция, бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета$_1$-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 29/30 х 1 (флакон + дозатор)/(пачка картонная). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 30 х 1 (флакон + дозатор)/3 х 30 (пачка картонная) (для стационаров).

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Имеются противопоказания. Перед применением просьба ознакомиться с инструкцией.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3859

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии

Чистякова М. В.[1], Радаева Е. В.[2], Зайцев Д. Н.[1], Говорин А. В.[1]

Цель. Изучить кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и оценить эффективность противовирусной терапии (ПВТ).

Материал и методы. Обследовано 79 больных ХВГ, средний возраст 38,6 лет, длительность заболевания 4,7 года. Больных разделили на две группы: в 1 группе (n=42) уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в норме, 2 группа — АЛТ 3-10 норм (n=37). 14 больным ХВГ провели ПВТ. Контрольная группа 23 человека. Выполняли допплер-эхокардиографию. Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 10,0.

Результаты. У пациентов с активным гепатитом увеличивался объем предсердий, конечный диастолический объем, индекс массы миокарда, ударный объем левого желудочка (ЛЖ), снижалась систолическая скорость фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана (ТК) в сравнении с контрольной и 1-ой группами. У больных с нормальным уровнем АЛТ увеличивался индекс объема левого предсердия на 8% в сравнении с контролем. Преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ у больных с активным гепатитом было концентрическое ремоделирование. У пациентов с активным гепатитом снижалось отношение Em/Am на ФК боковой стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и ТК. Нарушение диастолической функции ЛЖ было зарегистрировано у 12 больных с активным и у 3 пациентов с неактивным ХВГ. После ПВТ уменьшался объем левого предсердия, толщина МЖП, масса миокарда ЛЖ, повышение систолической скорости на ФК митрального и ТК. Вирусная нагрузка имеет взаимосвязь с систолической скоростью на ФК митрального клапана (r=0,91, p=0,001) и массой миокарда ЛЖ (r=0,64, p=0,05).

Заключение. У пациентов с активным гепатитом, наряду с дилатацией и гипертрофией ЛЖ и предсердия, развивается относительное увеличение правого предсердия, снижение продольной систолической скорости правого желудочка, формирование диастолической дисфункции обоих желудочков сердца. У больных с неактивным гепатитом увеличивался лишь объем левого предсердия. Установленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможное повреждение миокарда ЛЖ. Проведение противовирусной терапии оказывает благоприятное влияние на основные структурно-функциональные показатели сердца.

Ключевые слова: печень, вирусный гепатит, сердце.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; [2]ГБУЗ Городская клиническая больница 40 ДЗМ, Москва, Россия.

Чистякова М. В.* — д.м.н., профессор кафедры функциональной и УЗ диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Радаева Е. В. — д.м.н., врач-терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-8856-8017, Зайцев Д. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1340-9190.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m.44444@yandex.ru

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПВТ — противовирусная терапия, ТК — трикуспидальный клапан, ФК — фиброзное кольцо, ХВГ — хронический вирусный гепатит.

Рукопись получена 26.04.2020
Рецензия получена 20.05.2020
Принята к публикации 21.05.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Чистякова М. В., Радаева Е. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3859. doi:10.15829/1560-4071-2020-3859

Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy

Chistyakova M. V.[1], Radaeva E. V.[2], Zaitsev D. N.[1], Govorin A. V.[1]

Aim. To study cardiac hemodynamic disorders in patients with chronic viral hepatitis (CVH) and evaluate the effectiveness of antiviral therapy (AVT).

Material and methods. Seventy-nine patients with CVH (mean age, 38,6 years, disease duration, 4,7 years) were examined. The patients were divided into two groups: group 1 (n=42) — normal level of alanine aminotransferase (ALT), group 2 — ALT 3-10 times higher than normal (n=37). Fourteen patients with CVH underwent AVT. Control group consisted of 23 people. Doppler echocardiography was performed. Statistical processing was carried out using Statistica 10.0.

Results. In patients with active hepatitis, atrial volume, end diastolic volume, left ventricular (LV) mass index, LV stroke volume increased, and the tricuspid (TC) annular systolic velocity decreased in comparison with the control and 1st groups. In patients with normal ALT levels, the left atrial volume index increased by 8% in comparison with control group. Concentric remodeling was the predominant variant of LV remodeling in patients with active hepatitis. In patients with active hepatitis, LV lateral wall, interventricular septal (IVS), and TC Em/Am ratio decreased. LV diastolic dysfunction was reported in 12 patients with active and 3 patients with inactive CVH. After AVT, left atrium (LA) volume, IVS thickness, LV mass decreased, while TC and mitral annular systolic velocity increased. The viral load has a relationship with mitral annular systolic velocity (r=0,91, p=0,001) and LV mass (r=0,64, p=0,05).

Conclusion. In patients with active hepatitis, along with LV and LA dilatation and hypertrophy, a relative right atrial increase, a decrease in the right ventricular longitudinal systolic velocity, and the formation of biventricular diastolic dysfunction develop. In patients with inactive hepatitis, only the left atrial volume increased. The established correlations indicate possible LV damage. Antiviral therapy has a beneficial effect on the main structural and functional cardiac parameters.

Key words: liver, viral hepatitis, heart.

Relationships and Activities: none.

[1]Chita State Medical Academy, Chita; [2]City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia.

Chistyakova M.V.* ORCID: 0000-0001-6280-0757, Radaeva E.V. ORCID: 0000-0002-8856-8017, Zaitsev D.N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Govorin A.V. ORCID: 0000-0003-1340-9190.

*Corresponding author:
m.44444@yandex.ru

Received: 26.04.2020 **Revision Received:** 20.05.2020 **Accepted:** 21.05.2020

For citation: Chistyakova M.V., Radaeva E.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V. Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3859. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3859

Вирусные гепатиты имеют широкую распространенность среди населения во всём мире и являются причиной инвалидизации молодого населения [1-3]. Многочисленными исследованиями показано цитопатическое действие вирусов гепатита на организм человека с развитием внепеченочных проявлений и поражением миокарда [1-5]. Известны случаи хронического течения миокардита, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, коронарита, раннее развитие атеросклероза вследствие васкулита мелких сосудов сердца у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) [3]. Заболевание быстро прогрессирует с формированием цирротической кардиомиопатии [4]. В литературе подробно описана клиническая картина, диагностика и лечение данной патологии [2, 6, 7]. Между тем частота поражения миокарда, а также ранние клинические и гемодинамические нарушения на фоне ХВГ изучены недостаточно. Поражение сердца у больных ХВГ во многом определяет прогноз при этом заболевании [2-4].

Противовирусная терапия (ПВТ) является профилактикой развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также способствует снижению числа пациентов, включенных в лист ожидания на трансплантацию печени, увеличивая среднюю продолжительность жизни больных [2, 8, 9]. Для оценки эффективности проводимого лечения используют такие показатели, как подавление репликации, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и улучшение гистологической картины печени [2-4]. В литературе практически нет данных о влиянии ПВТ на показатели кардиогемодинамики у больных ХВГ. В связи с этим целью исследования является изучение кардиогемодинамических нарушений у больных ХВГ и оценка эффективности ПВТ.

Материал и методы

В работе показаны результаты обследования 79 больных (55% мужчин, 45% женщин) с ХВГ, проходивших лечение в инфекционной больнице. Средний возраст пациентов 38,6 (31;44,7) лет, длительность заболевания 4,7 (2,8;6,2) года. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови серологических маркеров HCV, HBV инфекции методом ПЦР и иммуноферментного анализа. Всех больных разделили на две группы в зависимости от степени биохимической активности процесса (согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени). Первая группа (n=42) — уровень АЛТ в сыворотке крови в пределах нормы, 2 группа — больные с умеренной активностью процесса, уровень ферментемии от 3 до 10 норм (n=37). Группа контроля состояла из 23 практически здоровых человек соответствующего возраста. В исследование не включали пациентов старше 50 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, легких, хроническим алкоголизмом.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную допплер-эхокардиографию на аппарате “VIVID E95” (General Electric). Тканевую допплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, допплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец (ФК) митрального, трикуспидального клапанов (ТК) и сегментов желудочков, рассчитывали индексы: Sm — систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em, максимальную скорость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда Ivs, время релаксации Ivr [10].

14 больным ХВГ провели лечение пегилированными интерферонами в комбинации с препаратами рибавирина, дозы препаратов, длительность лечения подбирались каждому индивидуально, средняя продолжительность ПВТ составила 36 нед., эффективность оценивали по достижению раннего вирусологического ответа, а также ответа в конце ПВТ. Пациентам ХВГ до лечения (ПВТ) провели обследование кардиогемодинамики, этим же больным провели повторное обследование после проведения ПВТ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом Читинской государственной медицинской академии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Различия между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона, Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При изучении эхокардиографии параметров у пациентов с активным гепатитом установлено увеличение индекса объема левого (ЛП) и правого пред-

Таблица 1

Эхокардиографические параметры у больных ХВГ (Me (25-й; 75-й перцентили))

Показатели	Контроль (К) (n=23)	Пациенты с неактивным ХВГ 1 группа (n=42)	Пациенты с активным ХВГ 2 группа (n=37)	P
Индекс объема ЛП, мл	33 [35,5;40]	35,8 [33,5;38,7]	40,5 [37;42]	$P_{к-2}$=0,002 P_{1-2}=0,003
Индекс объема ПП, мл	32,5 [35,5;40]	35 [32,5;40,7]	40 [38;40,5]	$P_{к-2}$=0,05 P_{1-2}=0,001
КДО ЛЖ, мл	94 [97;124]	94,5 [80,7;114,2]	132 [124;138,5]	$P_{к-2}$=0,0003 P_{1-2}=0,001
УО, мл	65,3 [67;83]	67,5 [52;75,5]	83,2 [78,5;95]	$P_{к-2}$=0,004 P_{1-2}=0,001
иММЛЖ, г/м^2	71,6 [72,2;89,7]	82,5 [70;91,7]	99,3 [89,5;111]	$P_{к-2}$=0,0001 P_{1-2}=0,05
Em/Am, (боковой стенки ЛЖ)	1,95 [1,7;2,62]	1,36 [1,2;2,17]	1,39 [1,2;2,08]	$P_{к-2}$=0,004 P_{1-2}=0,001
Ivs, мс (ФК боковой стенки ЛЖ)	72 [65,5;78]	75 [58,5;78]	89 [83;95]	$P_{к-2}$=0,001 P_{1-2}=0,0001
Em/Am, (ФК МЖП)	1,3 [1,2;1,7]	1,2 [1,12;1,5]	0,9 [0,8;1,33]	$P_{к-2}$=0,005 P_{1-2}=0,05
Ivs, мс (ФК МЖП)	74 [70,5;83]	82 [63;90]	89 [83;93]	$P_{к-2}$=0,002 P_{1-2}=0,001
Sm, м/с (ФК ТК)	15 [14,7;16]	13,5 [10,7;14]	12 [12;116]	$P_{к-2}$=0,002 P_{1-2}=0,0001
Em/Am, (ФК ТК)	1,3 [1,22;1,7]	1,2 [1,13;1,54]	0,94 [0,81;1,32]	$P_{к-2}$=0,004 P_{1-2}=0,006

Примечание: $P_{к-2}$ — статистическая значимость различий между показателями 2-й и контрольной групп, P_{1-2} — статистическая значимость различий между показателями пациентов 1 и 2 группы.

Сокращения: иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, УО — ударный объем, ФК — фиброзное кольцо.

сердий, конечного диастолического объема, индекса массы миокарда и ударного объема левого желудочка (ЛЖ), а также снижение систолической скорости смещения ФК ТК в сравнении с контрольной и 1-ой группами. У больных с неактивным гепатитом увеличивается лишь индекс объема ЛП на 8% по сравнению с контролем (табл. 1).

Изучая типы ремоделирования ЛЖ у больных ХВГ, было установлено, что у них происходит формирование различных геометрических моделей, нормальную геометрию имели большинство пациентов ХВГ (51%), реже встречалось концентрическое ремоделирование (22%), эксцентрическая гипертрофия (14%) и концентрическая гипертрофия (13%). Концентрическое ремоделирование было преобладающим вариантом у больных с активным гепатитом (31%) (p=0,04), среди пациентов с неактивным нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 81%.

При изучении диастолического наполнения ЛЖ у пациентов с активным ХВГ было установлено снижение отношения Em/Am на ФК боковой стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и ТК в сравнении с контрольной и 1-ой группами (табл. 1). И напротив — увеличивалось время изоволюметрического сокращения ЛЖ на ФК митрального клапана в области боковой стенки и МЖП по сравнению с показателями группы контроля и больными с неактивным гепатитом (табл. 1). Установленные изменения позволяют предположить нарушения диастолического расслабления ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сердца при увеличении активности вирусного процесса. Всего нарушение диастолической функции ЛЖ было зарегистрировано у 12 больных с активным и у 3 — с неактивным ХВГ, p=0,04.

При исследовании структурно-функциональных параметров сердца после проведенного полного курса ПВТ отмечалась положительная динамика: уменьшались — объем ЛП на 9%, толщина МЖП на 11%, масса миокарда ЛЖ на 7%. По данным тканевого допплеровского исследования установлено повышение глобальной систолической скорости на ФК митрального и ТК, увеличение ранней диастолической скорости на боковой стенке ПЖ и уменьшение времени расслабления на ФК митрального клапана (табл. 2).

При анализе корреляционных взаимосвязей установлено, что вирусная нагрузка имеет взаимосвязь с систолической скоростью на ФК митрального клапана (r=0,91, p=0,001) и массой миокарда ЛЖ (r=0,64, p=0,05).

Заключение

Таким образом, ХВГ вызывает существенные кардиогемодинамические нарушения. Если у больных

Таблица 2

Эхокардиографические параметры у больных ХВГ до и после ПВТ (Me (25-й; 75-й перцентили))

Показатели	Больные ХВГ до лечения (n=14)	Больные ХВГ после лечения (n=14)	P
Sm ФКМК, см/с	9,3 [7,6;10,5]	10,8 [9;11,2]	P=0,001
Ivr ФК МК, мс	99,2 [92,4;102]	88 [76;89]	P=0,03
Sm ФКТК, см/с	12 [11,2;13]	13 [12,8;13,5]	P=0,00002
Em, мед. сегм. боковой стенки ПЖ, см/с	9,5 [8,8;10,5]	14 [13,6;14,5]	P=0,0001
Индекс объема ЛП, мл	40,8 [33,7;42,6]	37,5 [34;38]	P=0,0002
МЖП, мм	9,6 [9,3;10,5]	8,5 [8;9,3]	P=0,04
ММЛЖ, г	170 [225,6;213]	159 [145;168]	P=0,001

Сокращения: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, Em, мед. сегм. боковой стенки ПЖ — медиальный сегмент боковой стенки правого желудочка, ХВГ — хронический вирусный гепатит, Ivr ФК МК — время релаксации на ФК МК, Sm ФКМК — глобальная систолическая скорость на фиброзном кольце митрального клапана, Sm ФКТК — глобальная систолическая скорость на фиброзном кольце трикуспидального клапана.

с неактивным гепатитом отмечается лишь увеличение индекса объема ЛП, то более выраженные нарушения регистрируются у пациентов с умеренной степенью активности гепатита: происходит дилатация предсердий, ремоделирование ЛЖ с формированием различных геометрических моделей, увеличивается ударный объем ЛЖ, снижается продольная систолическая скорость ПЖ, нарушается диастолическое расслабление желудочков сердца.

Возможно, данные нарушения происходят в результате повреждения кардиомиоцитов core-белками вирусов, циркулирующих в крови, факторами воспаления, цитокинами и иммунными комплексами [1-6]. Это, вероятно, способствует развитию фиброза и ремоделированию кардиомиоцитов [3]. Изученные корреляционные взаимосвязи, установленные между вирусной нагрузкой и систолической скоростью на ФК митрального клапана, вирусной нагрузкой и массой миокарда ЛЖ, вероятно, указывают на влияние вирусов гепатита на ремоделирование кардиомиоцитов и нарушение их функции.

ПВТ оказывает положительное влияние на основные параметры кардиогемодинамики. После лечения отмечалось уменьшение объема ЛП, массы миокарда ЛЖ, повышалась глобальная систолическая скорость на митральном и трикуспидальном ФК, улучшалась диастолическая функция желудочков сердца.

Таким образом, у пациентов с активным гепатитом, наряду с дилатацией и гипертрофией ЛЖ и ЛП, развивается относительное увеличение правого предсердия, снижение продольной систолической скорости ПЖ, формирование диастолической дисфункции обоих желудочков сердца. У больных с неактивным гепатитом увеличивался лишь объем ЛП. Установленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможное повреждение миокарда ЛЖ. Проведение ПВТ оказывает благоприятное влияние на основные структурно-функциональные показатели сердца.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bajkova TA, Lopatkina TN. Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, General principles of treatment. Terapevticheskii arkhiv. 2013;(4):106-10. (In Russ.) Байкова Т. А., Лопаткина Т. Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. Терапевтический архив. 2013;(4):106-10.
2. Strizhakov LA, Karpov SY, Fomin VF, et al. Myocardial damage associated with chronic hepatitis C: clinical variants and pathogenetic links. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(4):105-111. (In Russ.) Стрижаков Л. А., Карпов С. Ю., Фомин В. Ф. и др. Поражение миокарда ассоциированное с хроническим гепатитом С: клиническая варианты и патогенетические звенья. Терапевтический архив. 2016;88(4):105-111. doi:10.17116/terarkh2016884105-111.
3. Matsumori A. Hepatitis C Virus Infection and Cardiomyopathies. Circ Rec. 2005;96:144-7. doi:10.1161/01.RES.0000156077.54903.67.
4. Chistyakova MV, Govorin AV, Radaeva EV. Effect of antiviral therapy on cardiohemodynamic parameters of patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016;12(6):681-4. (In Russ.) Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):681-4. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684.
5. Lopatkina TN, Strizhakov LA, Konysheva AA, et al. Options heart lesions in chronic hepatitis C. Clinical pharmacology and therapy. 2014;23(4):90-3. (In Russ). Лопаткина Т. Н., Стрижаков Л. А., Конышева А. А. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(4):90-3.
6. Kashaeva MD, Proshin AV, Shvecov DA. Portal hemodynamics in patients with chronic diffuse liver diseases. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. YAroslava Mudrogo. 2019;3:75-8. (In Russ). Кашаева М. Д., Прошин А. В., Швецов Д. А. Портальная гемодинамика у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2019;3:75-8. doi:10.34680/2076–8052.2019.3(115).75-78.
7. Morozova TS. Structural and functional changes of the heart in chronic diffuse liver diseases (literature review). Ural'skij medicinskij zhurnal. 2017;1:78-86. (In Russ.) Морозова Т. С. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2017;1:78-86.
8. Grigorenko EA, Kibira S, Rummo OO. Myocardial remodeling and liver transplantation: results of a prospective single-center study. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. 2018;2:335-46. (In Russ.) Григоренко Е. А., Кибира С., Руммо О. О. Ремоделирование миокарда и трансплантация печени: результаты проспективного одноцентрового исследования. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2:335-46.
9. Buggs J, Shramek M, Rogers E, et al. The Effects of Systolic and Diastolic Dysfunction of Cirrhotic Cardiomyopathy in Liver Transplantation. Am Surg. 2018;84(11):e464-e466.
10. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr . 2010;23(4):351-69; quiz 453-5. doi:10.1016/j.echo.2010.02.015.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза

Вайханская Т. Г.[1], Сивицкая Л. Н.[2], Курушко Т. В.[1], Русак Т. В.[1], Левданский О. Д.[2], Даниленко Н. Г.[2], Давыденко О. Г.[2]

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) является редким заболеванием сердца, для которого характерна двухслойная структура миокарда (компактный слой и губчатый слой), однако наличие только структурно-морфологических признаков, без тщательной клинической оценки, не определяет диагноз НКМП (независимо от используемого диагностического критерия).

Цель. Изучение спектра НКМП-ассоциированных генов, анализ фенотипических и генетических корреляций, определение предикторов жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий (ЖТА) и неблагоприятных клинических исходов.

Материал и методы. Из 93 лиц с выявленными морфологическими критериями некомпактного миокарда (медиана наблюдения 5 лет) в исследование включили 60 неродственных пациентов (возраст 38,5±13,8 лет; 33 (55%) мужчин; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 42,1±12,9%) с клинической верификацией НКМП (наличие одного или >1 облигатного фенотипического признака). Всем пациентам проведен комплекс клинико-инструментальных и генетических (NGS+Sanger) исследований. В качестве конечной точки были приняты комбинированные неблагоприятные сердечно-сосудистые события: жизнеопасные ЖТА, смерть, трансплантация сердца.

Результаты. Патогенные (или вероятно патогенные) мутации выявлены у 33 (55%) пациентов с НКМП. Наиболее распространенные варианты (57,9%) идентифицированы в генах белков саркомера (*TTN*, *MYBPC3*, *MYH7*); дигенные мутации выявлены у 21,6% пациентов. Обнаружена ассоциация ген-позитивности с низкой ФВ ЛЖ и наибольшим риском систолической дисфункции у носителей дигенных мутаций (отношение шансов 38; 95% ДИ 4,74-305; p=0,0001). В результате многофакторного регрессионного анализа построена прогностическая модель (R=0,90; R^2=0,81; F(5,41)=34,8; p<0,0001) и определены независимые предикторы неблагоприятных клинических исходов НКМП (комбинированная конечная точка): генетическая причина заболевания (наличие патогенной мутации), систолическая дисфункция ЛЖ, фиброз миокарда в 2 и более желудочковых сегментах, расширение комплекса QRS. В результате регрессионного и ROC-анализа идентифицированы электрические предикторы жизнеопасных ЖТА (фрагментация комплекса QRS, удлинение интервала QTc, увеличение пространственного угла QRS-T) и морфофункциональные маркеры (фиброз миокарда, систолическая дисфункция).

Заключение. В результате исследования выявлена значительная клинико-генетическая гетерогенность НКМП с преобладающими мутациями в генах саркомерных белков и определены критерии, имеющие решающее значение для распознавания и прогноза НКМП.

Ключевые слова: некомпактный миокард, некомпактная кардиомиопатия, генетический спектр, сердечная недостаточность, желудочковые тахиаритмии, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; [2]ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Русак Т. В. — врач магнитно-резонансной томографии кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080, Давыденко О. Г. — д.б.н., зав. лабораторией нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaikh@mail.ru

мАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахиаритмии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТСР — турбулентность сердечного ритма, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, фТЭО — фатальные тромбоэмболические события, ХМ — Холтер-мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

Рукопись получена 30.04.2020
Рецензия получена 06.05.2020
Принята к публикации 13.05.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis

Vaikhanskaya T. G.[1], Sivitskaya L. N.[2], Kurushko T. V.[1], Rusak T. V.[1], Levdansky O. D.[2], Danilenko N. G.[2], Davydenko O. G.[2]

Non-compaction cardiomyopathy (NCM) is a rare heart disease characterized by a two-layered ventricular wall, comprising a thinner compact epicardial layer and an inner non-compacted layer. However, only structural and morphological data without a thorough clinical assessment does not determine the NCM (regardless of the diagnostic criterion used).

Aim. To study the NCM-related genes, phenotypic and genetic correlations, predictors of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTA) and adverse clinical outcomes.

Material and methods. Of 93 individuals with identified morphological criteria of NCM (median follow-up, 5 years), the study included 60 unrelated patients

(38,5±13,8 years of age; men, 33 (55%); left ventricular ejection fraction (LVEF), 42,1±12,9%) with clinical verification of NCM (≥1 obligate phenotypic trait). Adverse cardiovascular events were taken as the composite end point: life-threatening VTA, death, heart transplantation.

Results. Pathogenic (or probably pathogenic) mutations were detected in 33 (55%) patients with NCM. The most common variants (57,9%) were identified in the sarcomere protein genes (*TTN, MYBPC3, MYH7*); digenic mutations were found in 21,6% of patients. Digenic mutations were associated with low LVEF and the highest risk of systolic dysfunction (OR, 38; 95% CI, 4,74-305; p=0,0001). Multivariate regression provided a predictive model (R=0,90; R2=0,81; F (5,41) =34,8; p<0,0001) and independent predictors of adverse clinical outcomes of NCM (genetic cause of the disease (pathogenic mutation), LV systolic dysfunction, myocardial fibrosis in 2 or more ventricular segments, and QRS prolongation. Regression and ROC-analysis identified electrical predictors of life-threatening VTA (fragmented QRS, QT prolongation, spatial QRS-T angle increase) and morphofunctional markers (myocardial fibrosis, systolic dysfunction).

Conclusion. The study revealed a significant clinical and genetic heterogeneity of NCM with predominant mutations in the sarcomeric protein genes and determined the criteria for identification and prognosis of NCM.

Key words: non-compacted myocardium, non-compaction cardiomyopathy, genetic spectrum, heart failure, ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

[1]Republican Science-Practical Centre “Cardiology”, Minsk; [2]Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L.N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Rusak T.V. ORCID: 0000-0003-4318-9977, Levdansky O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080, Davydenko O.G. ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 30.04.2020 **Revision Received:** 06.05.2020 **Accepted:** 13.05.2020

For citation: Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V., Rusak T.V., Levdansky O.D., Danilenko N.G., Davydenko O.G. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

Неклассифицируемая кардиомиопатия с некомпактным строением миокарда, или некомпактная кардиомиопатия (НКМП), является редкой патологией сердца с характерной двухслойной структурой миокарда (один слой состоит из уплотненного компактного миокарда, другой слой образован губчатой структурой). В аномальной структуре такого миокарда эпикардиальный слой представлен тонким компактным слоем (КС), а субэндокардиальный слой образован губчатым миокардом, морфологически неуплотненным, некомпактным слоем (НКС) с множественными (>3) трабекулами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. Наиболее частой локализацией некомпактного миокарда (НКМ) являются верхушечные сегменты, нижнебоковые и переднебоковые зоны ЛЖ [1, 2]; нередко встречаются варианты с вовлечением правого желудочка (ПЖ) — изолированные или бивентрикулярные формы, при которых гипертрабекулярность желудочков может сопровождаться их дилатацией и систолической дисфункцией [3]. Фенотипическая изменчивость и отсутствие критериев “золотого стандарта” диагностики затрудняют сегодня эпидемиологическую оценку этого заболевания. По некоторым данным [4, 5], у младенцев (0,81 на 100 тыс. младенцев в год) и детей (0,12 случая на 100 тыс. детей в год) НКМП встречается значительно чаще, чем у взрослых (распространенность 0,014%). С развитием высокотехнологичных методов визуализации сердца возрастает уровень диагностики НКМ, и некоторые исследователи заявляют о распространенности 1:5000 зарегистрированных случаев в общей численности населения (в т.ч. 3-4% взрослых, страдающих сердечной недостаточностью (СН)) [5]. Наряду с ростом диагностики НКМ возрастает проблема интерпретации и оценки клинической значимости этого феномена. Сегодня продолжаются научные дискуссии о правомочности классификации НКМП как самостоятельной формы кардиомиопатии (КМП). Так, морфологический синдром НКМ сопутствует различным формам первичной КМП и является эпифеноменом других заболеваний и состояний. С одной стороны, существует риск гипердиагностики НКМП вследствие некоторых физиологических факторов (индивидуальная изменчивость, беременность, спорт) и дру-гих патологических состояний (почечные и коронарные болезни, анемия, клапанные пороки сердца), способных приводить к адаптивно-компенсаторному развитию НКМ вследствие объемной гемодинамической перегрузки. С другой стороны, НКМ в качестве изолированного признака нередко встречается и при других формах первичной КМП, и в случаях приобретенной КМП (воспалительная, ишемическая), и при системных заболеваниях (некоторые болезни накопления и митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерных и митохондриальных генов) [6-10].

В последние годы большинство экспертов пришли к единому мнению — наличие только морфологического синдрома, структурного феномена НКМ, не является достаточным диагностическим критерием НКМП; этот диагноз сегодня не может быть установлен с учетом только морфологических признаков без тщательной клинической оценки [1-4, 11]. Семейный/генетический анамнез КМП, сопутствующая нейромышечная патология, аномальная электрокардиограмма (ЭКГ), а также наличие аритмии или нарушения проводимости, сократительной/систолической или диастолической дисфункции, СН или предшествующих тромбоэмболических осложнений (ТЭО) являются основными клиническими диагно-

Таблица 1

Морфологические ЭхоКГ и МРТ критерии НКМ

Метод	Критерий	Оптимальный доступ и сердечная фаза
ЭхоКГ критерии Jenni R, et al. (2001)	Наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними: двухслойный миокард с соотношением НКС/КС >2 и визуализация межтрабекулярных углублений, сообщающихся с полостью ЛЖ	Парастернальный доступ по короткой оси в конце систолы
ЭхоКГ критерии Stöllberger C, et al. (2002)	Двухслойный миокард, наличие межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью ЛЖ, индекс НКС/КС >2, присутствие более трех трабекул такой же эхогенности, что и миокард, расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам и видимых в одной плоскости изображения	Во время диастолы
МРТ критерии Petersen S, et al. (2005)	Наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними, двухслойный миокард с соотношением НКС/КС >2,3	По длинной оси на уровне между митральным клапаном и верхушкой ЛЖ в конце диастолы
МРТ критерии Jacquier A, et al. (2010)	Двухслойный миокард с соотношением массы некомпактного слоя к массе компактного миокарда >20%	По короткой оси в конце диастолы

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКС — некомпактный слой, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

стическими критериями, поддерживающими диагноз НКМП [11].

Цель настоящего исследования — изучение генетического спектра НКМП, анализ генетических и фенотипических корреляций, выявление предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий и определение неинвазивных прогностических маркеров жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с НКМП.

Материал и методы

В период с 2012г по 2019г в исследование включили 93 пациента с морфологическими признаками НКМ, подтвержденного любыми тремя из четырех общепринятых критериев, представленных в таблице 1. Использовались эхокардиографические (ЭхоКГ) диагностические критерии Jenni R, et al. (2001), Stöllberger C, et al. (2002) [12, 13], а также критерии Petersen S, et al. (2005) и Jacquier A, et al. (2010) при оценке результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [14, 15].

Всем пациентам с морфологическими признаками НКМ (семейная форма — 18; спорадическая форма — 75; возраст 36,2±14,4 лет; 51 (61,4%) мужчин; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 48,7±12,5%) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза в трех поколениях; оценка нейромышечной системы с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; ЭхоКГ с дополнительной оценкой продольной деформации (GLS); Холтер-мониторирование (ХМ) 24-48 ч; тест 6-минутной ходьбы; МРТ сердца с контрастированием; ЭКГ-12 (Интекард-7,3, длительность 5-7 мин) с оценкой турбулентности сердечного ритма (ТСР), дисперсии интервала QT, пространственного угла QRS-T, микровольтной альтернации Т-волны (мАТВ), индексов замедления и ускорения сердечного ритма. Длительность интервалов QT и корригированного QTc, ширину и фрагментацию комплекса QRS в 12 отведениях ЭКГ оценивали 3 независимых эксперта. У пациентов старше 35 лет интактность венечных артерий верифицировали с помощью R-контрастной селективной коронарографии или компьютерной томографии с ангиографией. Период наблюдения пациентов составил 69,7±18,1 мес. (медиана 5 лет).

В результате ежегодного динамического контроля к 5-му году наблюдения в 33 случаях диагноз НКМП был пересмотрен и отклонен с учетом оценки дополнительных клинических диагностических критериев, предложенных van Waning JI, et al. (2018) [11]. Так, в 9 случаях выявлены признаки обратного развития НКМ — эволюция перипартальной НКМП (n=4), воспалительной КМП (n=3) и спортивного сердца (n=2). У пяти пациентов по данным аутопсии была верифицирована ишемическая болезнь сердца, у двоих пациентов наблюдалось прогрессирование хронической болезни почек с потребностью в гемодиализе/трансплантации почки. Из исследования также исключили 13 асимптомных лиц с изолированным синдромом НКМ (при отсутствии семейной истории КМП и без клинически значимых проявлений) и 4 пациента с врожденными пороками сердца.

Таким образом, в результате детальной оценки совокупных данных в динамике, в группу молекулярно-генетического скрининга включили 60 неродственных лиц с клинически подтвержденной НКМП. Верификация диагноза была проведена на основании общепринятых ЭхоКГ/МРТ морфологических критериев НКМ при наличии любого одного или >1 из следующих облигатных критериев, выявленных в период наблюдения: положительный семейный/генетический анамнез КМП; присутствие нейромышечной патологии; развитие СН; наличие локальной

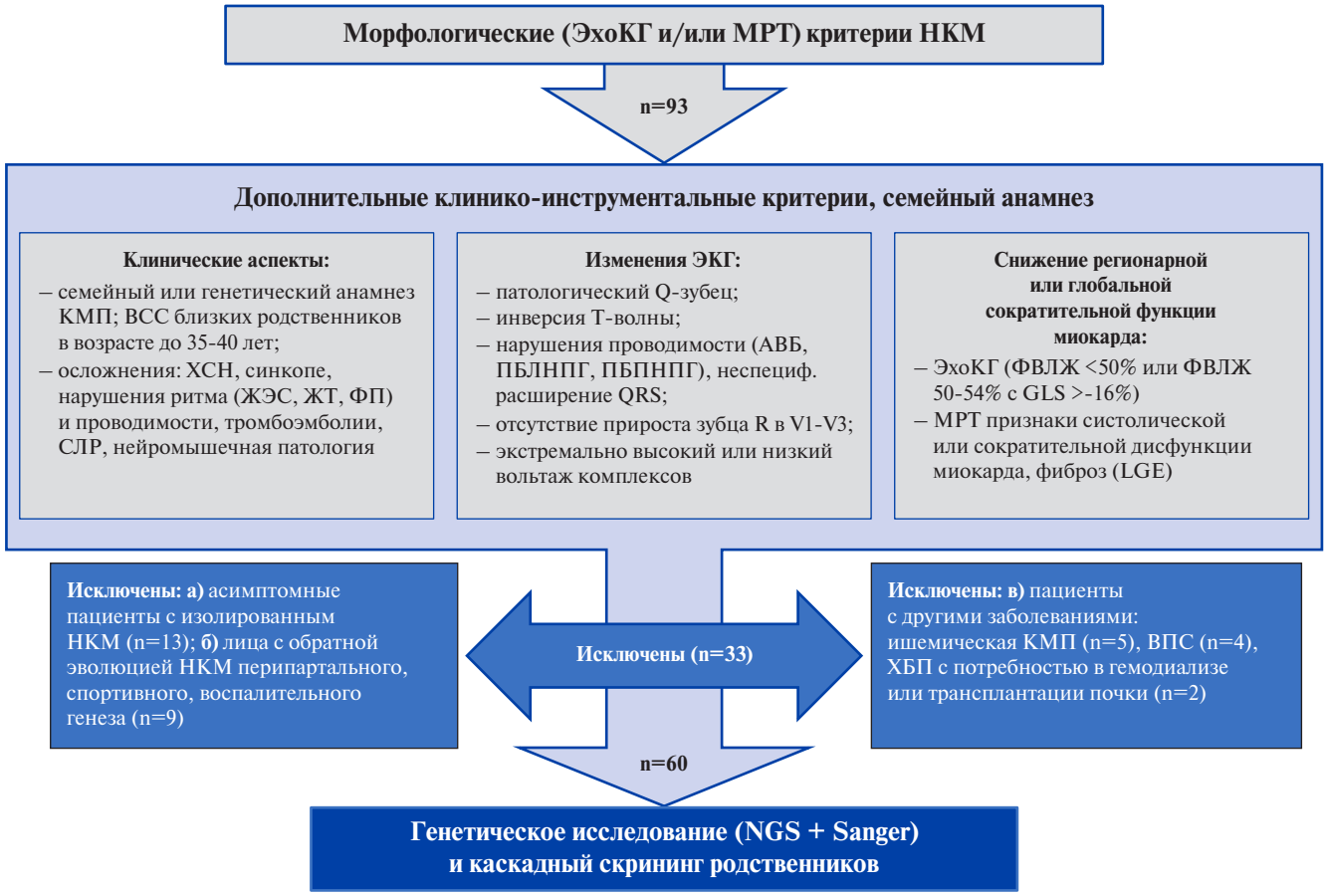


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиограмма, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

сократительной/систолической или диастолической дисфункции, фиброза миокарда, клинически значимых желудочковых или наджелудочковых тахиаритмий, тяжелых нарушений проводимости, обмороков или ТЭО. Дизайн исследования (в соответствии с разработанным алгоритмом включения пациентов) представлен на рисунке 1.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, до включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Клинико-инструментальные данные и морфофункциональная характеристика 60 пациентов с НКМП, включенных в исследование, представлены в таблицах 2 и 3.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., США) с помощью таргетной панели TruSight™ Cardio Sequencing Kit (Illumina). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики с классификацией вариантов на пять категорий: патогенные, вероятно патогенные, с неопределенным значением (VUS, variant of unknown significance), вероятно непатогенные и непатогенные [16]. Для оценки клинической значимости генетических вариантов использовали базы CLINVAR, HGMD, LOVD и литературные данные. Патогенность генетических вариантов (с популяционной частотой <0,01%), не зарегистрированных в указанных базах данных, определяли на основании сегрегационного анализа и предикторных программ *in silico* (Revel, Polyphen2, SIFT, GeneSplicer). Верификацию выявленных мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования на генетическом анализаторе ABI3500 с использованием Big Dye Terminator v.1.1.

В соответствии с полученными результатами исследования, ген-позитивными считали пациентов

Таблица 2

Клиническая характеристика 60 пациентов, включенных в исследование

Клиническая оценка статуса пациентов с НКМП	n (%)
Семейный анамнез ранней ВСС или кардиомиопатии	18 (30)
Нейромышечные болезни	3 (5)
Сердечная недостаточность	29 (48,3)
Желудочковые или суправентрикулярные аритмии	48 (80)
Нарушения проводимости (АВБ, ПБЛНПГ)	19 (31,7)
Клинически значимая ЖЭС	18 (36,7)
Пароксизмальная уЖТ или нЖТ	36 (60)
Персистирующая или перманентная ФП	7 (11,7)
Тромбоэмболические эпизоды	6 (10)
Значимые изменения ЭКГ	49 (81,7)
Эхокардиографические изменения	
КДД ЛЖ >60 мм	23 (38,3)
ФВ ЛЖ ⩽50%	41 (68,3)
Снижение локальной сократимости или увеличение продольной деформации (GLS >-16%) миокарда ЛЖ	59 (98,3)
Изолированная/сочетанная НКМ ПЖ	1/27 (2/55,1)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	15 (25)
Гипертрофия МЖП ⩾12 мм	17 (28,3)
МРТ изменения	
Дилатация ЛЖ	21 (35)
Систолическая дисфункция ЛЖ	40 (66,6)
Отсроченное накопление гадолиния (LGE)	43 (71,7)
Изолированная/сочетанная НКМ ПЖ	1/31 (1,67/51,6)
Дилатация или дисфункция ПЖ	13 (21,7)

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 3

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с НКМП

Клинико-инструментальные параметры	M±sd/n (%)	Me [25;75]
Возраст, лет	38,5±13,8	39 [30;46]
Тест 6-минутной ходьбы, м	436±91,7	440 [340;510]
Пол (мужской), n (%)	33 (55)	-
ЧСС при первом обследовании, уд./мин	70,4±15,9	68,5 [57,5;80]
Желудочковая экстрасистолия при 24 ч ХМ, n	-	442 [18;6332]
Длительность QRS комплекса, мс	123±48,7	110 [99;133]
Длительность интервала PQ, мс	201±83,8	190 [157;210]
Дисперсия интервала QT, мс	83,2±24,6	80 [62;102]
Длительность корригированного интервала QT, мс	445±45,9	437 [409;480]
Индекс замедления сердечного ритма (DC), Ед.	-	8 [4,6;11]
Количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS, n	-	3 [1,5;6]
Турбулентность сердечного ритма, начало (TO), %	-	15,2 [-2,1;19,4]
Турбулентность сердечного ритма, наклон (TS), мс/RR	-	14 [9,2;68]
Среднее значение мАТВ, мкВ	-	30 [20;45]
Максимальное значение мАТВ, мкВ	-	50 [20;61]
Пространственный угол QRS-T, градусы	-	115 [91,5;141,5]
Показатель продольной деформации ЛЖ (GLS), %	-12,2±5,83	-10 [-12;-18,5]
Фракция выброса ЛЖ в B-режиме, %	42,1±12,9	42,5 [30;51]
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	-	156 [121;206]
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	-	93 [53;139]
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	59,3±9,51	58,6 [53;64,5]
Фракция выброса ПЖ, %	48,6±10,2	49,5 [44;53]
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	-	18,2 [15,6;22]
Индекс некомпактности миокарда (соотношение НКС/КС), Ед.	2,57±0,40	2,41 [2,3;3,2]
Количество сегментов с НКМ, n	4,6±1,71	4,4 [3;5]
Отсроченное накопление гадолиния (LGE), %	-	10 [0;25]
Количество сегментов миокарда с LGE ⩾25%, n	-	1,5 [0;4]
Количество патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов/пациентов, n (%)	48/33 (55)	-

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, мАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, НКМ — некомпактный миокард, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, ХМ — Холтер-мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

с патогенными или вероятно патогенными вариантами с доказанной клинической значимостью, а также с новыми нонсенс вариантами или мутациями неизвестной значимости с крайне низкой (<0,001%) распространенностью, для которых была установлена косегрегация с болезнью и предсказано патогенное действие *in silico*. В эту группу включили также носителей LOF-вариантов в генах (от “loss of function”: нонсенс, сплайсинг, со сдвигом рамки считывания), для которых известно, что такие мутации являются причиной заболевания.

Пациенты с генетическими вариантами, соответствующими критериям доброкачественного значения или неизвестного значения (VUS) без доказательств предполагаемой патогенности, составили ген-негативную группу.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием программ Statistica (версия 10.0) и SPSS для Windows (версия 23.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, многофакторного регрессионного анализа, непараметрических методов определения доверительных интервалов, ROC-анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной мо-

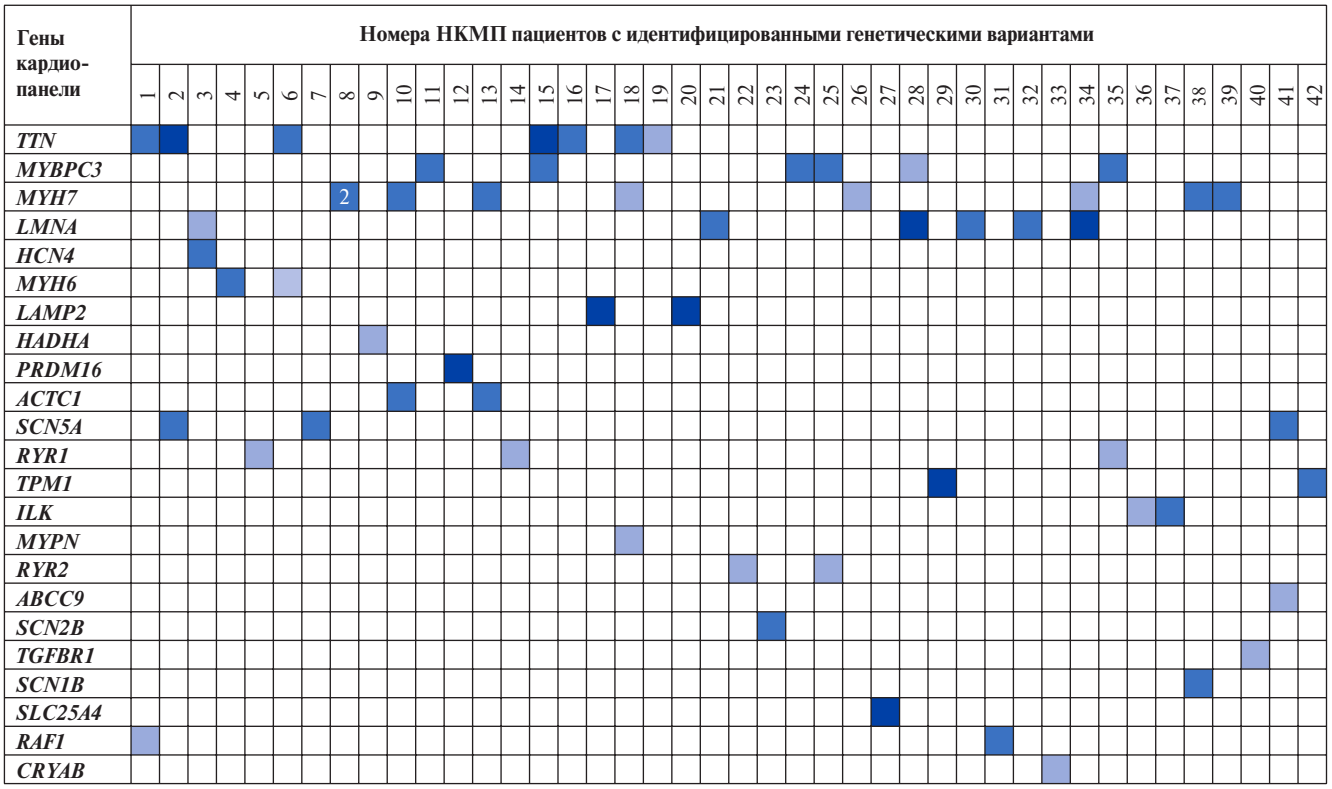


Рис. 2. Структура идентифицированных генетических вариантов у пациентов с НКМП.

Примечание: условные обозначения: — патогенные и вероятно патогенные мутации; — новые нонсенс варианты крайне низкой частоты с положительной косегрегацией; — варианты неизвестной клинической значимости (VUS) с неоднозначными сегрегационными доказательствами предполагаемой патогенности, но с высокими предикторами *in silico* (revel ≥0,7), 2 — две мутации в одном гене в цис-положении.

Сокращение: НКМП — некомпактная кардиомиопатия.

дели распределения совокупностей), линейной и нелинейной корреляции.

Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M)±среднеквадратичное отклонение среднего (sd), а также в виде медианы (Me) и процентилей [25;75] в случае асимметричного типа распределения переменных. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилкса. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). При сравнении двух независимых групп по одному качественному признаку были использованы методы непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона или дихотомический χ^2 Мак-Немара). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p<0,05$.

Результаты

При МРТ обследовании зоны НКМ в области верхушки и заднебоковой стенки ЛЖ выявлены у 98,3% пациентов, в 75% случаев НКМ обнаружен в средних сегментах передней и боковой стенок ЛЖ; у 51,6% пациентов обнаружены признаки бивентрикулярного НКМ. Систолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 66,6% пациентов, а отсроченное накопление гадолиния (LGE) при контрастировании обнаружено в 71,7% случаев. У 3 (5%) пациентов выявлены субклинические (n=1) и умеренные (n=2) нейромышечные расстройства.

Аритмический синдром и синкопе/пресинкопе предшествовали клинической манифестации фенотипа в 55% (n=33) случаев НКМП. Симптомы СН наблюдались у 29 (48,3%) пациентов, а снижение локальной сократительной функции миокарда обнаружено у 59 (98,3%) исследуемых лиц. В период 5-летнего наблюдения эпизоды ЖТА — неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ и/или уЖТ); желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) ⩾5000/24 ч и/или желудочковые куплеты ⩾100/24 ч выявлены у 37 (61,6%) пациентов. Пароксизмы уЖТ, в т.ч. с синкопе и успешной сердечно-легочной реанимацией (СЛР), зарегистрированы у 17 (28,3%) пациентов; пароксизмы нЖТ и клинически значимой ЖЭС по данным серийного ХМ выявлены у 35 (58,3%) пациентов; синкопальные эпизоды в анамнезе зафиксированы у 21 (35%) пациента, успешная СЛР — у 11 (18,3%); в 7 (11,7%) случаях документированы летальные исходы: фатальные тромбоэмболиче-

ские события (фТЭО) — 2, внезапная сердечная смерть (ВСС) — 2, декомпенсация СН — 3. Трансплантация сердца (ТС) выполнена 10 (16,7%) пациентам с резистентной к медикаментозной терапии СН, в 15 (30,6%) случаях были имплантированы кардиовертер-дефибрилляторы (КВД) или сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией КВД.

В результате генетического исследования у 42 (70%) из 60 пациентов с НКМП обнаружено 57 вариантов (в т.ч. 25 новых и 9 известных патогенных мутаций, 23 варианта соответствовали критериям VUS). Из 25 новых и 23 VUS вариантов в результате каскадного семейного скрининга для 29 мутаций установлена положительная косегрегация с заболеванием.

Таким образом, у 33 (55%) пациентов выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации. Дигенные изменения (патогенные варианты в двух генах: n=5; сочетание патогенного и VUS вариантов: n=8) выявлены у 13 (30,9%) носителей, доля таких пациентов составила 21,6% от общей выборки. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера (n=22 (57,9%)): *TTN* (n=6), *MYBPC3* (n=6), *MYH7* (n=5), *TPM1* (n=2), *ACTC1* (n=2), *MYH6* (n=1). В гене ламина А/С (*LMNA*), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 5 (13,1%) патогенных вариантов. В генах структурных и транспортных белков ионных каналов обнаружено 6 (15,8%) мутаций: *SCN5A* (n=3), *HCN4* (n=1), *SCN1B* (n=1), *SCN2B* (n=1).

Структура идентифицированных генетических вариантов у пациентов с НКМП схематически представлена на рисунке 2.

Для оценки фенотипических и генотипических взаимосвязей, для анализа клинических осложнений (ЖТА, фТЭО, СН, ТС) у пациентов с НКМП проведен корреляционный, многофакторный регрессионный и ROC-анализ.

Корреляционный анализ. В результате рангового корреляционного анализа Спирмена выявлены корреляции высокой степени значимости ($p<0,0005$) МРТ-маркера фиброза миокарда (LGE%) с ЭКГ показателями электрической нестабильности миокарда — TCP-TO: r=0,67; количеством отведений с фрагментацией QRS — nQRSfr: r=0,67; с удлинением QTc: r=0,68; с частотой и количеством желудочковых сокращений при нЖТ (r=0,61; p=0,0008), систолической дисфункцией желудочков (ФВ ЛЖ: r=-0,63; ФВ ПЖ: r=-0,54; $p<0,005$; TAPSE: r=-0,58) и увеличением Т1-времени релаксации при нативной (прконтрастной) МРТ сердца (r=0,84; p=0,0001).

Обнаружен неожиданный факт: отсутствие значимых корреляционных связей индексированного показателя НКМ (соотношение НКС/КС по данным ЭхоКГ и МРТ), одного из основных диагностических критериев НКМ, с другими фенотипическими параметрами и клиническими осложнениями.

Значимые положительные корреляции ($p<0,0001$) выявлены между маркерами электрической нестабильности миокарда (начало турбулентности TO: r=0,69; наклон турбулентности TS: r=0,93) и количеством идентифицированных мутаций у ген-позитивных пациентов. Обнаружены высокой степени значимости корреляции между патологической мАТВ и удлинением интервала QTc (r=0,87; $p<0,0001$), количеством ЭКГ отведений с фрагментацией QRS (nQRSfr: r=0,85; $p<0,0001$) и количеством сегментов миокарда с некомпактным строением (r=0,88; $p<0,0001$), а также с Т1-показателем МРТ прконтрастной релаксометрии (r=0,83; $p<0,0001$).

Обнаружены корреляционные взаимосвязи между постконтрастными МРТ показателями фиброза миокарда — количеством сегментов миокарда с фиброзом (nLGE ⩾25%) и отсроченным накоплением контраста в миокарде (%LGE) — с нативным Т1-показателем релаксации (r=0,88; r=0,84; $p<0,0001$). Значимые корреляции выявлены между параметрами ЭКГ — удлинением интервала QTc, длительностью QRS комплекса, увеличением угла QRS-T и количеством ЭКГ отведений с QRS фрагментацией (nQRSfr) — с МРТ признаками фиброза (nLGE, %LGE: $r>0,67$; $p<0,0001$).

Оценка маркеров фиброза. С учетом высокой значимости корреляционных связей ЭКГ параметров и МРТ-маркеров фиброза, в ROC-анализ включили все анализируемые показатели ($p\leqslant0,001$) для оценки неинвазивных предикторов фиброза. В результате экспоненциального анализа с построением характеристических ROC-кривых определены независимые маркеры фиброза миокарда и точки отсечения предикторов: нЖТ (пороговое значение количества эктопических комплексов в пароксизме нЖТ ⩾5: AUC 0,766; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,635-0,897; чувствительность 80%, специфичность 77%); фрагментация QRS (пороговое значение nQRSfr ⩾4 отведений ЭКГ: AUC 0,822; 95% ДИ: 0,706-0,938; чувствительность 76%, специфичность 92%); корригированный QT-интервал (QTc ⩾450 мс: AUC 0,828; 95% ДИ: 0,722-0,935; чувствительность 80%, специфичность 72%) и МРТ показатель нативной релаксометрии (Т1 ⩾1086 мс: AUC 0,752; 95% ДИ: 0,626-0,879; чувствительность 70%, специфичность 70%). Характеристические ROC-кривые с оценкой площади под кривыми (AUC) и пороговые точки отсечения предикторов, определенных в результате дважды отрицательного экспоненциального распределения совокупностей, представлены на рисунке 3 и в таблице 4.

Анализ фактора ген-позитивности. В результате сравнительного анализа фенотипических признаков у ген-позитивных и ген-негативных пациентов выявлены значимые различия (критерий Пирсона χ^2) по частоте выявления атриовентрикулярной блокады ($\chi^2=4,51$; p=0,034) и полной блокады левой ножки пучка Гиса ($\chi^2=6,13$; p=0,013), эпизодов желудочковой

Таблица 4

Результаты ROC-анализа предикторов фиброза с оценкой характеристических кривых

Предикторы	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость (p)	Пороговое отсечение предиктора	Асимптотический 95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Неустойчивая ЖТ (к-во ЖЭС в пароксизме нЖТ)	0,766	0,067	0,001	5	0,635	0,897
Количество отведений ЭКГ с QRSfr, n	0,822	0,059	0,000	4	0,706	0,938
Длительность интервала QTc, мс	0,828	0,054	0,000	450	0,722	0,935
МРТ параметр нативной Т1-релаксометрии, мс	0,752	0,064	0,001	1086	0,626	0,879

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма.

тахикардии (нЖТ: χ^2=5,44; p=0,02), синкопе и систолической дисфункции ЛЖ/ПЖ ($\chi^2 \geqslant 6,51$; $p \leqslant 0,01$), патологических тестов мАТВ и TCP-TS ($\chi^2 \geqslant 6,62$; $p \leqslant 0,01$), фрагментации комплекса QRS (QRSfr: χ^2=8,82; p=0,003) и фиброза миокарда (LGE: χ^2=7,16; p=0,007). По частоте обнаружения бивентрикулярного НКМ, фиброза миокарда, патологического показателя TCP-TO и сниженной систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) группа пациентов с семейной формой заболевания значимо отличалась ($p \leqslant 0,001$) от когорты пациентов со спорадической НКМП ($\chi^2 \geqslant 11,2$). Наибольший риск систолической дисфункции (ФВ ЛЖ ⩽45%) определен для носителей дигенных мутаций (Кохран тест: отношение шансов 38; 95% ДИ 4,74-305; p=0,0001). Ассоциация ген-позитивности с композитной точкой неблагоприятных клинических исходов (ВСС, смерть вследствие прогрессирующей СН или фТЭО, ТС, СЛР) определена на уровне прогностической значимости (критерий Мак-Немара χ^2=22,9; p=0,0001).

Многофакторный регрессионный анализ конечных точек. Для множественного регрессионного анализа применили процедуру включения факторов с уровнем значимости p<0,045 по данным дисперсионно-дискриминантных различий. В качестве первичных конечных точек были приняты следующие жизнеугрожающие ЖТА: уЖТ (по данным ХМ или телеметрии имплантированных устройств), ВСС, СЛР, обоснованные шоковые разряды КВД/сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией КВД. В качестве композитных конечных точек были приняты комбинированные кардиоваскулярные события: смерть вследствие прогрессирования СН или фТЭО, ВСС, СЛР, ТС, имплантация КВД или сердечного поддерживающего устройства (LVAD, от англ. left ventricular assist device).

В результате регрессионного анализа первичной конечной точки (жизнеугрожающие ЖТА), с пошаговым включением переменных по методу Фишера, построены две прогностические модели. Итоги регрессии проверили с помощью анализа регрессионных остатков, для оценки качества моделей и определения пороговых значений предикторов проведен ROC-анализ с построением характеристических кривых. Результаты регрессии и оценки моделей представлены в таблице 5 и на рисунке 4.

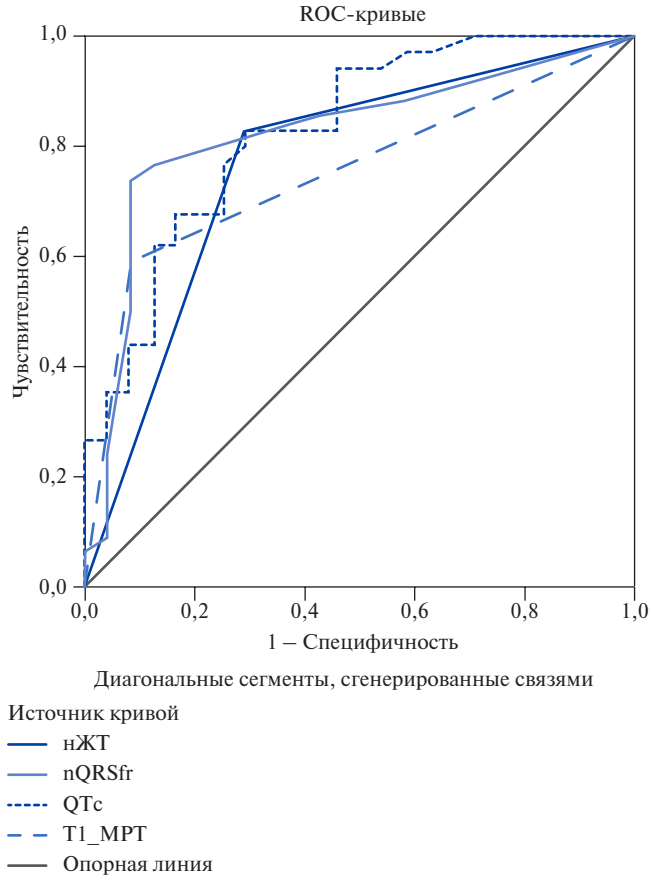


Рис. 3. ROC-кривые дважды отрицательного экспоненциального распределения независимых предикторов фиброза миокарда.
Сокращения: нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, МРТ — магнитно-резонансная томография.

В результате регрессионного анализа ЭКГ, ЭхоКГ и ХМ параметров определены 3 независимых электрических предиктора жизнеугрожающих ЖТА (Модель-I: R=0,95; R^2=0,90; F=15,0; p<0,0006): фрагмен-

Таблица 5

Результаты регрессионного анализа первичной конечной точки

Итоги множественной регрессии (модели)				**Оценка модели по данным ROC-анализа**		
Модель I (R=0,949; R^2=0,900; F(3,5)=15,0; p<0,0006)				AUC (площадь)	Асимптотический 95% ДИ	p
				0,795	0,678-0,919	0,0001
Предикторы	Коэффициент B	Стандартная ошибка B	p	**Точки отсечения предикторов**		
Свободный член	-1,789	0,508	0,017	-		
Фрагментация QRS, n	-1,067	0,177	0,002	Пороговое значение предиктора: ⩾4 отведениях ЭКГ с QRSfr		
Интервал QTc, мс	1,355	0,228	0,002	Пороговое значение предиктора: ⩾449 мс		
Угол QRS-T, град	-0,751	0,198	0,013	Пороговое значение предиктора: ⩾117°		
Модель II (R=0,888; R^2=0,788; F (7,62)=32,9; p<0,0001)				AUC (площадь)	Асимптотический 95% ДИ	p
				0,849	0,763-0,957	0,0001
Предикторы	Коэффициент B	Стандартная ошибка B	p	**Точки отсечения предикторов**		
Свободный член	-0,300	0,125	0,021	-		
Фрагментация QRS, n	0,074	0,001	0,000	Пороговое значение предиктора: ⩾4 отведениях ЭКГ с QRSfr		
Фиброз миокарда (сегменты), n	-0,426	0,097	0,000	Пороговое значение: ⩾2 сегментов с LGE ⩾25%		
нЖТ и/или ЖЭС, ЧСС, n	0,455	0,116	0,000	Пороговые значения: нЖТ с ЧСС ⩾150 уд./мин и/или ⩾5000 ЖЭС/24 ч		
ФВ ЛЖ, %	-0,198	0,063	0,003	Пороговое значение предиктора: ФВ ⩽39%		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

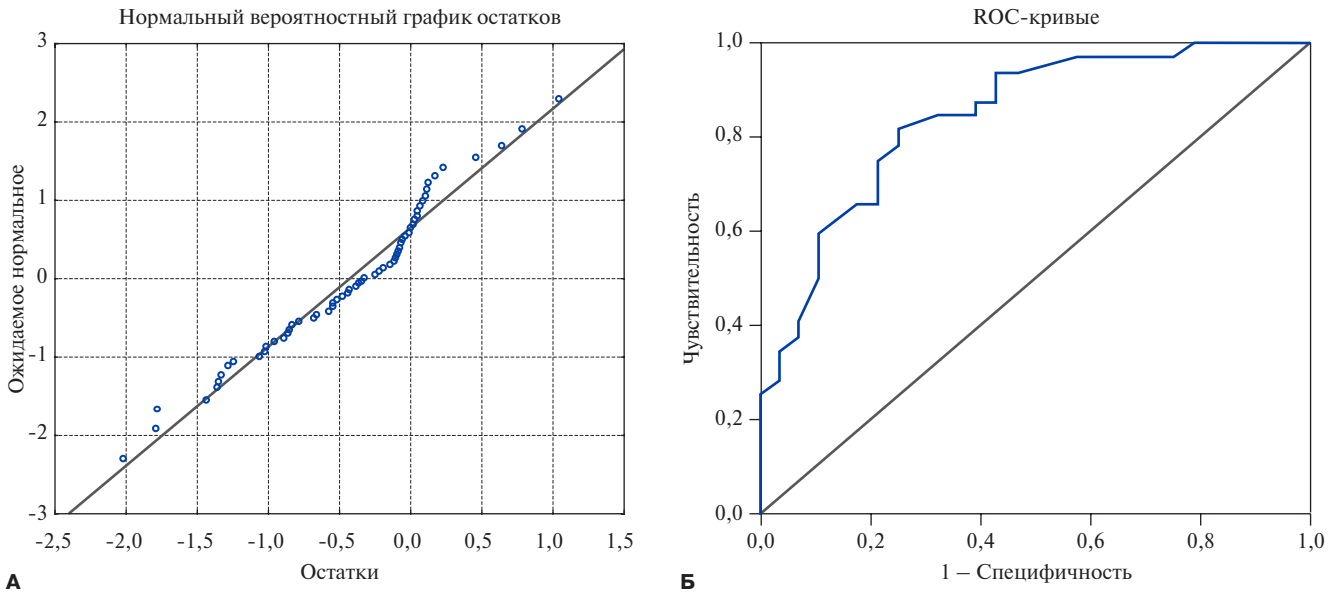


Рис. 4. График регрессионных остатков и характеристическая ROC-кривая, схематически демонстрирующие высокое функциональное качество регрессионной Модели-II. (**А**) резидуальная кривая нормального вероятностного распределения остатков в результате проверки регрессионной модели прогноза; (**Б**) ROC-кривая с оценкой (AUC=0,849) прогностической значимости Модели-II.

тация QRS (nQRSfr: β=-1,07; p=0,002), удлинение QTc (β=1,35; p=0,002) и увеличение угла QRS-T (β=-0,75; p=0,013). После включения в анализ множественной регрессии дополнительных МРТ показателей, следующие предикторы, такие как фиброз миокарда в двух и более сегментах, систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ), фрагментация QRS и пароксизмы нЖТ с ЧСС ⩾150 уд./мин и/или ЖЭС ⩾5000/24 ч, продемонстрировали значимое прогностическое влияние на развитие аритмической конечной точки (Модель-II: R=0,89; R^2=0,79; F=32,9; p<0,0001).

Таким образом, легко реализуемая на этапе первичного скрининга пациентов Модель-I стратификации риска (с оценкой поверхностной стандартной ЭКГ-12, ХМ и ЭхоКГ) уже при первичном осмотре позволит выделить группу пациентов повышенного

Таблица 6

Результаты регрессионного анализа композитной конечной точки

Итоги множественной регрессии для зависимой переменной: комбинированная конечная точка (R=0,899; R^2=0,809; F(5,41)=34,8; p<0,00001; стандартная ошибка оценки: 0,233)						
Переменные	БЕТА	Стандартная ошибка — БЕТА	B	Стандартная ошибка — B	t (41)	p
Свободный член	-	-	-1,213	0,399	-3,044	0,0041
Ген-позитивность (патогенная мутация, n)	0,852	0,089	0,868	0,091	9,481	0,0000
ФВ ЛЖ, %	-0,374	0,087	-0,279	0,065	-4,293	0,0001
Ширина QRS, мс	0,174	0,079	0,002	0,001	2,182	0,0349
Фиброз сегментов, n	0,186	0,071	0,067	0,026	2,604	0,0127
мАТВ макс., мкВ	0,164	0,081	0,002	0,001	2,026	0,0483

Сокращения: мАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

риска для дальнейшего наблюдения и обследования. В то время как на следующем этапе — при интегральной оценке результатов ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ и МРТ данных — более качественную прогностическую функцию показала регрессионная Модель-II. Вероятностный график остатков и ROC-кривая, представленные на рисунке 5, схематически демонстрируют высокое функциональное качество риск-стратификации Модели-II (максимальное приближение вероятностного резидуального распределения к нормальному и площадь под ROC-кривой AUC 0,849; 95% ДИ: 0,763-0,957; p=0,0001; чувствительность 82%, специфичность 77%).

В результате ROC-анализа определены пороговые значения (оптимальные точки отсечения) независимых предикторов жизнеопасных ЖТА событий у пациентов с НКМП: фиброз миокарда в двух и более сегментах — nLGE ⩾2 (AUC 0,824; 95% ДИ: 0,716-0,931; p=0,0001; чувствительность 69%, специфичность 79%), систолическая дисфункция — ФВ ЛЖ ⩽39% (AUC 0,832; 95% ДИ: 0,720-0,943; p=0,0001; чувствительность 85%, специфичность 70%), фрагментация QRS в четырех и более отведениях ЭКГ (AUC 0,739; 95% ДИ: 0,602-0,876; p=0,003; чувствительность 70%, специфичность 75%) и быстрая нЖТ с ЧСС ⩾150 уд./мин и/или ЖЭС ⩾5000/24 ч (AUC 0,829; 95% ДИ: 0,719-0,940; p=0,0001; чувствительность 76%, специфичность 83%).

Для анализа композитной конечной точки проведен многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением факторов риска. В результате построения прогностической модели (R=0,89; R^2=0,81; F=34,8; p<0,0001) выявлено 5 независимых предикторов комбинированных неблагоприятных кардиоваскулярных событий: патогенная мутация (β=0,85; p=0,00001), систолическая дисфункция (β=-0,37; p=0,0001), расширение QRS (β=0,17; p=0,035), фиброз миокарда (β=0,19; p=0,013), патологическая мАТВ (β=0,16; p=0,048). Итоги регрессии для композитной конечной точки представлены в таблице 6.

Таким образом, генетическая детерминированность (наличие у пациентов НКМП-ассоциированных

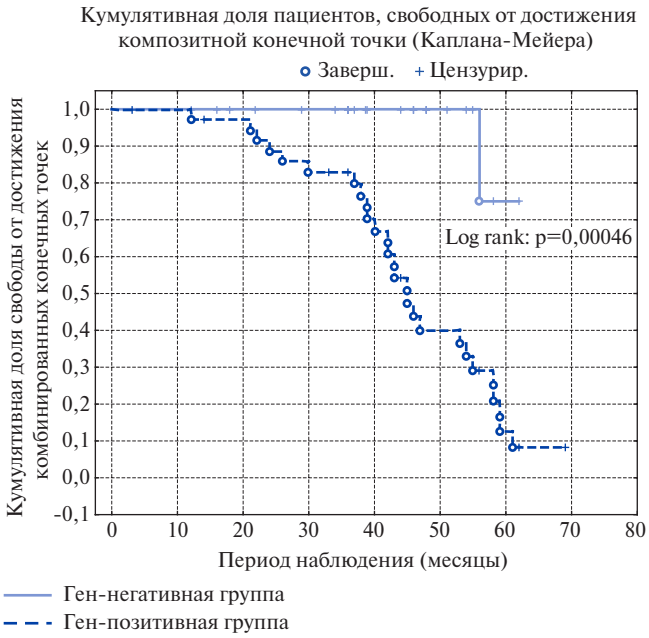


Рис. 5. Кривые выживаемости (графики свободы от достижения композитной конечной точки) Каплана-Мейера.

патогенных генетических вариантов), наряду с систолической дисфункцией ЛЖ, расширением комплекса QRS и патологической мАТВ, классифицированы как независимые факторы риска, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания (смерть вследствие декомпенсации СН или фТЭО, ВСС, СЛР, ТС).

Для подтверждения значимости генетической составляющей и определения доли пациентов с НКМП, свободных от достижения композитной конечной точки в зависимости от генотипа, проведен анализ Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. Для оценки кривых применили лог-ранговый критерий и F-критерий Кокса для малых выборок, согласно которым (WW=-8,69; стат. крит. =-3,51; p=0,00046; и F(2,54)=28,3; p=0,00001) долевые различия в достижении комбинированной конечной точки в сравниваемых группах подтвердили высокую прогностическую значимость фактора ген-пози-

Таблица 7

Стандартизованные коэффициенты категориальной регрессии

Итоги CATREG: R=0,803; R^2=0,645; ошибка предск. =0,35; F=10,1; p=0,0001					
Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		Степень своб.	F	Значимость p
	Бета	Бутстреп (1000) оценка, средне-квадр. ошибка			
ФВ ЛЖ, %	-0,284	0,116	1	5,961	0,018
Ген-позитивность	0,464	0,119	2	15,162	0,000
Ширина QRS, мс	0,214	0,105	3	4,113	0,011
Фиброз сегм., n	0,207	0,119	3	3,053	0,037
Зависимая переменная: комбинированная конечная точка					

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Таблица 8

Уровни важности предикторов, корреляции и допустимые отклонения

Предикторы	Корреляции			Важность	Допуск	
	Нулевого порядка	Частично	Компонент		После преобразования	Перед преобразованием
ФВ ЛЖ	-0,570	-0,388	-0,251	0,250	0,779	0,639
Ген-позитивность	0,686	0,561	0,403	0,493	0,757	0,697
Ширина QRS	0,474	0,315	0,197	0,157	0,854	0,758
Фиброз миокарда	0,308	0,326	0,206	0,100	0,981	0,951
Зависимая переменная: комбинированная конечная точка						

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

тивности у пациентов с НКМП. Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунке 5.

Таким образом, при сравнении генотипов и фенотипов НКМП обнаружены строгие взаимосвязи между генетическим статусом, систолической дисфункцией ЛЖ, широким QRS комплексом, фиброзом миокарда, патологическим тестом мАТВ и неблагоприятными клиническими исходами. Кривые выживаемости Каплана-Мейера графически демонстрируют более высокую частоту неблагоприятных исходов (композитная конечная точка) у ген-позитивных пациентов с НКМП. Результаты этого анализа отражают сложный континуум клинической экспрессии генетических форм НКМП с более выраженными электрическими, структурными и функциональными изменениями миокарда, определяющими неблагоприятный прогноз заболевания.

Для разработки модели прогноза, технически пригодной (с позиций простоты и удобства калькуляции) для практического применения с целью своевременной риск-стратификации, проведен категориальный анализ с оценкой степени “важности” выявленных факторов риска.

Категориальный регрессионный анализ. Для оптимального шкалирования с определением “коэффициентов важности” идентифицированных факторов риска неблагоприятного прогноза НКМП проведена процедура категориальной регрессии (CATREG). В регрессионную модель в качестве независимых переменных включили все выявленные предикторы (ген-позитивность, ФВ ЛЖ, длительность QRS комплекса, фиброз миокарда и показатель максимальной мАТВ). Результаты и стандартизованные коэффициенты категориальной регрессии представлены в таблице 7.

Для оптимального шкалирования проведен анализ “степени важности” коэффициентов, отражающих ожидаемое реальное влияние независимых переменных-предикторов на зависимую переменную — конечную точку. Абсолютные значения коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии и степени вклада каждого предиктора в ожидаемый прогноз (комбинированные неблагоприятные кардиоваскулярные события). Уровни важности предикторов представлены в таблице 8.

Так, на основании выявленных “коэффициентов важности” для соответствующих предикторов (общая сумма баллов шкалы составляет 100) присвоены значения баллов построенной шкалы прогноза (табл. 9).

Для определения порогового суммарного балла, после превышения которого переменная-предиктор оказывает значительное влияние на прогноз НКМП, сформирована новая переменная для всех наблюдений когорты — суммарный балл по представленной шкале. С помощью ROC-анализа идентифицировано пороговое значение суммарного балла (Σ=41: AUC 0,832; 95% ДИ: 0,737-0,984; p=0,0001; чувствительность 79%, специфичность 78%), ассоциированное с высоким риском неблагоприятных клинических событий.

Таблица 9

Шкала прогнозирования комбинированных неблагоприятных событий

Предикторы	Точка отсечения (состояние)	Балл
Ген-позитивность (патогенные мутации)	Есть/нет	49
Фракция выброса ЛЖ, %	⩽39	25
Ширина QRS, мс	⩾140	16
Количество сегментов миокарда с фиброзом, n	⩾2	10

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

Обсуждение

Таким образом, негативное ремоделирование, нарушение структуры и функции сердца (фиброз, снижение контрактильности) у пациентов с НКМП оказывают неблагоприятное влияние на прогноз [17]. Результаты представленного исследования подтверждают этот постулат и согласуются с данными проспективного многоцентрового исследования, опубликованного Andreini D, et al. (2016), в котором структурно-функциональные изменения миокарда (дилатация ЛЖ с систолической дисфункцией и фиброзом) были определены в качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода НКМП, в то время как доказательств значимого влияния индекса НКМ (соотношение НКС/КС) на долгосрочный прогноз авторы не получили [18]. Однако Andreini D, et al. (как и авторы настоящего исследования) анализировали данные только взрослых пациентов, поэтому концепцию низкой прогностической значимости индекса НКМ нецелесообразно интерполировать на ювенильную популяцию младенцев и детей с обширной площадью НКМ.

Полученные нами результаты оценки прогностической значимости корригированного QT-интервала и фрагментированного комплекса QRSfr согласуются с данными исследований Zhou H, et al. (2017), которые обнаружили значимые взаимосвязи удлиненного интервала QTc с распространенным фиброзом миокарда и неблагоприятным прогнозом НКМП [19]. В исследовании Cetin M, et al. (2016) авторы провели анализ клинических исходов НКМП и оценку ЭКГ (с идентификацией фрагментированного комплекса QRS в отведениях, соответствующих боковым и нижним сегментам) у 88 пациентов; в результате, фрагментированный QRS определен исследователями в качестве независимого предиктора аритмических событий и смертности от всех сердечно-сосудистых осложнений [20]. В работах Zhou H, et al. (2016) и Araujo-Filho J, et al. (2018) авторы предложили для пациентов с НКМП более чувствительный (по сравнению с показателем LGE при контрастном усилении) нативный МРТ маркер ранней стадии фиброза миокарда — Т1-показатель преконтрастной релаксации [21, 22], что подтверждают и наши результаты. Возможно, нативную Т1-релаксометрию целесообразно использовать в качестве альтернативного инструмента в диагностике интерстициального фиброза миокарда без использования парамагнитных контрастных веществ (у части пациентов с противопоказаниями к введению гадолиния это вполне оправдано), но эти выводы требуют более весомых доказательств и подтверждения в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

В представленном выше исследовании, несмотря на строгие критерии включения, обнаружена значительная клиническая гетерогенность НКМП. В когорте пациентов с НКМП выявлены фенотипы, перекрывающиеся почти со всеми другими формами КМП — в ассоциации с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией, а также смешанные подтипы (НКМП+ДКМП+ГКМП), аритмические бивентрикулярные фенотипы и/или более “мягкие” формы НКМП с нарушением регионарной сократительной функции без значимой дилатации и систолической или диастолической дисфункции (рис. 6).

При такой выраженной фенотипической гетерогенности установлен вполне ожидаемый факт генотипической неоднородности — генетический статус пациентов с НКМП представлен широким спектром патогенных вариантов — от одной, двух и более мутаций в самых различных генах, способных вызвать заболевание; выявлены мутации в генах, кодирующих компоненты белков саркомера, Z-диска, ядра, цитоскелета, мембран ионных каналов и митохондрий (рис. 2, 6).

Интересно, что у носителей двух генетических вариантов только в половине случаев наблюдались смешанные или перекрывающиеся (overlapping) фенотипы НКМП, и наоборот, среди моногенной патологии (один патогенный генетический вариант) встречались смешанные фенотипы (с наличием признаков НКМП+ДКМП+ГКМП). Так, среди перекрывающихся фенотипов НКМП в 2 случаях верифицирована болезнь Данона, ассоциированная со специфическим генотипом (варианты в гене *LAMP2*), для которого характерна вариабельность органных и системных проявлений, и саркомерная патология с мутацией в одном гене (например, в *MYH7*, *TTN*, *ACTC1*). Ламинопатии (мутации в *LMNA*) в 60% случаев были ассоциированы с ДКМП-подобным фенотипом НКМП, а *ILK* мутации — с аритмогенной

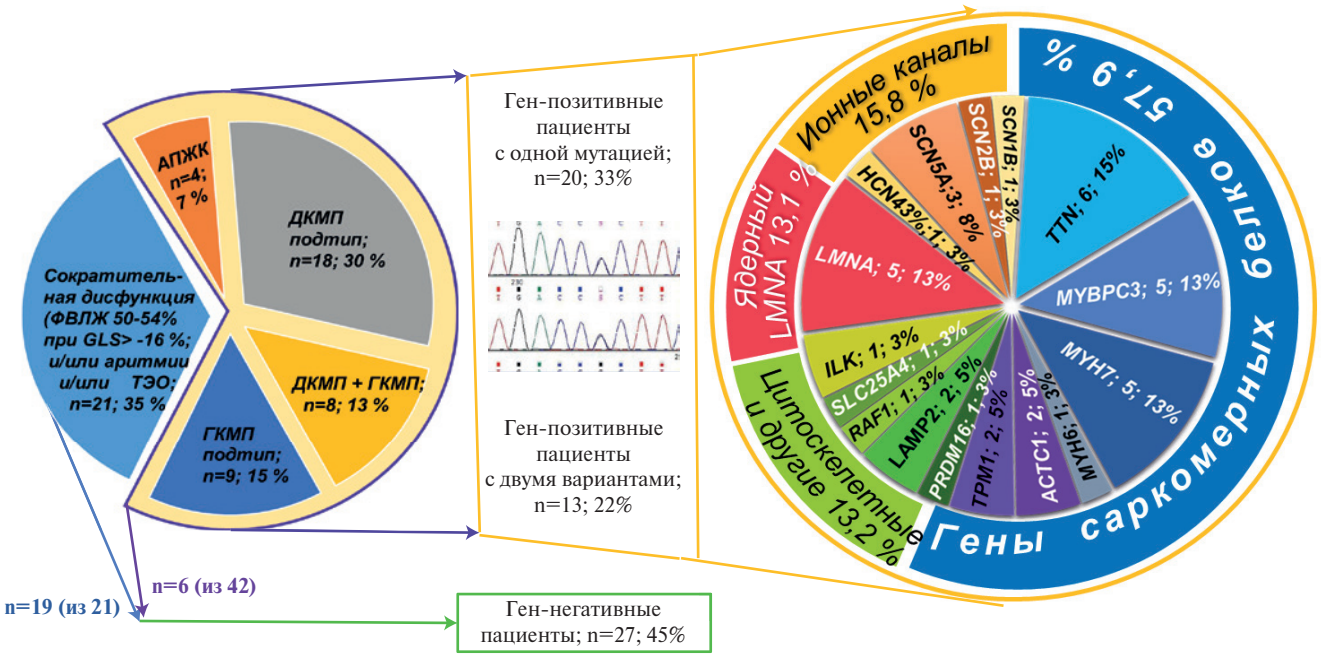


Рис. 6. Структура фенотипической вариабельности и генетической гетерогенности НКМП.
Сокращения: АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

правожелудочковой кардиомиопатией (подтипом НКМП).

Ещё один интересный факт, выявленный в данной работе, требует подтверждения на большей выборке исследуемых. Патогенные (или вероятно патогенные) мутации выявлены у 33 пациентов, в т.ч. у 31 носителя с признаками другой перекрывающейся (overlapping) или смешанной КМП (сочетание нескольких фенотипов) и только у 2 пациентов с “мягкой” формой НКМП с локальной сократительной дисфункцией (ФВ ЛЖ 50-54% при GLS >-16%) и аритмическим синдромом. Похожие результаты получили Miller E, et al. (2017) и Ichida F, et al. (2020) при генетическом обследовании детской популяции НКМ. Авторы подтвердили гипотезу о низком удельном весе выявления генетических мутаций у пациентов с изолированной формой НКМ по сравнению с НКМП, перекрывающейся с другими формами КМП, — положительные результаты генетического тестирования наблюдались только при сочетании НКМ с фенотипами ДКМП и ГКМП [23, 24].

Заключение

1. Таким образом, результаты исследования подтвердили генетическую детерминированность НКМП (55% случаев), что определяет целесообразность генетического скрининга пациентов и необходимость семейного клинического и молекулярного обследования (каскадный скрининг родственников).

2. Подтвержден факт значительной генетической и клинической гетерогенности НКМП с преобладающими мутациями (57,9%) в генах саркомерных белков.

3. В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания: генетическая причина — патогенная мутация, систолическая дисфункция ЛЖ, фиброз миокарда и широкий комплекс QRS.

4. На основании проведенного исследования и литературного анализа [18] авторы пришли к следующим выводам:

(а) “золотого стандарта диагностики НКМП”, как и согласованных международных рекомендаций, на сегодняшний день не существует; по-прежнему сохраняется клиническая неопределенность в интерпретации НКМ (НКМ — причина КМП или НКМ — следствие КМП);

(б) для верификации диагноза НКМП целесообразно проводить интегральную оценку результатов ЭКГ, ХМ и визуализирующих методов с анализом морфологических и клинических критериев, сопоставлением их с историей болезни пациента и его родственников.

В заключении мы предлагаем алгоритм диагностики НКМП (рис. 7), позволяющий использовать вспомогательный диагностический арсенал для определения клинических признаков, имеющих решающее значение для распознавания и прогноза НКМП с учетом новых предикторов (фрагментация QRS

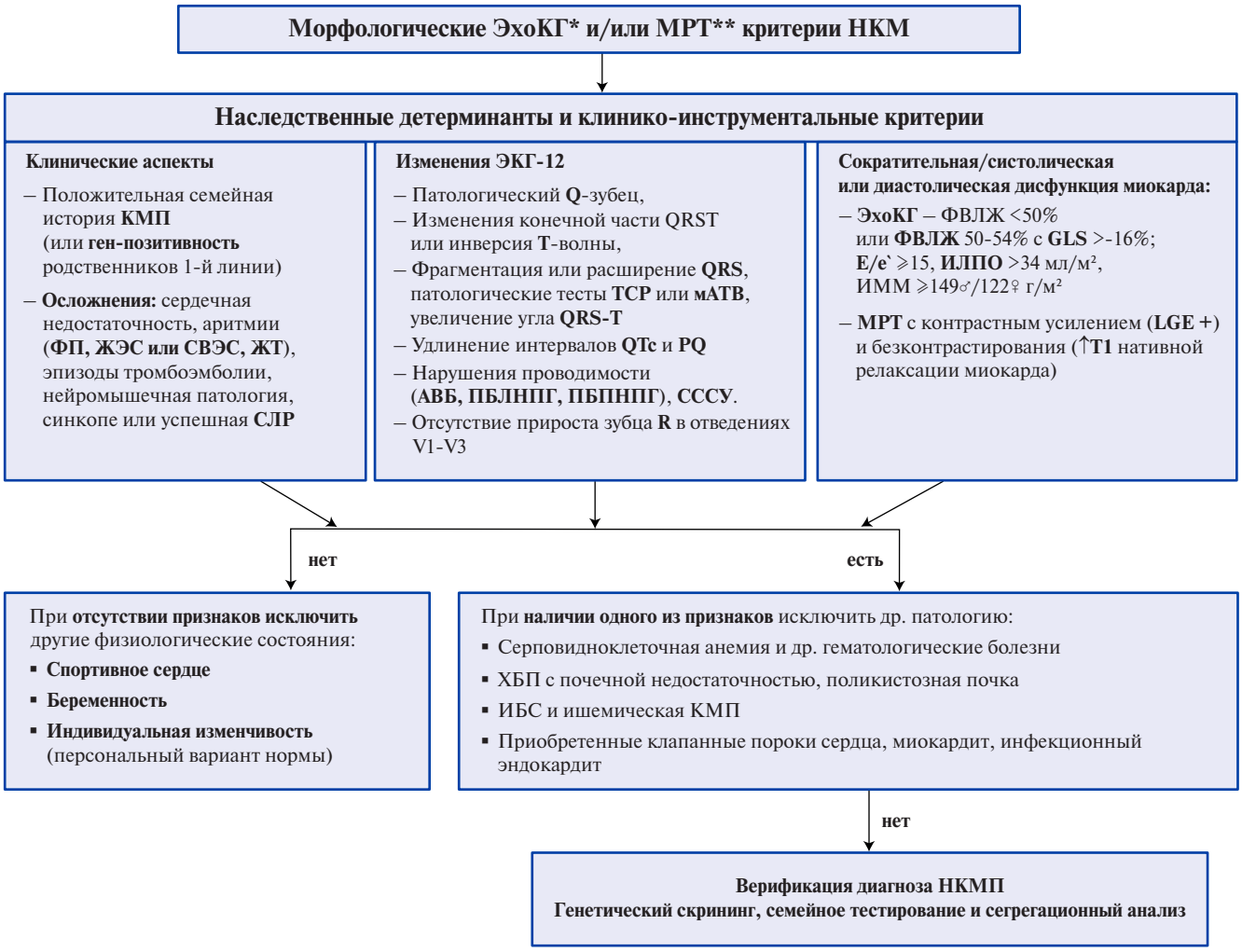


Рис. 7. Алгоритм диагностики НКМП.

Примечания: * — при ЭхоКГ рекомендовано использование модифицированных критериев Jenni; ** — при МРТ исследовании рекомендованы к применению критерии Jacquie или Grothoff (допустимо применение критериев Captur); критерии Petersen не рекомендованы к применению вследствие их низкой специфичности [24].

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, мАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛПО — индекс объема левого предсердия, ИММ — индекс массы миокарда, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СВЭС — суправентрикулярная экстрасистолия, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

комплекса, удлинение QTc, расширение QRS, патологические ТСР и мАТВ, замедление МРТ прероконтрастной Т1-релаксации, генетические мутации), с отдельным указанием позиции европейских экспертов относительно применения морфологических критериев НКМ. Так, группа итальянских ученых во главе с авторитетным экспертом Sinagro G, et al. (2019) рекомендует при ЭхоКГ использовать диагностические модифицированные критерии Jenni, а при МРТ — критерии Jacquie или Grothoff (допустимы критерии Captur); авторы считают, что применение критериев Petersen приводит к гипердиагностике НКМП, поэтому использование их в клинической практике (вследствие низкой специфичности) является нецелесообразным [25].

Ограничения исследования: 1) представленное исследование выполнено на относительно небольшом массиве данных; 2) из исследования исключили асимптомных пациентов с изолированным НКМ, тем самым, возможно, пропустили те бессимптомные случаи, которые могли бы быть позже диагностированы как НКМП в результате выполнения сегрегационного обследования (каскадный семейный скрининг, генетическое тестирование); 3) не исключена вероятность гиподиагностики генетических причин НКМП при выявлении у паци-

ентов редких VUS, которые в настоящее время не классифицируются как патогенные, но потенциально (при накоплении данных в будущем) они могут быть интерпретированы как вероятно патогенные; 4) результаты сегрегационного анализа в некоторых семьях пробандов были неоднозначными или малоинформативными вследствие их малочисленности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1840-50. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.030.
2. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet. 2015;386:813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
3. Nucifora G, Aquaro GD, Masci PG, et al. Magnetic resonance assessment of prevalence and correlates of right ventricular abnormalities in isolated left ventricular noncompaction. Am J Cardiol. 2014;113:142-6. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.049.
4. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction. J Am Coll Cardiol. 2018;71:723-6. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.031.
5. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. Cardiology. 2009;112:158-64. doi:10.1159/000147899.
6. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. Circulation. 2014;130:475-83. doi:10.1161/circulationaha.114.008554.
7. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? Heart. 2013;99:401-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303418.
8. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, et al. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. J Cardiol. 2016;68:431-8. doi:10.1016/j.jjcc.2015.11.008.
9. Caselli S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Left ventricular noncompaction diagnosis and management relevant to pre-participation screening of athletes. Am J Cardiol. 2015;116:801-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.055.
10. Stähli B, Gebhard C, Biaggi P, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. Int J Cardiol. 2013;167:2477-81. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.095.
11. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71:711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
12. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
13. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol. 2002;90:899-902. doi:10.1016/S0002-9149(02)02723-6.
14. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction. J Am Coll Cardiol. 2005;46:101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
15. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur Heart J. 2010;31:1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
17. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-Compact Cardiomyopathy: Clinical-Genetic Analysis (the First Experience in Belarus). Cardiology in Belarus. 2019;11(5):678-97.
18. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
19. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33:2013-20. doi:10.1007/s10554-017-1209-9
20. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, et al. Usefulness of fragmented QRS complex to predict arrhythmic events and cardiovascular mortality in patients with noncompaction cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2016;117:1516-23. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.022.
21. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Characterization of compacted myocardial abnormalities by cardiac magnetic resonance with native T1 mapping in left ventricular non-compaction patients — a comparison with late gadolinium enhancement. Circ J. 2016;80:1210-16. doi:10.1253/circj.CJ-15-1269.
22. Araujo-Filho JAB, Assuncao ANJr, Tavares de Melo MD, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19:888-95. doi:10.1093/ehjci/jey022.
23. Miller EM, Hinton RB, Czosek R, et al. Genetic testing in pediatric left ventricular noncompaction. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(6):e001735. doi:10.1161/circgenetics.117.001735.
24. Ichida F. Left ventricular noncompaction — Risk stratification and genetic consideration. Journal of Cardiology. 2020;75(1):1-9. doi:10.1016/j.jjcc.2019.09.011.
25. Negri F, De Luca A, Fabris E, et al. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis. Heart Fail Rev. 2019;24(3):315-323. doi:10.1007/s10741-018-9763-3.

PHILIPS

Ультразвуковая диагностика

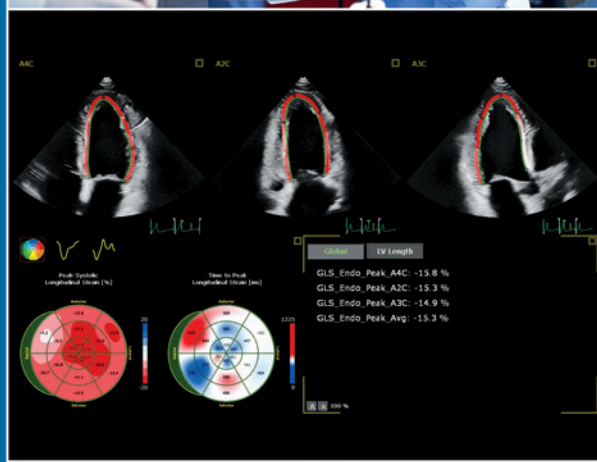
EPIQ CVx

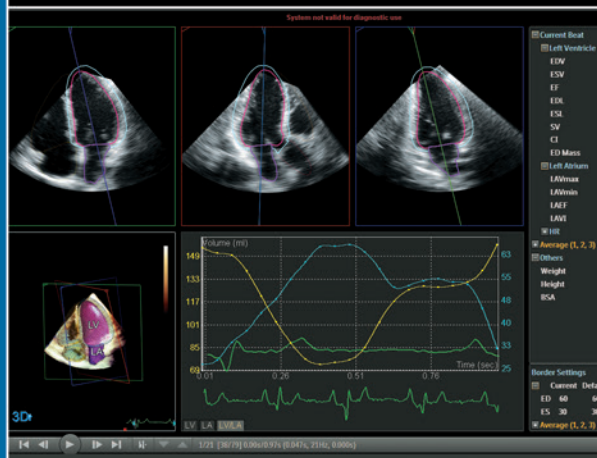
Разработана специально для кардиологии. Создана для заботы о пациентах.

Ультразвуковая диагностическая система для кардиологии нового поколения Philips EPIQ CVx[1] – это сочетание достоверной клинической информации, высокой производительности и упрощения рабочего процесса, которые способствуют уверенности врача в принятии решений в ходе ультразвуковых исследований в детской и взрослой кардиологии, в том числе пренатальной, а также при интервенционных вмешательствах.

- OLED монитор второго поколения. Визуализация с большей чёткостью, контрастностью и высокой цветопередачей. Блики отсутствуют.
- Автоматический расчет стрейна камер сердца (ПЖ, ЛЖ, ЛП).
- Динамическая объемная количественная оценка трех камер сердца дает клинически важную информацию за считанные секунды.
- Фотореалистичные 3D изображения анатомических структур сердца с виртуальным источником света.







Переходите на новый уровень диагностики в кардиологии вместе с EPIQ CVx!

Узнайте больше:

innovation you

[1] РУ № РЗН 2014/2234 «Система ультразвуковая диагностическая EPIQ с принадлежностями» от 17.07.2019. Маркетинговая конфигурация EPIQ CVx.

Реклама

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы

Большедворская О. А.[1], Протасов К. В.[2], Улыбин П. С.[1], Дворниченко В. В.[1,2]

Цель. Изучить частоту встречаемости, клинические особенности и установить предикторы послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) при хирургическом лечении больных раком легкого.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включен 2051 пациент (1373 мужчины и 678 женщин, средний возраст 65,5 [62-69] лет), перенесшие торакотомию по поводу немелкоклеточного рака легкого. На 1 этапе рассчитывали частоту обнаружения послеоперационного ИМ (%) с 95% доверительным интервалом (ДИ) во взаимосвязи с полом, возрастом, объемом операции. На 2 этапе проведено исследование "случай-контроль" в группах с выявленным на 1 этапе ИМ (n=33) и без ИМ (n=130), сформированных методом подобранных пар. Проводили сравнительный межгрупповой анализ и оценивали по отношению шансов (ОШ) прогностическую значимость 60 клинических периоперационных показателей. Признаки, ассоциированные с ИМ в однофакторной регрессионной модели, включались в многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. Выявляли совокупность независимых предикторов ИМ.

Результаты. Частота послеоперационного ИМ составила 1,61 [0,67-1,76]%. Более часто ИМ диагностирован среди мужчин (2,26%), по сравнению с женщинами (0,29%), и после пневмонэктомии (3,92%), по сравнению с меньшим объемом операции (0,37%). Развитие ИМ было ассоциировано с коморбидными состояниями, интенсивностью курения, правосторонними пневмонэктомиями, увеличением дооперационного числа лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, объема кровопотери, длительности операции, частоты сердечных сокращений (ЧСС) после операции, снижением общего белка крови до операции, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов после операции, интраоперационного артериального давления (АД). Посредством множественной логистической регрессии установлены прогностические факторы, обеспечивающие наиболее точную оценку вероятности ИМ. Это послеоперационная ЧСС (ОШ 4,06 [95% ДИ 1,58-10,43]), электрокардиографический индекс Соколова-Лайона (ОШ 1,54 [95% ДИ 1,14-2,07]), индекс ACS-NSQIP для кардиальных осложнений (ОШ 3,86 [95% ДИ 1,36-10,92]), общий белок (ОШ 0,17 [95% ДИ 0,04-0,71]) и лейкоциты крови (ОШ 1,54 [95% ДИ 1,03-2,31]) до операции, минимальное интраоперационное систолическое АД (ОШ 0,35 [95% ДИ 0,15-0,83]).

Заключение. Частота послеоперационного ИМ у больных раком легкого составляет 1,61%. Установлены независимые предикторы послеоперационного ИМ: индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS-NSQIP, минимальное интраоперационное систолическое АД и ЧСС после операции.

Ключевые слова: послеоперационный инфаркт миокарда, рак легкого, пневмонэктомия.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Иркутск; [2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия.

Большедворская О. А. — врач-терапевт торакального хирургического отделения, ORCID: 0000-0002-8993-2503, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Улыбин П. С. — врач-хирург торакального хирургического отделения, ORCID: 0000-0003-3064-8441, Дворниченко В. В. — д.м.н., профессор, главный врач; зав. кафедрой онкологии, ORCID: 0000-0002-1777-5449.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
k.v.protasov@gmail.com

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — интерквартильный размах, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 03.06.2020
Рецензия получена 07.07.2020
Принята к публикации 07.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Большедворская О. А., Протасов К. В., Улыбин П. С., Дворниченко В. В. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3946. doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors

Bolshedvorskaya O. A.[1], Protasov K. V.[2], Ulybin P. S.[1], Dvornichenko V. V.[1,2]

Aim. To study the incidence, clinical features and predictors of postoperative myocardial infarction (MI) after lung cancer surgery.

Material and methods. The retrospective analysis included 2051 patients (1373 males and 678 females, mean age, 65,5 [62-69] years), who underwent thoracotomy for non-small cell lung cancer. At the first stage, the incidence rate of postoperative MI (%) was calculated with 95% confidential interval (CI) in relation to sex, age and extent of surgery. At the second stage, the case-control study was carried out in groups with MI revealed on the first stage (n=33) and without MI (n=130), formed by individual criteria-based matching. A comparative intergroup analysis was performed and prognostic value of 60 clinical perioperative indicators was assessed by odds ratio (OR). The features associated with MI in the univariate regression model were introduced into multivariate stepwise logistic regression. Independent MI predictors was revealed.

Results. The postoperative IM incidence rate amounted to 1,61 [0,67-1,76]%. MI was more frequently diagnosed in men than women (0,29%), and after pneumonectomy (3,92%) compared with less operative extent (0,37%). MI was associated with comorbidities, smoking intensity, right pneumonectomy, preoperative increase in white blood cells, neutrophils and monocytes, blood loss volume, surgery duration, postoperative heart rate, preoperative decrease in serum total protein, postoperative haemoglobin, haematocrit, red blood cells decrease, and intraoperative blood pressure (BP). By means of multivariate logistic regression, the following factors with most accurate MI prediction were established:

postoperative heart rate (OR, 4,06 [95% CI 1,58-10,43]), Sokolow-Lyon index (OR, 1,54 [95% CI 1,14-2,07]), ACS-NSQIP value for cardiac complications (OR, 3,86 [95% CI 1,36-10,92]), preoperative serum total protein (OR, 0,17 [95% CI 0,04-0,71]) and white blood cells (OR 1,54 [95% CI 1,03-2,31]), minimal intraoperative systolic BP (OR, 0,35 [95% CI 0,15-0,83]).

Conclusion. Postoperative MI incidence in lung cancer patients accounts for 1,61%. Following independent predictors for postoperative MI were established: Sokolow-Lyon index, preoperative serum total protein and leukocytes levels, ACS-NSQIP value, minimal intraoperative systolic BP and postoperative heart rate.

Key words: postoperative myocardial infarction, lung cancer, pneumonectomy.

Relationships and Activities: none.

[1]Regional Oncological Dispensary, Irkutsk; [2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia.

Bolshedvorskaya O. A. ORCID: 0000-0002-8993-2503, Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Ulybin P. S. ORCID: 0000-0003-3064-8441, Dvornichenko V. V. ORCID: 0000-0002-1777-5449.

*Corresponding author:
k.v.protasov@gmail.com

Received: 03.06.2020 **Revision Received:** 07.06.2020 **Accepted:** 07.07.2020

For citation: Bolshedvorskaya O. A., Protasov K. V., Ulybin P. S., Dvornichenko V. V. Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3946. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

В последние годы отмечается растущий интерес к проблеме кардиоваскулярных осложнений внесердечной хирургии, вызванный появлением новой концепции повреждения миокарда после внесердечных операций, изменением подходов к диагностике и лечению [1]. Сердечно-сосудистые события в торакальной хирургии встречаются часто — в 10-55% случаев, тогда как в целом при внесердечных операциях — до 4% [2, 3]. Торакальные операции признаны третьими по частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) после ангиохирургических и трансплантации органов и отнесены к вмешательствам высокого хирургического риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Частота, структура, тяжесть и клинические особенности кардиальных осложнений хирургического лечения рака легкого мало изучены. Не разработаны научно-обоснованные методы профилактики, лечения и прогнозирования таких осложнений, в частности, послеоперационного ИМ.

Цель: изучить частоту встречаемости, клинические особенности и установить предикторы послеоперационного ИМ при хирургическом лечении больных раком легкого.

Материал и методы

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен ретроспективный анализ сплошной выборки историй болезни пациентов ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”, подвергшихся хирургическому лечению рака легкого в 2009-2018гг. Критериями включения были возраст старше 18 лет, операбельный немелкоклеточный рак легкого, хирургическое вмешательство в объеме торакотомии. В анализ включен 2051 пациент. Средний возраст — 65,5 [62-69] лет. Мужчин было 1373 (66,9%), женщин — 678 (33,1%). У 714 (34,8%) пациентов проведена пневмонэктомия, у 1337 (65,2%) — лобэктомия или атипичная резекция легкого. Учитывали верифицированный острый ИМ, развившийся в интервале времени от момента операции до выписки или летального исхода. Рассчитывали его частоту во взаимосвязи с полом, возрастом, типом и объемом операции. Анализировали клинические проявления ИМ. Детальное описание изученной выборки, методов диагностики ИМ и статистического анализа на первом этапе исследования представлено нами ранее [5].

На втором этапе работы определяли прогностические факторы послеоперационного ИМ с помощью исследования “случай-контроль”. С этой целью из общей выборки методом подобранных пар были сформированы 2 группы. В группу “случаев” включены все 33 случая ИМ, выявленные на первом этапе работы. Группа “контролей” в количестве 130 человек была сформирована из пациентов без послеоперационного ИМ, сходных по полу и возрасту, из расчета 4:1.

В сформированных группах анализировали антропометрические данные, тип и локализацию вмешательства, коморбидную патологию, статус курения. Проведены электрокардиография (ЭКГ) покоя при поступлении, мониторинг ЭКГ во время и в первые 2 сут. после операции, далее — ЭКГ покоя ежесуточно. Учитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) при поступлении, во время операции каждые 5 мин и в течение первого часа после перевода на самостоятельное дыхание. Во время операции учитывали минимальное АД. На предоперационной ЭКГ рассчитывали индекс Соколова-Лайона, фиксировали признаки перенесенного ИМ. С помощью допплерэхокардиографии оценивали фракцию выброса и массу миокарда левого желудочка (ЛЖ). Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при индексе Соколова-Лайона >35 мм и/или индексе массы миокарда ЛЖ >115 г/м^2 у мужчин или >95 г/м^2 у женщин. Перед операцией измеряли функциональные легочные объемы.

При поступлении и в первые сутки после операции анализировали следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарный состав с расчетом нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, уровни гемоглобина, гематокрита

общего белка, глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по CKD-EPI.

Рассчитывали индексы периоперационного риска по шкалам ACS-NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) и RCRI (Revised Cardiac Risk Index) [6, 7]. Учитывали длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, а также сатурацию кислорода после экстубации.

Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ "Областной онкологический диспансер". Частоту ИМ выражали в % с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). В изучаемых группах рассчитывали и сравнивали средние значения или доли (в %) вышеуказанных показателей. Средние значения, учитывая непараметрический характер распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР). Различия средних оценивали по Манну-Уитни, относительных показателей — по χ^2. Прогностическую значимость каждого из показателей оценивали путем построения однофакторной логистической регрессионной модели. Зависимым признаком было наличие ИМ. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ развития ИМ при наличии исследуемого признака.

Для выявления совокупности независимых предикторов послеоперационного ИМ проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали признаки, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии. Оценивали чувствительность и специфичность полученной модели. Использовали пакет программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 22.0.

Результаты

Среди включенных в исследование на первом этапе 2051 пациента у 33 обнаружен послеоперационный ИМ. Частота послеоперационного ИМ у больных раком легкого составила 1,61 [0,67-1,76]%. ИМ с подъемом сегмента ST развился у 22 пациентов (1,07 [0,58-1,57]%), ИМ без подъема ST — у 11 (0,54 [0,17-0,9]%).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах случай-контроль

Показатель	Группа случаев с ИМ (n=33)	Группа контроля (n=130)	ОШ [95% ДИ]	p[§]
Мужчины/женщины, n (%)	31/2 (93,9/6,1)	122/8 (93,8/6,2)	–	–
Возраст, годы	68,0 [63-69]	64,0 [60-68]	–	–
Индекс массы тела, кг/м^2	25,3 [20,9-28,7]	24,8 [20,5-28,4]	0,6 [0,9-1,1]	0,62
Пневмонэктомия, n (%)				
— всего	23 (69,7)	49 (37,7)*	3,0 [1,3-6,9]	0,006
— справа	16 (48,5)	28 (21,5)*	2,9 [1,3-6,5]	0,01
— слева	7 (21,2)	21 (16,2)	0,7 [0,5-3,2]	0,78
III или IV стадия рака легкого, n (%)	22 (66,7)	64 (49,2)	1,8 [0,8-4,0]	0,11
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (78,8)	87 (66,9)	1,6 [0,6-3,8]	0,32
ХОБЛ, n (%)	15 (45,5)	57 (43,8)	1,0 [0,4-2,1]	0,93
ХСН, n (%)	23 (69,7)	38 (29,2)*	5,5 [2,4-12,6]	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (30,3)	18 (13,8)*	3,3 [1,4-7,9]	0,007
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (21,2)	10 (7,7)*	3,2 [1,1-9,4]	0,034
Сахарный диабет, n (%)	4 (12,1)	9 (6,9)	1,9 [0,5-6,6]	0,33
Фибрилляция предсердий, n (%)				
— в анамнезе	0 (0)	1 (0,8)	–	–
— после операции	8 (24,2)	10 (7,7)*	3,4 [1,2-9,4]	0,02
Курение, n (%)	22 (66,7)	96 (73,8)	0,6 [0,3-1,4]	0,28
Индекс пачка/лет, усл. ед.	40,0 [30-50]	30,0 [15-40]†	1,03 [1,01-1,06]	0,005
САД, мм рт.ст.				
— при поступлении	130 [115-134]	130 [120-138]	0,96 [0,93-1,0]	0,037
— после операции	112 [110-126]	120 [110-120]	0,97 [0,94-1,01]	0,12
ДАД, мм рт.ст.				
— при поступлении	80,0 [80-84]	80,0 [72-80]†	1,08 [1,01-1,15]	0,03
— после операции	65,0 [60-80]	70,0 [60-80]	0,97 [0,94-1,01]	0,11
ЧСС, мин.$^{-1}$				
— до операции	74,0 [68-78]	75,5 [68-82]	0,99 [0,95-1,02]	0,45
— после операции	100,0 [96-120]	87,0 [79-95]†	1,08 [1,05-1,11]	<0,001

Таблица 1. Продолжение

Индекс Соколова-Лайона, мм	28,0 [24-32]	22,0 [18-28]†	1,14 [1,06-1,21]	<0,001
ИММЛЖ, г/м^2	120,1 [84-131]	100,3 [86-114]†	1,02 [1,01-1,04]	0,005
Гипертрофия ЛЖ, n (%)‖	16 (66,7)	38 (32,7)*	4,1 [1,6-10,4]	0,003
Фракция выброса ЛЖ, %	71,0 [61-76]	68,0 [63-74]	0,99 [0,95-1,04]	0,88
ОФВ1, %	76,0 [68-94]	85,0 [69-94]	0,99 [0,97-1,01]	0,37
ОФВ1/ФЖЕЛ	67,0 [60-84]	69,0 [63-76]	1,02 [0,98-1,05]	0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м^2				
— до операции	76,6 [65,9-83,1]	88,6 [76,9-94,3]†	0,96 [0,93-0,99]	0,003
— после операции	56,4 [51,9-77,9]	87,9 [75,8-96,4]†	0,93 [0,9-0,95]	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 до операции, n (%)	6 (18,9)	3 (2,3)*	8,3 [2,0-35,2]	0,004
Гемоглобин, г/л				
— до операции	139,0 [120-153]	138,5 [124-151]	1,0 [0,98-1,02]	0,65
— после операции	122,0 [110-134]	130,0 [120-145]†	0,97 [0,95-0,99]	0,01
Гематокрит, %				
— до операции	40,3 [35-45,9]	42,0 [37,4-46]	0,98 [0,92-1,05]	0,59
— после операции	36,0 [30-41,9]	40,0 [36-42,4]†	0,93 [0,87-0,98]	0,02
Эритроциты, *10^{12}/л				
— до операции	4,6 [4,5-5,0]	4,8 [4,2-5,2]	1,1 [0,6-1,9]	0,88
— после операции	4,2 [3,7-4,4]	4,8 [4,3-5,2]†	0,3 [0,1-0,5]	<0,001
Лейкоциты, *10^9/л				
— до операции	8,8 [8,0-11,0]	6,4 [5,2-8,2]†	1,5 [1,2-1,8]	<0,001
— после операции	13,0 [10,2-17,1]	13,0 [11,9-15,6]	1,0 [0,9-1,1]	0,66
Нейтрофилы, *10^9/л				
— до операции	5,5 [4,8-7,3]	3,7 [2,9-4,9]†	1,6 [1,3-2,1]	<0,001
— после операции	10,7 [8,0-14,0]	10,6 [9,0-12,4]	1,0 [0,9-1,1]	0,66
Моноциты, *10^9/л				
— до операции	0,7 [0,6-1,1]	0,6 [0,4-0,8]†	6,0 [1,9-18,5]	0,002
— после операции	0,5 [0,3-0,9]	0,8 [0,5-1,2]†	0,3 [0,1-0,7]	0,007
Лимфоциты, *10^9/л				
— до операции	2,0 [1,2-2,5]	1,6 [1,1-2,2]	1,4 [0,9-2,1]	0,14
— после операции	1,2 [0,9-1,8]	1,6 [1,2-2,6]†	0,7 [0,5-1,1]	0,09
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение,				
— до операции	3,4 [1,9-6,1]	2,5 [1,8-3,2]†	1,1 [1,0-1,3]	0,04
— после операции	8,6 [5,8-12,7]	6,6 [3,5-8,9]†	1,05 [1,01-1,09]	0,02
Глюкоза крови, ммоль/л				
— до операции	5,2 [4,8-5,7]	5,5 [4,5-6,1]	0,9 [0,7-1,2]	0,57
— после операции	6,4 [5,6-7,2]	6,4 [5,5-7,3]	1,1 [0,9-1,4]	0,2
Общий белок крови, г/л				
— до операции	62,0 [62-68,6]	68,0 [65-72]†	0,9 [0,84-0,95]	0,001
— после операции	59,5 [52,5-64]	63,9 [63-67]†	0,85 [0,79-0,92]	<0,001
Индекс RCRI, баллы	2,0 [2-2]	2,0 [2-2]	1,0 [0,5-2,2]	0,98
Индекс ACS-NSQIP, %				
— кардиальный риск	3,4 [2,1-4,3]	1,5 [0,9-2,4]†	2,2 [1,6-3,2]	<0,001
— общий риск	28,6 [23,1-31,8]	21,0 [16,8-27,1]†	1,13 [1,06-1,19]	<0,001
Продолжительность операции, мин	135,0 [135-180]	112,5 [90-135]†	1,03 [1,01-1,04]	<0,001
Интраоперационная кровопотеря, мл	300 [300-500]	200 [100-200]†	1,007 [1,004-1,01]	<0,001
Минимальное САД во время операции, мм рт.ст.	90,0 [80-102]	110,0 [100-112]†	0,92 [0,88-0,95]	<0,001
Минимальное ДАД во время операции, мм рт.ст.	60,0 [50-60]	60,0 [60-65]†	0,93 [0,88-0,98]	0,004
Сатурация кислорода, %	97,0 [96-98]	98,0 [98-100]†	0,84 [0,72-0,98]	0,02

Примечание: данные представлены в виде Me[ИР] или абсолютного количества (n) и доли в %; * — p<0,05 для межгрупповых различий относительных показателей; † — p<0,05 для межгрупповых различий средних значений; § — уровень значимости p предиктора по критерию Вальда; ‖ — с учетом пропущенных данных.

Сокращения: ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Предикторы послеоперационного ИМ по результатам пошаговой логистической регрессии

№	Предиктор	B (S.E.)	Критерий Вальда	ОШ [95% ДИ]	p
1	ЧСС после операции, мин$^{-1}$	0,14 (0,043)	8,487	4,06 [1,58-10,43]*	0,004
2	Индекс Соколова-Лайона, мм	0,429 (0,153)	7,814	1,54 [1,14-2,07]	0,005
3	Индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск, %	1,351 (0,531)	6,476	3,86 [1,36-10,92]	0,011
4	Общий белок крови до операции, г/л	-0,178 (0,073)	5,890	0,17 [0,04-0,71]†	0,015
5	Минимальное САД во время операции, мм рт.ст.	-0,104 (0,043)	5,774	0,35 [0,15-0,83]§	0,016
6	Лейкоциты крови до операции, *10^{9}/л	0,434 (0,207)	4,408	1,54 [1,03-2,31]	0,036

Примечание: значение константы в уравнении регрессии -10,303, коэффициент детерминации Nagelkerke R^2=0,842, значение -2 Log likelihood =33,3, показатель Hosmer&Lemeshow =0,967, правильность оценки вероятности всех исходов — 95,0%; * — на каждые 10 мин$^{-1}$, † — на каждые 10 г/л, § — на каждые 10 мм рт.ст.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое АД, ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, B — коэффициент регрессии, p — уровень значимости независимого предиктора по критерию Вальда, S.E. — стандартная ошибка коэффициента B.

Вышеприведенные результаты первого этапа исследования были представлены нами ранее [5]. Дополнительный анализ показал, что частота ИМ среди мужчин (n=31, 2,26%) была выше, чем у женщин (n=2, 0,29%; p<0,001). Встречаемость ИМ в возрасте до 60 лет составила 5,0% (8 из 160), в возрасте 60-69 лет — 0,97% (17 из 1745), в возрасте 70 лет и старше — 5,47% (8 из 146). Медиана времени развития ИМ составила 3,0 [2-3] сут. Первые клинические проявления ИМ в виде типичных ангинозных болей или дискомфорта за грудиной отмечены у двух человек (6,1%), одышки — у 7 (21,2%), артериальной гипотензии или шока — у 9 (27,3%), фибрилляции предсердий — у 8 (24,2%).

ИМ чаще встречался после пневмонэктомии (n=28, 3,92%) по сравнению с меньшим объемом операции (n=5, 0,37%; p<0,001). Частота ИМ с подъемом ST после пневмонэктомии составила 2,8%, после лобэктомии/атипичной резекции — 0,6% (p<0,001). Встречаемость ИМ без подъема ST не зависела от объема вмешательства (0,28% и 0,22%, соответственно).

На втором этапе исследования в группах пациентов с послеоперационным ИМ и без него были сопоставлены клинические показатели, рассчитано их прогностическое значение для развития ИМ (табл. 1).

Переменные, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии, были пошаговым способом включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. Всего таким образом в анализ включено 34 ковариаты. По результатам анализа получена совокупность шести независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности послеоперационного ИМ у больных раком легкого (табл. 2).

Чувствительность модели составила 89,7%, специфичность — 96,7%.

Обсуждение

По нашим данным, послеоперационный ИМ при немелкоклеточном раке легкого встречается в 1,61% случаев. В немногочисленных ранее проведенных исследованиях ИМ выявлялся в 0,7-1,2%, что в целом соответствует полученным результатам [8, 9]. При расширении объема вмешательства, например, при симультанном удалении опухоли и коронарном шунтировании, частота ИМ достигает 9,8% [2]. Таким образом, при относительно невысоком уровне в 1-2% частота выявления послеоперационного ИМ за последние десятилетия не снижается и, возможно, имеет тенденцию к увеличению.

Результаты исследования позволили выявить ряд клинических особенностей послеоперационного ИМ у больных раком легкого. Более часто ИМ диагностируется у мужчин и в возрасте ⩾70 лет. ИМ с подъемом ST встречался в 2 раза чаще, чем ИМ без подъема ST (1,07% и 0,54%, соответственно), был закономерно ассоциирован с бóльшим объемом операции (пневмонэктомией). В подавляющем большинстве случаев ИМ (93,9%) отсутствовал типичный болевой синдром, что может быть обусловлено нахождением пациентов под обезболиванием. Чаще встречалась одышка. Эти факты отмечены и другими исследователями [10]. Среди важных клинических особенностей послеоперационного ИМ при раке легкого необходимо отметить описанный нами ранее очень высокий уровень госпитальной летальности — 66,7% [5].

Сравнительный анализ клинических данных показал, что пациенты с ИМ и без него существенно различались по трем группам признаков. Во-первых, у больных с ИМ чаще встречались коморбидные состояния: сосудистые события в анамнезе, сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, почечная дисфункция. Среди традиционных факторов риска с индексным событием были ассоциированы интенсивность курения и уровень АД. Во-вторых, среди лабораторных показателей у пациентов с ИМ были выше признаки воспаления (предоперационные уровни лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение) и ниже содержание общего белка. Третья группа факторов отражает возможное влияние самой операции на прогноз, а именно — длительности и объема вмешательства, кровопотери и связанного

с нею снижения гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, нарушения интра- и послеоперационной гемодинамики, послеоперационной фибрилляции предсердий. Интерес вызывает выявленный нами факт в 2 раза более частого развития ИМ при правосторонней пневмонэктомии по сравнению с левосторонней. Ранее также отмечалась более высокая летальность при удалении правого легкого [11]. Механизм выявленной закономерности может быть следующим. На правое легкое приходится бóльший объем всей легочной паренхимы. Его удаление вызывает более выраженную дыхательную недостаточность и гипоксию. Возрастает нагрузка на правый желудочек, осуществляющий весь сердечный выброс через меньшее левое легкое [11, 12].

В клинической практике используются универсальные шкалы прогноза кардиоваскулярных осложнений внесердечных операций [6, 7]. В данной работе была создана регрессионная модель послеоперационного ИМ при немелкоклеточном раке легкого. Определены шесть независимых предикторов ИМ. Индекс Соколова-Лайона наиболее тесно из всех изученных критериев гипертрофии ЛЖ был ассоциирован с послеоперационным ИМ, что согласуется с данными о взаимосвязях послеоперационного повреждения миокарда с гипертрофией и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [13]. Указанные состояния ведут к увеличению преднагрузки миокарда и его потребности в кислороде, снижению сердечного выброса, микроваскулярной дисфункции. Все это в условиях хирургического стресса может вызвать тяжелую субэндокардиальную ишемию.

Риск послеоперационного ИМ увеличивался по мере снижения предоперационного уровня общего белка крови. В одной из работ получены близкие к нашим данные о связи низкого уровня общего белка с повышением летальности после гастрэктомии по поводу рака желудка [14]. Выявленная взаимосвязь отражает прежде всего влияние гипоальбуминемии на частоту послеоперационных осложнений, продемонстрированное в ряде исследований [15].

Среди показателей клеточного состава крови общее содержание лейкоцитов сохранило свое предсказательное значение в многофакторном анализе. Ранее выявлена прямая взаимосвязь количества лейкоцитов с летальностью, частотой инсультов, повреждением миокарда после коронарного шунтирования [16]. Повышенный уровень лейкоцитов является маркером субклинического воспаления — хорошо известного фактора риска обострения атеросклероза. Хирургический стресс провоцирует системный воспалительный ответ, что в совокупности может привести к дестабилизации атеромы.

Как оказалось, вероятность ИМ возрастает по мере увеличения ЧСС в раннем послеоперационном периоде и снижения систолического АД в ходе вмешательства, что подтверждает работы других авторов [17]. Механизм воздействия этих факторов представляется очевидным — повышение потребности миокарда в кислороде в условиях тахикардии и снижение его доставки при кровопотере, падении сердечного выброса и системного АД. Здесь важно отметить, что 3 из 6 независимых предикторов ИМ (ЧСС после операции, минимальное интраоперационное систолическое АД и критерий гипертрофии ЛЖ) указывают на возможный механизм развития ИМ — несоответствие потребности миокарда в кислороде и его доставки в условиях хирургического стресса. Ранее нами было показано, что среди пациентов, умерших от ИМ, внутрикоронарный атеротромбоз инфаркт-связанной артерии был обнаружен только в 9,1% случаев [5]. Таким образом, полученные данные подтверждают мнение ряда авторов о преобладании 2 типа в структуре ИМ, ассоциированного с внесердечной хирургией [18].

Мы изучили возможности использования для прогнозирования послеоперационного ИМ при раке легкого двух наиболее распространенных шкал оценки риска сердечно-сосудистых осложнений экстракардиальной хирургии — RCRI и ACS-NSQIP. Предсказательная способность индекса RCRI, разработанного в 1999г, оказалась недостаточно точной, что ранее также отмечалось при тестировании на когорте исследования VISION [19]. В то же время в изученной нами выборке была подтверждена предсказательная ценность индекса ACS-NSQIP. Увеличение индекса на 1% было ассоциировано с 4-кратным приростом шанса развития ИМ. Индекс суммирует 20 показателей предоперационного статуса и коморбидной патологии пациента [7]. В установленной нами совокупности факторов риска дополнительно учитывается состояние интраоперационного и раннего послеоперационного периода, что позволяет увеличить точность модели.

Заключение

Частота послеоперационного ИМ при хирургическом лечении рака легкого составляет 1,61%. Наиболее часто ИМ развивается после правосторонней пневмонэктомии. Посредством многофакторного логистического регрессионного анализа создана математическая модель и установлены независимые предикторы послеоперационного ИМ: электрокардиографический индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS-NSQIP для кардиальных осложнений, минимальное интраоперационное систолическое АД и ЧСС после операции.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267-73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254.
2. Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS, et al. The surgical treatment of patients with lung cancer and severe cardiovascular disorders. Pirogov Rus J Surg. 2012;7:18-26. (In Russ.) Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;7:18-26.
3. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Trends in Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events associated with Non-Cardiac Surgery. JAMA Cardiol. 2017;2(2):181-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
4. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2017;38(31):2409-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx313.
5. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batoroyev YK, et al. Cardiac Ischemic Complications in Lung Cancer Patients: Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91-7. (In Russ.) Большедворская О.А., Протасов К.В., Баторoев Ю.К. и др. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91-7. doi:10.29413/ABS.2019-4.5.15.
6. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043.
7. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. J Am Coll Surg. 2013;217(5):833-42. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
8. Knorring J, Lepäntalo M, Lindgren L, et al. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. Ann Thorac Surg. 1992;53(4):642-7. doi:10.1016/0003-4975(92)90325-x.
9. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. Ann Thorac Surg. 2011;92(2):445-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.095.
10. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
11. Yang CJ, Shah SA, Lin BK, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Pneumonectomy After Induction Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2019;107(4):1074-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.10.009.
12. Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, et al. The risk of death due to cardiorespiratory causes increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(1):93-7. doi:10.1093/ejcts/ezs620.
13. Fayad A, Ansari MT, Yang H, et al. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Anesthesiology. 2016;125:72-91. doi:10.1097/ALN.0000000000001132.
14. Munteanu A, Munteanu D, Tigan S, et al. How do surgical stress and low perioperative serum protein and albumin impact upon short term morbidity and mortality in gastric cancer surgery? Clujul Med. 2017;90(1):71-85. doi:10.15386/cjmed-674.
15. van Beek D, van der Horst I, Geus A, et al. Albumin, a marker for post-operative myocardial damage in cardiac surgery. J Crit Care. 2018;47:55-60. doi:10.1016/j.jcrc.2018.06.009.
16. Newall N, Grayson AD, Oo AY, et al. Preoperative white blood cell count is independently associated with higher perioperative cardiac enzyme release and increased 1-year mortality after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2006;81:583-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.051.
17. Kotvitskaya ZT, Kolotova GB, Rudnov VA, et.al. Intraoperative risk factors for myocardial infarction in non-cardiac surgery. Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2018;15(2):32-7. (In Russ.) Котвицкая З.Т., Колотова Г.Б., Руднов В.А. и др. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(2):32-7. doi:10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
18. Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e005672. doi:10.1161/JAHA.117.005672.
19. Fronczek J, Polok K, Devereaux PJ, et al. External validation of the Revised Cardiac RiskIndex and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. Br J Anaesth. 2019;123(4):421-9. doi:10.1016/j.bja.2019.05.029.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4084

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Закономерности нарушения микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом

Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П.

Цель. Оценить закономерности нарушения микроциркуляции и ее влияние на структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД-1), осложненным диабетическим кетоацидозом (ДКА).
Материал и методы. Исследование проведено у 128 больных СД-1, осложненным ДКА. Эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике с определением размеров стенок и камер сердца, показателей систолической функции сердца. Для изучения состояния микроциркуляторного русла (МЦР) и компонентов регуляции сосудистого тонуса нами использовался неинвазивный метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (Лазма, Россия).
Результаты. У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, отмечено увеличение суммарной доли пассивных звеньев модуляции кровотока на фоне общей депрессии активных факторов, несмотря на увеличение вклада амплитуд эндотелиальных осцилляций. Максимально выраженные изменения регистрируются в 1-5 сут. заболевания. Наряду с этим продемонстрировано перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов респираторного и кардиального диапазонов микроциркуляции. При ДКА регистрируются процессы ремоделирования миокарда: увеличение длины левого предсердия на 5,6%, конечного систолического размера и объема ЛЖ на 5,3% и 6,7%, соответственно, массы миокарда ЛЖ на 17,3% и его индексированного показателя на 17,8%, и более низкие значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению со здоровыми лицами. Статистически значимые однонаправленные изменения выявлены по этим же показателям и в сравнении с группой больных СД-1 без ДКА.
Заключение. У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, происходит снижение нутритивного кровотока в МЦР, в результате чего ограничивается возможность адекватного обеспечения метаболических запросов тканей, увеличивается сосудистое сопротивление и усиливается гемодинамическая нагрузка на сердце, характеризующаяся изменением основных структурно-функциональных параметров ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз, микроциркуляция, кардиогемодинамика.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Муха Н. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8128-636X, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7586-6595, Зайцев Д. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Филев А. П. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3445-7119.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mushanatasha@inbox.ru

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДКА — диабетический кетоацидоз, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИФМ — индекс флаксмоций, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем, МТ — миогенный тонус, МЦР — микроциркуляторное русло, НТ — нейрогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции в покое, ПШ — показатель шунтирования, СД — сахарный диабет, СД-1 — сахарный диабет 1 типа, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина в диастолу межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, Kv — коэффициент вариации.

Рукопись получена 02.09.2020
Рецензия получена 28.09.2020
Принята к публикации 14.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П. Закономерности нарушения микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4084. doi:10.15829/1560-4071-2020-4084

Microcirculation disorders and structural and functional left ventricular abnormalities in patients with type 1 diabetes complicated by ketoacidosis

Mukha N. V., Govorin A. V., Zaitsev D. N., Filev A. P.

Aim. To assess the patterns of microcirculation disorders and its effect on the left ventricular (LV) structure and function in patients with type 1 diabetes (T1D) complicated by diabetic ketoacidosis (DKA).
Material and methods. The study included 128 patients with T1D complicated by DKA. Echocardiography was performed according to the standard technique. To study the microcirculation and vascular tone regulation, we used a laser Doppler flowmetry (LDF) using the LAKK-02 machine (Lazma, Russia).
Results. In patients with T1D complicated by DKA, there was an increase in thepassive blood flow modulation with a depression of active factors. The most pronounced changes are recorded in 1-5 days of the disease. Along with this, a spectral redistribution in favour of respiratory and cardiac microcirculation ranges was demonstrated. With DKA, the myocardial remodelling is recorded: an increase in left atrial (LA) size by 5,6%, LV end systolic and diastolic dimension and volume by 5,3% and 6,7%, respectively, LV mass by 17,3% and LV mass index by 17,8%. Decreased LV ejection fraction (EF) in comparison with healthy individuals was obtained. Significant unidirectional changes in these parameters were revealed in comparison with the T1D patients without DKA.
Conclusion. In patients with T1D complicated by DKA, the microcirculation decreases, as a result of which the adequate tissue supply is limited, vascular resistance and hemodynamic load increases, which leads to LV structural and functional changes.

Key words: type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, microcirculation, cardiohemodynamics.

Relationships and Activities: none.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Mukha N.V.* ORCID: 0000-0001-8128-636X, Govorin A.V. ORCID: 0000-0001-7586-6595, Zaitsev D.N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Filev A.P. ORCID: 0000-0002-3445-7119.

*Corresponding author: mushanatasha@inbox.ru

Received: 02.09.2020 **Revision Received:** 28.09.2020 **Accepted:** 14.10.2020

For citation: Mukha N.V., Govorin A.V., Zaitsev D.N., Filev A.P. Microcirculation disorders and structural and functional left ventricular abnormalities in patients with type 1 diabetes complicated by ketoacidosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4084. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4084

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — острое ургентное метаболическое осложнение сахарного диабета (СД), которое регистрируется примерно в 5-8 случаях на 1 тыс. пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД-1) в год и является причиной смерти до 1,5% случаев [1]. Метаболические изменения играют важную роль в формировании микрососудистых осложнений при СД [2]. Микроциркуляторное русло (МЦР) является последним конечным отрезком сердечно-сосудистой системы, и любые патологические процессы, происходящие в нём, вызывают различные изменения системного кровотока [3].

Развитие в последние десятилетия неинвазивных высокотехнологичных методов исследования, таких как лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяет оценивать качественные, количественные и функциональные характеристики кровообращения на уровне МЦР человека [3, 4].

Учитывая вышеперечисленное, представляет интерес изучение поражения сердца во взаимосвязи с нарушениями процессов микроциркуляции при ДКА у больных СД-1. Развитие ДКА краткосрочно по времени, но метаболические изменения, сопровождающие ДКА, вероятно, могут стать причиной для старта и прогрессирования в последующем сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель: оценить закономерности нарушения микроциркуляции и ее влияние на структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных СД-1, осложненным ДКА.

Материал и методы

В работе представлены результаты обследования 128 больных СД-1, проведенного в течение 2007-2018гг в отделении терапии ГУЗ "Городская клиническая больница № 1" г. Читы. Диагноз СД-1 и ДКА выставлялся на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ [2]. Средний возраст пациентов с СД-1 составил 29,2±8,9 лет. Было обследовано 45 (53,5%) мужчин и 43 (46,5%) женщины. В группу контроля вошли 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Уровень гликированного гемоглобина крови у пациентов с СД-1, осложненным ДКА, составил 7,9±2,1%; у пациентов с СД-1 без ДКА — 7,5±1,7%; длительность заболевания — от одного года до 15 лет. В группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА, у 41,3% больных СД-1 был выявлен впервые. У всех пациентов с СД-1, осложненным ДКА, — кетоацидоз был купирован к 5-м сут. наблюдения. Все пациенты были разделены на 5 групп: 1-я — контрольная (здоровые лица); 2-я — пациенты с СД-1 без ДКА; 3-я, 4-я и 5-я группы — больные СД-1, осложненным ДКА, в динамике наблюдения, соответственно, в 1-е, 5-е и 10-е сут.

Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии; пролиферативной стадии ретинопатии и хронической болезни почек на стадии II и выше; диабетической кардиомиопатии; возраст старше 50 лет.

Всем больным было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Aspen ("Acuson", США) датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхографических позициях с использованием импульсной и постоянноволновой допплерографии. Определялись следующие показатели: размеры левого предсердия (ЛП), мм; конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ (КСР и КДР ЛЖ, соответственно); конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ (КСО и КДО, соответственно); ударный объем (УО) ЛЖ; минутный объем (МО) сердца; толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП и ТЗСЛЖ, соответственно); относительная толщина стенки ЛЖ; масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ); рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ); фракция выброса (ФВ).

Для изучения состояния микроциркуляторного русла и компонентов регуляции сосудистого тонуса нами использовался неинвазивный метод ЛДФ с помощью аппарата ЛАКК-02 (Лазма, Россия). ЛДФ граммы регистрировались в течение 7 мин, датчик устанавливался в зоне сердца Захарьина-Геда (область наружной поверхности левого предплечья в точке, находящейся выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 3-4 см по срединной линии). Оценивались показатель микроциркуляции в покое (ПМ), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv), нейрогенный тонус (НТ); миогенный тонус (МТ); показатель шунтирования (ПШ); индекс флаксмоций (ИФМ); внутрисосудистое сопротивление (R_c).

С помощью вейвлет-преобразования осцилляций кровотока получали ПШ нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, максимальные амплитуды эндотелиального (Аэmax), нейрогенного (Анmax), миогенного

Таблица 1

Показатели базального кровотока у больных СД-1

Показатель / Группы	Здоровые (n=25)	СД-1 без кетоацидоза (n=42)	СД-1, кетоацидоз (n=84)		
			1 сут.	5 сут.	10 сут.
	1	2	3	4	5
ПМ (п.ф.)	9,43 (7,3;8,9)	8,32 (6,36;10,12) p_{1-2}=0,04	7,21 (6,2;9,95) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	8,05 (7,68;11,09) p_{3-4}=0,014 p_{1-4}=0,001	11,44 (8,21;12,24) p_{2-5}=0,001 p_{3-5}<0,001 p_{4-5}<0,001
σ (п.ф.)	1,46 (1,12;1,87)	1,23 (1,02;1,86)	1,13 (0,94;2,62) p_{1-3}=0,001 p_{2-3}=0,039	1,9 (1,17;2,29) p_{1-4}=0,046 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001	2,32 (1,24;2,49) p_{1-5}=0,011 p_{2-5}<0,001 p_{3-5}<0,001
Kv (п.ф.)	15,67 (15,33;21,79)	14,99 (17,06;21,73)	15,41 (13,11;21,47)	25,18 (13,95;26,89) p_{1-4}=0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001	21,24 (14,13;23,15) p_{1-5}=0,035 p_{2-5}=0,001 p_{3-5}<0,001 p_{4-5}=0,022

Примечания: p — статистическая значимость различий между показателями групп; Me (25; 75 персентили), п.ф. — перфузионные единицы.

Сокращения: ПМ — показатель микроциркуляции в покое, СД-1 — сахарный диабет 1 типа, σ — среднеквадратичное отклонение, Kv — коэффициент вариации.

(Ammax), дыхательного (Admax) и сердечного (Acmax) диапазона колебаний сосудистой стенки, а также величины процентного вклада перечисленных ритмических составляющих в общую мощность спектра (Аэ (%), Ан (%), Ам (%), Ад (%) и Ас (%), соответственно).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. В анализе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях p<0,05. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го персентилей (Me (25;75 P)).

Результаты

Анализ параметров базального кровотока показал, что у пациентов с СД-1, осложненным ДКА, величина среднего арифметического ПМ и среднеквадратического отклонения (σ) были снижены в 1-е сут. госпитализации по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц и группы больных с СД-1 без ДКА (табл. 1). При этом обращает на себя внимание повышение данной величины к 10-м сут. госпитализации. Отмечено отсутствие статистически значимой разницы между исследуемым показателем на 10-е сут. госпитализации в сравнении со здоровыми лицами, но превышение такового с 2-й группой пациентов на 27,3% (p=0,001).

Сравнение величины Kv, характеризующего соотношение величин ПМ и σ, демонстрирует отсутствие разницы между группой пациентов с СД-1, осложненным ДКА, в 1-е сут. лечения, больными СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, зарегистрировано увеличение показателя Kv на 5-е и 10-е сут. лечения в сравнении с больными 1 и 2 групп.

На втором этапе исследования кровотока был проведен детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла с помощью вейвлет-преобразования.

Из таблицы 2 видно, что у больных с СД-1, осложненных ДКА, среди активных факторов регулирования микроциркуляции определяется увеличение вклада эндотелиальных осцилляций на протяжении всего периода госпитализации. При этом максимальные значения зарегистрированы в 1-е сут. лечения.

Максимальное снижение амплитуды колебаний кровотока у больных СД-1, осложненным ДКА, зарегистрировано в частотном диапазоне Ан и Ам в 1-е сут. заболевания. При этом полученные данные статистически значимо отличались от аналогичных показателей здоровых лиц. Что касается сравнения с группой больных СД-1 без ДКА, то выявлено лишь различие по величине Ан. Так, у пациентов 3 группы

Таблица 2

Показатели частотных колебаний скорости кожного кровотока у больных СД-1

Показатель		Здоровые (n=31)	СД-1 без кетоацидоза (n=42)	СД-1 + ДКА (n=84)		
				1 сут.	5 сут.	10 сут.
		1	2	3	4	5
Э	Аэmax (п.ф.)	0,68 (0,52;0,85)	0,54 (0,52;0,73) p_{1-2}=0,034	0,82 (0,37;0,94) p_{2-3}<0,001	0,8 (0,51;0,85) p_{1-4}=0,030 p_{2-4}<0,001	0,89 (0,52;0,96) p_{2-5}<0,001
	Аэ (%)	23,56 (12,24;29,34)	21,56 (16,31;33,78)	31,73 (6,61;25,53) p_{1-3}=0,013 p_{2-3}<0,001	28,89 (10,33;24,53) p_{1-4}=0,044 p_{2-4}=0,003	28,09 (13,12;35,56) p_{3-5}=0,002 p_{4-5}=0,039
Н	Анmax (п.ф.)	0,67 (0,46;0,87)	0,55 (0,56;0,74) p_{1-2}=0,029	0,49 (0,47;0,76) p_{1-3}=0,005 p_{2-3}=0,038	0,53 (0,47;0,76) p_{1-4}=0,006	0,62 (0,47;0,76) p_{3-5}<0,001 p_{4-5}=0,003
	Ан (%)	22,96 (12,64;30,5)	21,09 (19,64;37,31)	12,05 (8,26;20,08) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	13,29 (8,99;22,21) p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001	13,3 (10,11;21,84) p_{1-5}=0,049 p_{2-5}<0,001 p_{3-5}<0,001 p_{4-5}=0,007
М	Аммax (п.ф.)	0,68 (0,56;0,86)	0,54 (0,43;0,89) p_{1-2}=0,007	0,47 (0,44;0,86) p_{1-3}<0,001	0,51 (0,58;0,94) p_{1-4}=0,001	0,76 (0,55;0,88) p_{2-5}=0,001 p_{3-5}<0,001 p_{4-5}<0,001
	Ам (%)	24,45 (12,25;36,33)	20,85 (19,26;39,51)	11,28 (8,68;21,81) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	13,21 (14,03;28,31) p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001	20,57 (12,18;26,71) p_{3-5}<0,001 p_{4-5}<0,001
Д	Адmax (п.ф.)	0,31 (0,25;0,36)	0,27 (0,18;0,34) p_{1-2}=0,031	0,39 (0,31;0,52) p_{1-3}=0,019 p_{2-3}<0,001	0,4 (0,28;0,5) p_{1-4}<0,027 p_{2-4}<0,001	0,4 (0,24;0,37) p_{2-5}=0,002
	Ад (%)	5,19 (2,44;7,4)	5,57 (2,15;8,26)	8,56 (3,11;11,9) p_{1-3}=0,028 p_{2-3}=0,011	8,52 (3,2;12,24) p_{2-4}=0,029	6,42 (2,93;7,97) p_{1-5}=0,046 p_{3-5}=0,016
С	Асmax (п.ф.)	0,69 (0,22;0,98)	0,67 (0,24;0,46)	0,97 (0,91;1,21) p_{1-3}<0,027 p_{2-3}<0,001	0,91 (0,79;1,06) p_{1-4}=0,008 p_{2-4}<0,001	0,96 (0,67;0,98) p_{2-5}<0,001
	Ас (%)	23,84 (15,23;33,35)	30,92 (19,18;30,45)	36,27 (31,08;54,45) p_{1-3}=0,001	36,08 (23,54;44,79) p_{1-4}=0,003	31,62 (20,21;41,54) p_{3-5}=0,019 p_{4-5}=0,049
НТ (п.ф.)		2,56 (22,9;36,12)	2,37 (23,64;38,12)	4,29 (22,07;43,36) p_{1-5}=0,016 p_{2-5}=0,001 p_{3-5}<0,001	3,99 (23,04;45,98) p_{1-4}=0,001 p_{1-4}<0,001	2,61 (20,87;47,24) p_{2-5}=0,001 p_{3-5}<0,001
МТ (п.ф.)		2,53 (2,99;3,32)	2,68 (2,52;4,74)	4,51 (2,32;5,24) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	3,78 (3,07;5,12) p_{1-4}=0,042 p_{3-4}=0,022 p_{4-5}=0,001	2,72 (2,05;5,03) p_{3-5}<0,001 p_{4-5}<0,001
ПШ (п.ф.)		1,21 (0,7;1,29)	1,03 (0,69;1,44)	1,03 (0,87;1,59)	1,08 (0,72;1,17)	1,09 (0,88;1,53)
ИФМ		2,03 (0,77;2,24)	0,62 (0,61;1,43) p_{1-2}<0,0401	0,38 (0,29;0,59) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	0,51 (0,42;0,72) p_{1-4}<0,001	0,6 (0,39;0,74) p_{3-5}<0,001
R_c		0,70 (0,44;0,77)	0,86 (0,29;0,91)	1,52 (0,63;1,57) p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001	0,85 (0,49;1,18) p_{3-4}<0,001	0,7 (0,49;0,91) p_{3-5}<0,001

Примечания: p — статистическая значимость различий между показателями групп; Me (25; 75 персентили), п.ф. — перфузионные единицы.

Сокращения: Аэmax — максимальная амплитуда эндотелиального диапазона, Анmax — максимальная амплитуда нейрогенного диапазона, Аммax — максимальная амплитуда миогенного диапазона, Адmax — максимальная амплитуда дыхательного диапазона, Асmax — максимальная амплитуда сердечного диапазона, Аэ (%) — процентный вклад эндотелиального диапазона, Ан (%) — процентный вклад нейрогенного диапазона, Ам (%) — процентный вклад миогенного диапазона, Ад (%) — процентный вклад дыхательного диапазона, Ас (%) — процентный вклад сердечного диапазона, ДКА — диабетический кетоацидоз, ИФМ — индекс флаксмоций, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ПШ — показатель шунтирования, СД-1 — сахарный диабет 1 типа, R_c — внутрисосудистое сопротивление.

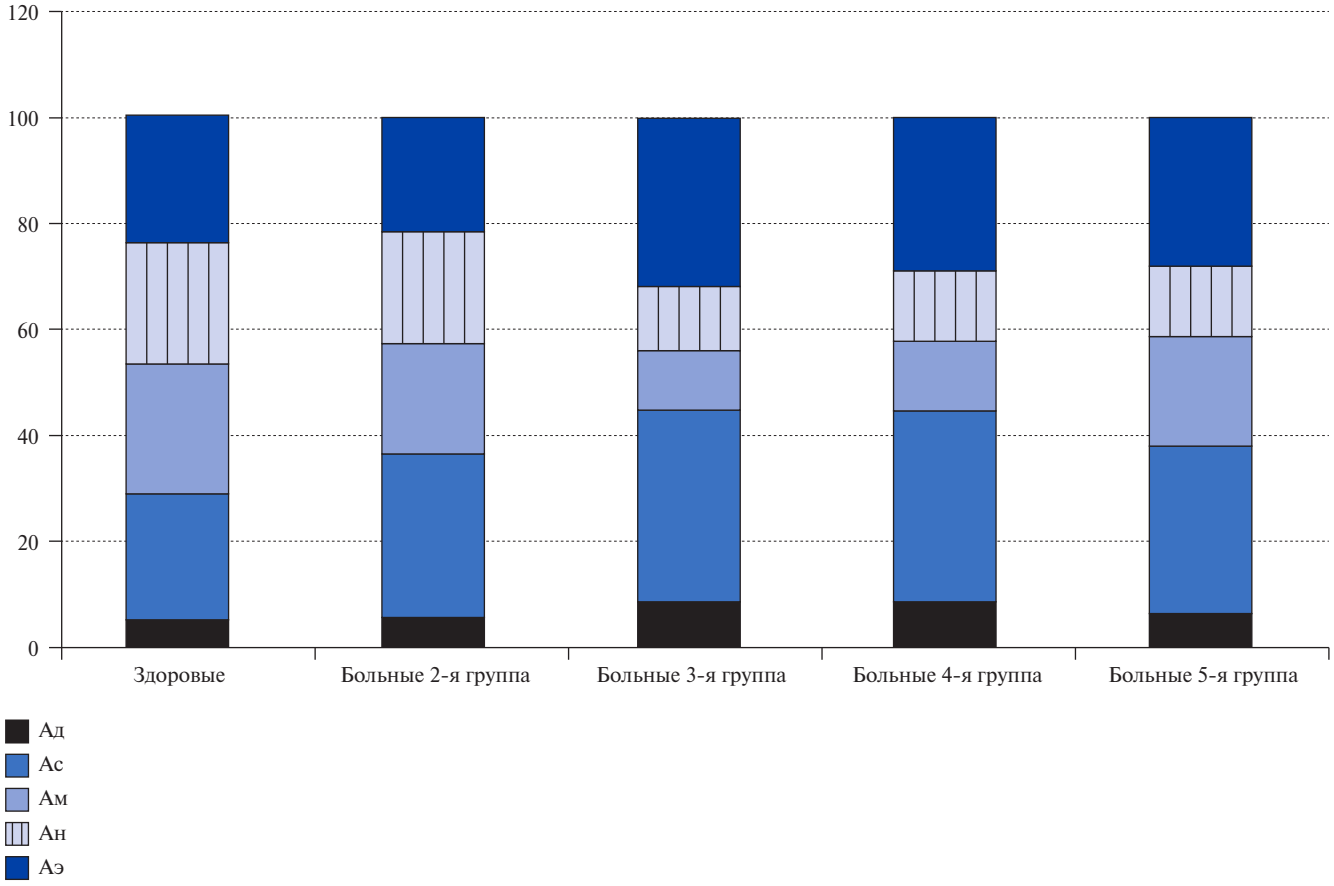


Рис. 1. Вклад колебаний кровотока в различных частотных диапазонах в общий спектр модуляции у здоровых и больных 2-5 групп.
Сокращения: Аэ — амплитуда эндотелиального диапазона, Ан — амплитуда нейрогенного диапазона, Ам — амплитуда миогенного диапазона, Ад — амплитуда дыхательного диапазона, Ас — амплитуда сердечного диапазона.

Ам был ниже на 44,6% ($p<0,001$) аналогичного показателя здоровых лиц, а Ан — на 36,7% ($p<0,001$) и 12,2% ($p=0,038$) контрольной группы и больных СД-1 без ДКА, соответственно.

Отмечен рост амплитуды колебаний кровотока в пульсовом диапазоне в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА, на протяжении всего периода наблюдения ($p<0,001$), наряду с увеличением амплитуды дыхательной волны, что также указывает на снижение микроциркуляторного давления и ухудшение венозного оттока.

У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, оказался сниженным ИФМ на протяжении всего периода госпитализации в сравнении со здоровыми лицами. Максимально выраженные изменения вновь зарегистрированы в 1-5 сут. Это отражает преобладание пассивных модуляций над активными за счет снижения активности гладких миоцитов в стенке артериол и снижения активных модуляций кровотока [3]. Показатель НТ и МТ достоверно не отличался у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп между собой.

Более наглядно отражение активных и пассивных механизмов регуляции гемоциркуляции демонстрирует величина вклада этих составляющих в общую мощность спектра (рис. 1).

Учитывая тот факт, что максимально выраженные изменения микроциркуляции зарегистрированы в 1-е сут. госпитализации пациентов с СД-1, осложненным ДКА, нами был выполнен следующий этап исследования — это исследование параметров центральной гемодинамики. Так, у больных СД-1, осложненным ДКА, отмечено увеличение линейного размера ЛП по длинной оси в сравнении со здоровыми лицами ($p=0,019$). Индекс объема ЛП был выше исследуемого параметра контрольной группы ($p=0,013$), а также пациентов с СД-1 без ДКА (табл. 3).

Как видно из таблицы 1, пациенты группы с СД-1, осложненным ДКА, имели больший размер ЛП, КСР и КСО ЛЖ; КДР и КДО ЛЖ по сравнению с больными СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. У этих же больных наблюдались более высокие значения ММЛЖ, ИММЛЖ, УО, МО и более низкие значения ФВ ЛЖ.

Для оценки характера взаимосвязей между параметрами кардиогемодинамики и микроциркуляции были рассчитаны коэффициенты корреляции между

Таблица 3

Основные показатели структуры миокарда у больных СД-1, осложненным ДКА

Параметр	Контроль (здоровые) (n=31)	Сахарный диабет 1 типа	
		Без ДКА (n=59)	ДКА (n=145)
ЛП длина, мм	32,1 (31,4;32,5)	33,2 (30,0;33,8)	34 (31;37) p=0,019
ЛП прод., мм	33,6 (32,6;34,9)	34,5 (31,8;34,8)	34,6 (32,6;35,7)
ЛП попереч., мм	43,5 (42,3;44,8)	43,5 (42,3;44,8)	43,8 (42,6;45,3)
Индекс объема ЛП	30,24 (29;31)	30,25 (29;31)	30,9 (29,8;34) p=0,013 p_1=0,049
КДР ЛЖ, мм	44,6 (44,5;45)	46 (44;48) p=0,049	47 (44;49) p=0,002
КДО ЛЖ, мл	98,6 (96;102,8)	97,3 (90,34;107,52)	104,8 (92,45;116) p=0,021
КСР ЛЖ, мм	28,4 (27,9;32)	28,6 (27,5;31,35)	30 (28;32) p_1=0,046 p_1=0,044
КСО ЛЖ, мл	34,5 (32;36,4)	32 (28,3;35)	37 (31,45;38,2) p=0,041 p_1<0,001
УО, мл	66,1 (60,0;38,8)	62 (54,4;75,38)	69 (64,2;80,5) p=0,003 p_1=0,005
ЧСС, уд./мин	62 (60;68)	64 (60;68,8)	77 (69;89) p<0,001 p_1<0,001
МО	4,1 (3,65;4,47)	4,74 (4,11;6,04) p=0,003	5,91 (3,85;10,7) p<0,001 p_1<0,001
ТМЖП, мм	8,4 (7,8;8,9)	8 (8;10)	10,0 (8;11) p<0,001 p_1<0,001
ТЗСЛЖ, мм	8,7 (8,5;8,9)	9 (8;10)	9 (9;10) p<0,001
ИОТСЛЖ	0,37 (0,36;0,39)	0,43 (0,36;0,5) p=0,038	0,44 (0,4;0,53) p<0,001
ММЛЖ, г	138,7 (129;142,6)	142 (130;156)	162,7 (134;189,2) p=0,005 p_1=0,003
ИММЛЖ, г/м^2	74,68 (71,11;78,75)	79,21 (71,21;89,5)	88 (84;114,3) p<0,001 p_1<0,001
ФВ, %	70 (65;71)	68 (65;72,5)	66 (62;74) p=0,021 p_1=0,036

Примечание: n — число обследованных, p — статистическая значимость различий между показателями групп, p_1 — уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза; Me (25; 75 персентили).

Сокращения: ДКА — диабетический кетоацидоз, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, ЛП — левое предсердие (размер), ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, МО — минутный объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИОТСЛЖ — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

некоторыми показателями ЭхоКГ и ЛДФ-граммы. Установлена обратная связь слабой силы ПМ с КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и КСО ЛЖ (r=-0,31; r=-0,23; r=-0,39, соответственно). Также установлена отрицательная связь с показателями архитектоники ЛЖ: ММЛЖ (r=-0,37), ТЗСЛЖ (r=-0,3) и ТМЖП (r=-0,34). Величина амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне (Аэ) находилась в прямой зависимости от КСО (r=0,29). Максимальная прямая связь зарегистрирована между показателями КДО ЛЖ и коэффициентом R_c, характеризующего внутрисосудистое сопротивление — r=0,55.

Обсуждение

У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, выявлены разнонаправленные изменения показателей базального кровотока микроциркуляторного русла. Так, в 1-е сут. ДКА отмечено снижение ПМ, тогда как на 5-е и 10-е сут. данный параметр увеличивался. Нами было продемонстрировано и повышение величины σ в нашем исследовании к 5-10 сут. госпитализации у больных СД-1, осложненным ДКА, а также величины Kv (максимально на 5-е сут. госпитализации), что указывает на более глубокую модуляцию микрокровотока, формирующуюся в эти сроки лечения, и, вероятно, является компенсаторной реакцией. Данные изменения нельзя интерпретировать однозначно, т.к., с одной стороны, повышение σ обусловлено более интенсивным функционированием регуляторных механизмов активного контроля микроциркуляции, а с другой стороны — это результат повышения амплитуд дыхательных и сердечных ритмов [4]. При изучении регулирующего влияния на микроциркуляцию активных и пассивных частотных факторов контроля зарегистрировано увеличение вклада эндотелиальных осцилляций на протяжении всего периода госпитализации. При этом максимальные значения фиксируются в 1-е сут. лечения. Наряду с этим в структуре активных осцилляций происходило и снижение амплитуды миогенных колебаний. Считается, что чем ниже данные амплитуды, тем больше периферическое сопротивление, и, следовательно, это ведет к снижению нутритивного кровотока [4]. Этот факт подтверждает и рассчитанный нами коэффициент — R_c, характеризующий внутрисосудистое сопротивление. Как видно из таблицы 1, максимальное его значение вновь зарегистрировано в 1-е сут. лечения. Так, полученная величина превышала в 2,2 раза показатель R_c здоровых лиц и в 1,8 раз пациентов 1-й группы ($p<0,001$). Снижение амплитуд максимальных колебаний в нейрогенном и миогенном диапазонах согласуется с направленностью изменений показателей миогенного и нейрогенного тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СД-1. В свою очередь, увеличение амплитуды пульсовых осцилляций свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло, а увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение микроциркуляторного давления и ухудшение венозного оттока. Необходимо отметить, что механизмы регуляции микроциркуляторного русла у больных СД-1, осложненным ДКА, отличаются увеличением суммарной доли пассивных факторов на фоне общей депрессии активных факторов, несмотря на увеличение вклада амплитуд эндотелиальных колебаний. Максимально выраженные изменения регистрируются в 1-5 сут. заболевания. Перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов респираторного и кардиального диапазонов приводит к снижению эффективности функционирования микроциркуляции. Данное утверждение подтверждается сниженным показателем ИФМ у пациентов с СД-1, осложненным ДКА, на протяжении всего периода госпитализации в сравнении со здоровыми лицами. Известно, что флаксмоции — это ритмичные колебания кровотока в МЦР, а величина ИФМ дает интегральную характеристику соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока и характеризует эффективность регуляции модуляций в системе микроциркуляции [4].

Выявленные изменения МЦР у больных СД-1, осложненным ДКА, возможно объяснить констрикцией метаартериол и прекапилляров в результате роста симпатической активности и увеличения миогенного тонуса сосудов. Этот факт подтверждается и проведенным нами ранее исследованием у пациентов с СД, которое демонстрируют наличие вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности [5]. Увеличение внутрисосудистого сопротивления сопровождается снижением нутритивного кровотока. В ответ на это происходит активация пульсового наполнения МЦР как компенсаторной реакции, что в свою очередь создает условие для увеличения напряжения сдвига на эндотелий, в результате чего увеличивается выработка вазодилатирующих факторов (в т.ч. NO) [6, 7]. В нашем исследовании это подтверждается увеличением вклада осцилляций на протяжении всего периода госпитализации. Вероятно, это связано с возрастанием роли эндотелиального компонента регуляции, развитием дисфункции эндотелия у данной когорты пациентов. Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении кровотока в МЦР у пациентов с СД-1, осложненным ДКА, что, вероятно, может лежать в основе увеличения нагрузки на сердце в результате роста сосудистого сопротивления. Выявленные изменения структуры миокарда, развивающиеся у больных СД-1, осложненным ДКА, в большей степени касаются левых отделов сердца и проявляются увеличением линейных и объемных размеров ЛП и ЛЖ, а также гипертрофией миокарда. Необходимо отметить, что в нашем исследовании вышеперечисленные изменения не достигали патологических значений, но имели достоверные межгрупповые различия. Корреляционный анализ, проведенный в рассматриваемых группах, демонстрирует тесную связь между параметрами гемодинамики и микроциркуляции у пациентов с СД-1, осложненным ДКА.

Заключение

У пациентов с СД-1, осложненным ДКА, происходит снижение нутритивного кровотока в МЦР, в результате чего ограничивается возможность адекватного обеспечения метаболических запросов тканей,

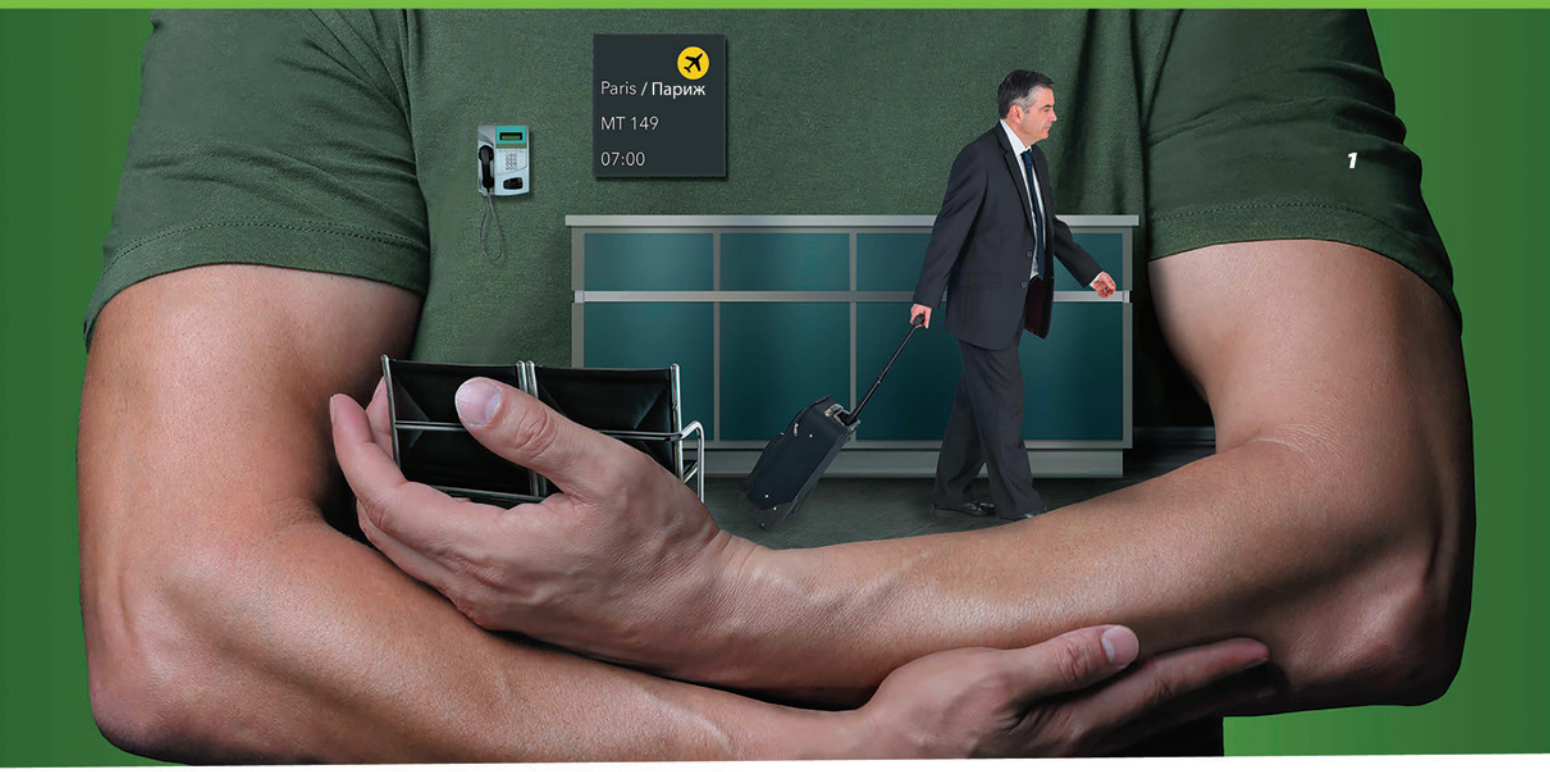
увеличивается сосудистое сопротивление и усиливается гемодинамическая нагрузка на сердце, характеризующаяся изменением основных структурно-функциональных параметров ЛЖ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal diabetes mellitus registry, status 2017 g. Diabetes. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
2. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Stundards of specialized diabetes care (8th Edition). Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-112. doi:10.14341/DM20171S8.
3. Streltsova NN, Vasilev AP, Todosiichuk VV. Skin microhemodynamics in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries and diabetes mellitus type 2. Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):28-34. (In Russ.) Стрельцова Н. Н., Васильев А. П., Тодосийчук В. В. Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):28-34. doi.10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34.
4. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, et al. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(9):503-8. doi:10.1016/j.tips.2006.07.008.
5. Mukha NV, Govorin AV, Zajtsev DN, Filev AP. Structural and functional myocardial abnormalities and arrhythmias in patients with type 1 diabetes complicated with ketoacidosis. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3891. (In Russ.). Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П. Структурно-функциональные нарушения миокарда и аритмии у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3891. doi:10.15829/1560-4071-2020-3891.
6. Coleman HA, Mare T, Parkington HC. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. Clin Exp Pharmacol. Physiol. 2004;31(9):641-9. doi:10.1111/j.1440-1681.2004.04053.x.
7. Enderman DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):1983-92. doi:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ





99% ЧКВ в TRITON**,[2]

Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ[3]

Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней[2]

Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску "больших" по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений[2]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав*. Прасугрела гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению***. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПST), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПST), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы***. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с приема однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБПST, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент*, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет: применение лекарственного препарата Эффиент*, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлда – Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания***. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда – Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания***. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требует срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. У пациентов с ИМБПST, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек: сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинам в анамнезе. Лактоза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. Варфарин: с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидроксибупропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания***. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливание применение препарата не рекомендовано. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций***. Не установлено. **Побочное действие***. Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие инотропных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единицы)); «малые» кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI, «большие» кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
**Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий). ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент® прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113-163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 /Антман Е. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-ТИМИ 38, журнал Американского колледжа кардиологов, 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4108

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кардиомиопатии: эхокардиографические профили по данным факторного анализа методом главных компонент у мужчин и женщин

Вардугина Н. Г.[1], Медведенко И. В.[2], Ефимова Н. М.[2]

Цель. Определить эхокардиографические (ЭхоКГ) профили и их прогностическое значение методом факторного анализа у мужчин и женщин с различными формами кардиомиопатий (КМП).
Материал и методы. Обследовано 100 человек с диагнозом КМП — 69 мужчин с медианой возраста 53 года и 31 женщина с медианой возраста 58 лет. Среди обследуемых выявлено 6 нозологических форм, соответствующих кодам МКБ X: дилатационная КМП (ДКМП), ишемическая КМП (ИКМП), алкогольная КМП, КМП смешанного генеза, гипертрофическая КМП (ГКМП) и миокардит. Всем лицам проведено ЭхоКГ обследование. Результаты ЭхоКГ в виде переменных были включены в факторный анализ. Полученные 2 фактора обозначены как первый и второй ЭхоКГ профили.
Результаты. Первый ЭхоКГ профиль охарактеризован как степень снижения сократительной функции миокарда (ССФМ). Получена сильная связь первого профиля с ДКМП, алкогольной КМП и миокардитом у мужчин (p=0,001) и ДКМП у женщин (p=0,05). У части лиц с ИКМП и КМП смешанного генеза связи с первым профилем не было. Второй ЭхоКГ профиль отразил степень увеличения мышечной массы миокарда (УМММ) и имел значимые различия только у женщин (p=0,04). Сильная связь со вторым профилем была при ГКМП, у большинства женщин с ИКМП и части лиц с КМП смешанного генеза. Летальные исходы у мужчин зарегистрированы при ИКМП (66,7%), алкогольной КМП и миокардите, а у женщин — при КМП смешанного генеза (11,1%).
Заключение. Для пациентов с ДКМП, миокардитом и алкогольной КМП свойственен первый ЭхоКГ профиль со ССФМ с риском развития летальных исходов. Второй ЭхоКГ профиль с УМММ был присущ ГКМП и ассоциировался с протективным эффектом у женщин с ИКМП. Выявленные ЭхоКГ профили могут быть экстраполированы на нозологические формы КМП у мужчин и женщин с целью верификации диагноза и определения прогноза.

Ключевые слова: кардиомиопатии, эхокардиография, факторный анализ, половые различия.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; [2]Областная клиническая больница № 3, Челябинск, Россия.

Вардугина Н. Г.* — д.м.н., профессор кафедры "Клиническая фармакология и терапия", ORCID: 0000-0003-4526-8652, Медведенко И. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1568-9993, Ефимова Н. М. — зав. кардиологическим отделением № 1, ORCID: 0000-0001-7105-2391.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): centrproff@yandex.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ССФМ — снижение сократительной функции миокарда, УМММ — увеличение мышечной массы миокарда, ФВ — фракция выброса, ФС — фракция сократимости, ЭхоКГ — эхокардиография (эхокардиографический).

Рукопись получена 14.09.2020
Рецензия получена 18.09.2020
Принята к публикации 19.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Вардугина Н. Г., Медведенко И. В., Ефимова Н. М. Кардиомиопатии: эхокардиографические профили по данным факторного анализа методом главных компонент у мужчин и женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4108. doi:10.15829/1560-4071-2020-4108

Cardiomyopathies: echocardiographic profiles based on principal component factor analysis in men and women

Vardugina N. G.[1], Medvedenko I. V.[2], Efimova N. M.[2]

Aim. To determine echocardiographic profiles and their prognostic value using factor analysis in men and women with various types of cardiomyopathies (CMP).
Material and methods. The study involved 100 people with CMP — 69 men with a median age of 53 years and 31 women with a median age of 58 years. Among the subjects, six nosological types corresponding to ICD 10 classification were revealed: dilated CMP (DCM), ischemic CMP (ICM), alcoholic CMP, mixed CMP, hypertrophic CMP (HCM) and myocarditis. All persons underwent an echocardiography. Echocardiography results as variables were included in factor analysis. The resulting two factors are presented as the first and second echocardiographic profiles.
Results. The first echocardiographic profile was characterized as the degree of myocardial contractile function reduction. A strong association of the first profile with DCM, alcoholic CMP and myocarditis in men (p=0,001) and DCM in women (p=0,05) was obtained. In some individuals with ICM and mixed CMP, there was no association with the first profile. The second echocardiographic profile reflected the degree of myocardial mass increase and had significant differences only in women (p=0,04). A strong correlation with the second profile was observed in HCM, in the majority of women with ICM and in some persons with mixed CMP. Fatal outcomes in men were recorded in patients with ICM (66,7%), alcoholic CMP and myocarditis, and in women with mixed CMP (11,1%).
Conclusion. For patients with DCM, myocarditis, and alcoholic CMP, the first echocardiographic profile with a risk of death is characteristic. The second echocardiographic profile was inherent in HCM and was associated with a protective effect in women with ICM. The revealed echocardiographic profiles can be extrapolated to nosological types of CMP in men and women in order to verify the diagnosis and prognosis.

Key words: cardiomyopathies, echocardiography, factor analysis, sex differences.

Relationships and Activities: none.

[1]South Ural State Medical University, Chelyabinsk; [2]Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russia.

Vardugina N.G.* ORCID: 0000-0003-4526-8652, Medvedenko I.V. ORCID: 0000-0002-1568-9993, Efimova N.M. ORCID: 0000-0001-7105-2391.

*Corresponding author: centrproff@yandex.ru

Received: 14.09.2020 **Revision Received:** 18.09.2020 **Accepted:** 19.09.2020

For citation: Vardugina N.G., Medvedenko I.V., Efimova N.M. Cardiomyopathies: echocardiographic profiles based on principal component factor analysis in men and women. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4108. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4108

Кардиомиопатии (КМП) — это большая группа некоронарогенных заболеваний миокарда с различными этиологическими и патогенетическими механизмами. КМП широко распространены и часто приводят к сердечной недостаточности, нарушению ритма и развитию внезапной кардиальной смерти [1, 2]. Последние международные исследования показывают, что КМП у мужчин и женщин имеют разную распространенность и частоту осложнений [3-7]. Это связано с влиянием пола на сердечный метаболизм, с наличием разных сигнальных путей и экспрессией генов [8]. В настоящее время верификация отдельных форм КМП возможна только с помощью молекулярно-генетических и клеточных методов исследования, миокардиальной биопсии и современных инструментальных методов (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография сердца), из которых транс-торакальная эхокардиография (ЭхоКГ) остается ведущим визуализирующим методом при постановке диагноза КМП. С целью получения качественных характеристик ЭхоКГ в дифференциальной диагностике КМП нами был использован факторный анализ параметров ЭхоКГ отдельно у мужчин и женщин.

Цель: определить ЭхоКГ профили и их прогностическое значение с помощью факторного анализа методом главных компонент у мужчин и женщин с различными формами КМП.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 123 пациентов, выписанных из клиники в течение 2018г с диагнозом КМП. Согласно кодам международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X), всего было зарегистрировано 6 нозологических форм КМП: дилатационная КМП (ДКМП) (I42.0), ишемическая КМП (ИКМП) (I25.5), алкогольная КМП (I42.6), КМП смешанного генеза (I43.1-43.8; I42.7-42.9), гипертрофическая КМП (ГКМП) (I42.1-42.2) и миокардит (I40.0-40.9). После госпитализации и обследования 111 пациентов были выписаны с диагнозом КМП, у 12 человек с КМП наступил летальный исход. Из зарегистрированных 123 случаев КМП доступны для анализа были 100 историй болезни, из них 8 летальных случаев. Мужчин было 69 человек со средним возрастом 52,7±12,8 года и 31 женщина со средним возрастом 58,6±14,7 лет. Данные о проведении коронароангиографии имелись у 35 человек из 100 (35,0%). Во всех случаях стенозов коронарных артерий не выявлено. Результаты секционных данных были доступны в 6 из 8 летальных случаев, подтверждающих диагноз КМП.

Всем пациентам проводилось ЭхоКГ исследование по стандартному протоколу. Учитывались следующие параметры ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, размер правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ, поперечный размер левого предсердия, поперечный размер правого предсердия, систолическое укорочение, систолическое давление в легочной артерии, индекс массы миокарда ЛЖ, наличие зон гипокинеза, наличие избытка жидкости в перикарде.

Статистический анализ проводился по программе SPSS 17 версии. Сравнение средних значений проводилось по критерию Стьюдента. За достоверность принимался показатель $p<0,05$ двусторонней значимости. Среднее арифметическое значение описывалось как M±SD, где M — среднее значение и SD — стандартное отклонение. Факторный анализ проводился методом главных компонент с вращением по типу Varimax. Полученные факторные значения для каждого случая КМП были ранжированы на 4 группы процентилей с метками степеней по выраженности признака отдельно для мужчин и для женщин. Анализ сопряженных таблиц проводился с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат).

Результаты

В группе лиц с КМП (n=100) мужчин было больше (n=69) (69,0%), чем женщин (n=31) (31,0%), что по биномиальному критерию было значимым ($p<0,001$). У мужчин в сравнении с женщинами значительно чаще встречалась ДКМП ($p=0,01$), а у женщин чаще регистрировались КМП смешанного генеза ($p=0,03$) и ИКМП ($p=0,05$). Распределение нозологических форм КМП по полу представлено в таблице 1.

Группа мужчин с КМП была моложе женщин с КМП: медиана возраста у мужчин равнялась 53 года, у женщин — 58 лет ($p=0,04$). По возрасту самыми старшими среди мужчин и среди женщин были лица с ИКМП (66,3±4,0 лет и 79,2±8,8 лет, соответ-

Таблица 1

Частота нозологических форм КМП у мужчин и женщин

		Нозологические формы КМП						Всего
		ДКМП	ИКМП	КМП алкогольная	Миокардит	КМП смешанного генеза	ГКМП	
Мужчины	n	21	6	5	12	24	1	69
	%	30,4	8,7	7,2	17,4	34,8	1,4	100,0
	% КМП	91,3	46,2	100,0	85,7%	57,1	33,3	69,0
Женщины	n	2	7	0	2	18	2	31
	%	6,5	22,6	0,0	6,5	58,1	6,5	100,0
	% КМП	8,7	53,8	0,0	14,3	42,9	66,7	31,0
Всего	n	23	13	5	14	42	3	100
	%	23,0	13,0	5,0	14,0	42,0	3,0	100,0
	% КМП	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
P		0,01*	0,05*	>0,5	>0,5	0,03*	>0,5	0,05*

Примечание: * — различия в частоте КМП между мужчинами и женщинами.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ при КМП среди мужчин и женщин

Показатели ЭхоКГ	Мужчины (n=69) M±SD	Женщины (n=31) M±SD	p
ФВ (%)	47,3±14,8	53,4±12,1	0,046
ЛП (см)	4,8±1,0	4,5±0,8	>0,5
ПП (см)	4,5±0,8	4,2±0,9	>0,5
ПЖ (см)	3,8±0,7	3,3±0,6	0,001
ФС (%)	24,8±8,6	28,7±7,5	0,032
ОТС (число)	0,31±0,08	0,37±0,10	0,002
КДР (см)	6,0±1,0	5,2±0,8	0,001
КСР (см)	4,6±1,2	3,9±0,8	0,004
КДО (мл)	189,3±77,5	146,7±45,3	0,008
КСО (мл)	107,9±71,9	63,1±34,8	0,002
МЖП (см)	0,9±0,2	1,0±0,3	0,028
ЗСЛЖ (см)	0,9±0,1	0,9±0,2	>0,5
ИММЛЖ (число)	125,5±45,2	123,9±43,6	>0,5
СДПЖ (мм рт.ст.)	41,2±11,5	39,1±8,2	>0,5
Жидкость в перикарде (n)	3 (5,4%)	5 (16,1%)	0,06
Гипокинез (n)	31 (52,5%)	9 (29,0%)	>0,5

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ФВ — фракция выброса, ФС — фракция сократимости, ЭхоКГ — эхокардиография (эхокардиографический).

ственно), а самыми молодыми — пациенты с миокардитом (45,9±10,6 лет и 41,5±13,4 год, соответственно). При сравнении групп мужчин (n=69) и женщин (n=31) получены явные половые различия почти по всем параметрам ЭхоКГ, совпадающие с результатами работы авторов [9] (табл. 2).

При сравнительном анализе данных ЭхоКГ внутри одноименных нозологических форм КМП между мужчинами и женщинами выявлено, что среди лиц с ДКМП, миокардитами и ГКМП половых различий ни по одному показателю ЭхоКГ не было (p>0,5), а достоверные различия параметров ЭхоКГ между мужчинами и женщинами имелись только при ИКМП и КМП смешанного генеза (табл. 3).

Среди мужчин (n=69) умерших было 6 человек (8,7%): 4 (66,7%) случая среди лиц с ИКМП (n=6), 1 (20,0%) пациент с алкогольной КМП (n=5) и 1 (8,3%) больной с миокардитом (n=12). Различие в летальности при ИКМП у мужчин (n=6) в сравнении с женщинами с ИКМП (n=7) было значимым: 66,7% и 0% (p=0,009). Погибшие и выжившие мужчины с ИКМП не отличались по возрасту (p>0,5) и параметрам ЭхоКГ (p>0,5).

Среди женщин (n=31) погибли 2 (6,5%) человека с КМП смешанного генеза, что составило 11,1% в группе женщин с КМП смешанного генеза (n=18). Умершие 2 женщины отличались от выживших женщин с КМП смешанного генеза более низкой ФВ (p=0,002), уменьшенной фракцией сократимости (ФС) ЛЖ (p=0,001) и наличием гипокинеза (p=0,024). Различий в летальности при КМП смешанного генеза и в целом между женщинами и мужчинами (8,7% и 6,5%) не получено (p>0,5).

Для получения комплексных факторов, уменьшающих размерность переменных, был проведен факторный анализ методом главных компонент отдельно для мужчин и женщин. Определены 3 фактора, объясняющие у мужчин 83,7% общей дисперсии изучаемых переменных, из которой первый фактор объяснял 45,9%, второй фактор — 21,9% и третий фактор —

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у мужчин и женщин с ИКМП и КМП смешанного генеза

Нозологические формы КМП	ЭхоКГ параметры	Мужчины, M±SD	Женщины, M±SD	p
ИКМП	ПЖ (см)	4,0±0,6, n=6	3,2±0,5, n=7	0,04
	КДР (см)	6,7±0,7, n=6	5,8±0,7, n=7	0,07
КМП смешанного генеза	ПЖ (см)	3,6±0,6, n=24	3,2±0,5, n=18	0,02
	КДР (см)	5,7±0,6, n=24	5,1±0,6, n=18	0,01
	КСО (мл)	79,8±50,6, n=24	51,4±21,5, n=18	0,04

Сокращения: ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КДР — конечно-диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография (эхокардиографический).

Таблица 4

Повёрнутая матрица компонентов
с факторными нагрузками (корреляционными коэффициентами) у мужчин и женщин с КМП

Факторные нагрузки							
Переменные	Единицы измерения	Мужчины			Женщины		
		Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
ЛП	см			0,801			0,872
ПП	см			0,953			0,953
ФВ	%	-0,892			-0,875		
ФС	%	-0,878			-0,879		
КДР	см	0,870			0,864		
КСР	см	0,948			0,773		
КДО	мл	0,834			0,898		
КСО	мл	0,901			0,929		
МЖП	см		0,910			0,859	
ЗСЛЖ	см		0,936			0,895	
ИММЛЖ	число		0,692			0,789	
Гипокинез	число	0,780			0,788		

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФС — фракция сократимости.

15,8% дисперсии. У женщин суммарная дисперсия составила 80,8%, где первый фактор объяснял 43,1% суммарной дисперсии, второй фактор — 19,4% и третий фактор 18,3%. При факторном анализе получена повёрнутая матрица с тремя главными компонентами, включающими в себя факторные нагрузки (табл. 4).

Первый компонент (Фактор 1) включал в себя переменные, одинаковые для мужчин и для женщин: ФВ, систолическое укорочение, КДР, КСР, КДО, КСО, гипокинез миокарда. Фактор 1 имел сильную обратную связь с переменными ФВ и ФС и сильную прямую связь с размерами, объемом и гипокинезом ЛЖ, вследствие чего Фактор 1 был охарактеризован как *первый ЭхоКГ профиль со снижением сократительной функции миокарда (ССФМ)*. Второй компонент (Фактор 2) у мужчин и женщин состоял из переменных межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, отражающих толщину стенок миокарда ЛЖ и был обозначен как *второй ЭхоКГ профиль с увеличением мышечной массы миокарда* (УМММ). Третий компонент (Фактор 3) определен как степень *нагрузки на предсердия*, т.к. у мужчин и женщин этот фактор включал переменные левого и правого предсердий.

При анализе сопряженных таблиц с четырьмя метками силы связи факторных значений *первого ЭхоКГ профиля* с отдельными формами КМП тест по критерию Хи-квадрат у мужчин был значим на уровне p=0,001, а у женщин равнялся p=0,05. Среди мужчин получены связи с *первым ЭхоКГ профилем* при алкогольной КМП, миокардите, ДКМП, ИКМП и КМП смешанного генеза (табл. 5).

У женщин наблюдалась взаимосвязь *первого ЭхоКГ профиля* с ДКМП, ИКМП и КМП смешанного генеза (табл. 6).

Второй ЭхоКГ профиль с УМММ среди мужчин не имел значимой связи с КМП (p>0,5). Напротив, у женщин *второй ЭхоКГ профиль с УМММ* имел достоверное различие (p=0,04) при ГКМП и ИКМП (табл. 7).

Фактор 3 (*степень нагрузки на предсердия*) не показал различий ни у мужчин (p>0,5), ни у женщин (p>0,5), что указывало на сравнительно одинаковую

Таблица 5

Таблица сопряженности Фактора 1 с разными формами КМП у мужчин

Нозологические формы КМП у мужчин		Фактор 1: степень ССФМ				Всего
		Нет	Слабая	Сильная	Очень сильная	
ДКМП	n	1	0	6	8	15
	%	6,7%	0,0%	40,0%	53,3%	100,0%
ИКМП	n	1	3	2	2	8
	%	12,5%	37,5%	25,0%	25,0%	100,0%
КМП алкогольная	n	0	0	2	0	2
	%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Миокардит	n	0	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
КМП смешанного генеза	n	9	12	5	3	29
	%	31,0%	41,4%	17,2%	10,3%	100,0%
ГКМП	n	3	0	0	0	3
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Всего	n	14	15	15	14	58
	%	24,1%	25,9%	25,9%	24,1%	100,0%

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ССФМ — снижение сократительной функции миокарда.

Таблица 6

Таблица сопряженности Фактора 1 с разными формами КМП у женщин

Нозологические формы КМП у женщин		Фактор 1: степень ССФМ				Всего
		Нет	Слабая	Сильная	Очень сильная	
ДКМП	n	0	0	0	2	2
	%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
ИКМП	n	0	2	1	2	5
	%	0,0%	40,0%	20,0%	40,0%	100,0%
КМП смешанного генеза	n	2	3	4	1	10
	%	20,0%	30,0%	40,0%	10,0%	100,0%
ГКМП	n	2	0	0	0	2
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Всего	n	4	5	5	5	19
	%	21,1%	26,3%	26,3%	26,3%	100,0%

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ССФМ — снижение сократительной функции миокарда.

Таблица 7

Таблица сопряженности Фактора 2 с разными формами КМП у женщин

Нозологические формы КМП у женщин		Фактор 2: степень УМММ				Всего
		Нет	Слабая	Сильная	Очень сильная	
ДКМП	n	2	0	0	0	2
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
ИКМП	n	0	1	3	1	5
	%	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%	100,0%
КМП смешанного генеза	n	2	4	2	2	10
	%	20,0%	40,0%	20,0%	20,0%	100,0%
ГКМП	n	0	0	0	2	2
	%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Всего	n	4	5	5	5	19
	%	21,1%	26,3%	26,3%	26,3%	100,0%

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, УМММ — увеличение мышечной массы миокарда.

нагрузку на предсердия при всех нозологических формах КМП у обоих полов.

Обсуждение

Первый ЭхоКГ профиль со ССФМ был свойственен лицам с ДКМП, алкогольной КМП, миокардитом и в целом соответствовал патоморфологическим изменениям миокарда при данных КМП. Среди этих лиц были зарегистрированы случаи смерти у мужчин. *Второй ЭхоКГ профиль с УМММ* присутствовал у женщин с ГКМП в изолированном виде, т.к. *первого ЭхоКГ профиля* у них не было. Обращало на себя внимание отсутствие половых различий в параметрах ЭхоКГ ($p>0,5$) при ДКМП, миокардите и ГКМП, что может указывать на доминирование этиологических и генетических механизмов развития этих форм КМП над гендерным влиянием. Для подтверждения этих выводов необходимо исследование на большой популяции лиц с КМП ввиду расхождения наших результатов с рядом других исследований [5-7].

При ИКМП у большинства мужчин наблюдалась связь с *первым ЭхоКГ профилем* и высокая летальность (66,7%) в сравнении с женщинами ($p=0,009$). Это подтверждает литературные данные [8] о плохом прогнозе у мужчин с ИКМП. Между погибшими и выжившими мужчинами с ИКМП различий в параметрах ЭхоКГ не было ($p>0,5$), что указывает на морфологическую однородность этой группы мужчин. При сравнении мужчин с ИКМП с женщинами с ИКМП выявлен половой диморфизм параметров ЭхоКГ с достоверным увеличением камер сердца среди мужчин с ИКМП в сравнении с женщинами с ИКМП ($p<0,05$). Все женщины с ИКМП, как и мужчины, имели связь с *первым ЭхоКГ профилем*, но при этом у женщин была значимая связь со *вторым ЭхоКГ профилем с УМММ*. Можно предположить, что наличие *второго ЭхоКГ профиля* оказало протективное действие у женщин с ИКМП и предотвратило случаи смерти среди них. Этот вывод подкрепляется результатами работ авторов [8, 10] о преобладании у женщин концентрического ремоделирования миокарда с накоплением мышечной массы сердца, препятствующей снижению сократительной способности миокарда. Все летальные случаи у женщин были зарегистрированы при КМП смешанного генеза, как и в работах авторов [8], где выявлена высокая летальность женщин при метаболической КМП (смешанного генеза) в сравнении с мужчинами. В нашем исследовании у части женщин с данной формой КМП имелась связь с *первым ЭхоКГ профилем* и реже встречалась связь со *вторым ЭхоКГ профилем* по сравнению с женщинами с ИКМП.

Таким образом, факторный анализ большого числа ЭхоКГ переменных уменьшает их до коплексных факторов и позволяет провести классификацию с выделением нескольких ЭхоКГ профилей. Выявленные в нашем исследовании 2 ЭхоКГ профиля с различным прогностическим значением указывают на скрытые разной силы взаимосвязи с отдельными формами КМП. Полученные результаты могут быть экстраполированы на группу лиц с КМП с целью верификации диагноза и определения прогноза.

Заключение

1. Среди лиц с КМП выявлено 2 основных ЭхоКГ профиля в виде *первого ЭхоКГ профиля со ССФМ* и *второго ЭхоКГ профиля с УМММ*.
2. *Первый ЭхоКГ профиль* у мужчин имел достоверные различия ($p=0,001$) и был тесно связан с ДКМП, миокардитом, алкогольной КМП и присутствовал у большинства лиц с ИКМП и КМП смешанного генеза.
3. Среди женщин явная связь ($p=0,05$) с *первым ЭхоКГ профилем* была у всех лиц с ДКМП и у части лиц с ИКМП и КМП смешанного генеза.
4. *Второй ЭхоКГ профиль с УМММ* у женщин имел сильную связь с ГКМП и большинством лиц с ИКМП ($p=0,04$).
5. Высокая летальность выявлена у мужчин с ИКМП (66,7%), а среди женщин — с КМП смешанного генеза (11,1%).
6. Сравнительный анализ *ЭхоКГ профилей* и исходов при ИКМП и КМП смешанного генеза позволяет предположить наличие протективного эффекта *второго ЭхоКГ профиля с УМММ* у женщин с ИКМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Cardiology: national guideline. Ed. Shlyakhto EV. 2-nd edition. M.: GEOTAR-Media, 2019. p. 800. (In Russ.) Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е. В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 800. ISBN: 978-5-9704-4810-6.
2. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. Circ Res. 2017;121(7):711-721. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311812.
3. Seyler C, Meder B, Weis T, et al. TranslatiOnal Registry for CardiomyopatHies (TORCH) — rationale and first results. ESC Heart Fail. 2017;4(3):209-15. doi:10.1002/ehf2.12145.
4. Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, et al. Epidemiology and Clinical Aspects of Genetic Cardiomyopathies. Heart Fail Clin. 2018;14(2):119-28. doi:10.1016/j.hfc.2017.12.007.
5. Meyer S, van der Meer P, van Tintelen JP, et al. Sex-related differences in cardiomyopathies. European Journal of Heart Failure. 2014;16(3):238-47. doi:10.1002/ejhf.15.
6. Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, et al. Sex-related differences in cardiomyopathies. Int J Cardiol. 2019;286:239-43. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.091.
7. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, et al. State of the Science in Women's Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. J Am Heart Assoc. 2020;9(4):e015634. doi:10.1161/JAHA.119.015634.
8. Murphy E, Amanakis G, Fillmore N, et al. Sex differences in metabolic cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2017;113(4):370-377. doi:10.1093/cvr/cvx008.
9. Filatova OV, Chursina VI. Characteristic features of Echo parameters in men and women with different geometric configurations. Human Physiology. 2016;42(5):63-72. (In Russ.) Филатова О. В., Чурсина В. И. Особенности Эхо-КГ показателей у мужчин и женщин с различными геометрическими моделями левого желудочка. Физиология человека. 2016;42(5):63-72. doi:10.7868/s0131164616050064.
10. Phua AIH, Le T-T, Tara SW, et al. Paradoxical Higher Myocardial Wall Stress and Increased Cardiac Remodeling Despite Lower Mass in Females. J Am Heart Assoc. 2020;9(4):e014781. doi:10.1161/JAHA.119.014781.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3831

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Отдаленный прогноз повторного ремоделирования левого желудочка после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии: возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии

Шипулин В. В., Мишкина А. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Андреев С. Л., Пряхин А. С., Шипулин В. М., Завадовский К. В.

Цель. Оценить возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии (РТВГ) в прогнозировании повторного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в отдаленном периоде после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии.

Материал и методы. Тридцати пациентам с диагнозом ишемической кардиомиопатии перед хирургической коррекцией была выполнена РТВГ в покое и на фоне возрастающих доз допамина по протоколу 5/10/15 мкг/кг/мин (5 мин/дозировка). Всем пациентам до операции, в раннем послеоперационном периоде (7-14 дней) и в отдаленном периоде выполнялась двухмерная эхокардиография. На основании данных последней в отдаленном послеоперационном периоде (476±36 дней) пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=19) — пациенты с продолжающимся ремоделированием ЛЖ (увеличение конечно-систолического объема ЛЖ или снижение его ≤10% относительно раннего послеоперационного периода), группа 2 (n=11) — пациенты с уменьшением конечно-систолического объема ЛЖ >10%.

Результаты. Исследование на фоне стресс-теста выявило значимые различия между группами в показателях динамики (Δ) фракции выброса (ФВ) ЛЖ (%) (2 (2;8); 11 (5;12); p=0,02), максимальной скорости изгнания ЛЖ (%) (32 (14;51); 63 (34;79); p=0,009), показателей диссинхронии ЛЖ (PSD° (3 (0;7); -2 (-9;3); p=0,004); Entropy (%) (2 (-1;6); 0 (-4;2); p=0,01). Однофакторный регрессионный анализ показал, что прогностическую ценность имеют ΔФВ ЛЖ (отношение шансов (ОШ)=0,88; доверительный интервал (ДИ) 0,8; 0,97; p=0,008), ΔPSD ЛЖ (ОШ=1,13; ДИ 1,03; 1,25; p=0,005), количество коронарных артерий со стенозированием >75% (ОШ=4,25; ДИ 1,57; 11,48; p=0,001). По данным ROC-анализа значения чувствительности, специфичности и AUC равнялись 87%, 64% и 0,727 для ΔPSD ЛЖ (пороговое значение >-1); 84%, 46% и 0,691 для КС >75% (пороговое значение >2); 65%, 82% и 0,674 для ΔФВ ЛЖ (пороговое значение ≤4), соответственно. Логистическая модель, включающая данные показатели и наличие у пациента сахарного диабета, продемонстрировала значимо большее значение площади под кривой (0,907; p<0,05) по сравнению с данными показателями, взятыми раздельно.

Заключение. Дооперационные показатели ΔФВ ЛЖ и ΔPSD ЛЖ, полученные при нагрузочной РТВГ, обладают прогностической значимостью в аспекте повторного ремоделирования миокарда ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, ремоделирование, радионуклидная томовентрикулография, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Шипулин В. В.* — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9887-8214, Мишкина А. И. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Гуля М. О. — врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5689-9754, Варламова Ю. В. — врач-радиолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0193-9453, Андреев С. Л. — с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4049-8715, Пряхин А. С. — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-0532-8091, Шипулин В. М. — г.н.с. аппарата управления, ORCID: 0000-0003-1956-0692, Завадовский К. В. — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
shipartphoto@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КДО — конечно-диастолический объем, КС >75% — количество коронарных артерий со стенозированием просвета >75% по данным коронароангиографии, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, ОР — обратное ремоделирование, ОШ — отношение шансов, ПР — повторное ремоделирование, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, РТВГ — радионуклидная томовентрикулография, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, CZT — кадмий-цинк-теллур, Entropy — неоднородность фазовой гистограммы, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы, Δ — стресс-индуцированные изменения показателя.

Рукопись получена 07.04.2020
Рецензия получена 27.07.2020
Принята к публикации 08.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Шипулин В. В., Мишкина А. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Андреев С. Л., Пряхин А. С., Шипулин В. М., Завадовский К. В. Отдаленный прогноз повторного ремоделирования левого желудочка после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии: возможности нагрузочной радионуклидной томовентрикулографии. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3831. doi:10.15829/1560-4071-2020-3831

Long-term prognosis of left ventricular re-remodeling after surgery of ischemic cardiomyopathy: the potential of tomographic radionuclide ventriculography

Shipulin V. V., Mishkina A. I., Gulya M. O., Varlamova Yu. V., Andreev S. L., Pryakhin A. S., Shipulin V. M., Zavadovsky K. V.

Aim. To assess the potential of stress tomographic radionuclide ventriculography (T-RVG) in long-term prognosis of left ventricular (LV) re-remodeling after surgery of ischemic cardiomyopathy.

Material and methods. Thirty patients with ischemic cardiomyopathy, before surgical treatment, underwent resting T-RVG and with increasing doses of dopamine (5/10/15 μg/kg/min (5 min/dose). All patients underwent two-dimensional echocardiography before surgery, in the short- (7-14 days) and long-term postoperative period. In the long-term postoperative period (476±36 days), the patients were divided into two groups: group 1 (n=19) — patients with ongoing LV remodeling (increase in the LV end-systolic volume (ESV) or decrease ≤10% relatively short-term postoperative period), group 2 (n=11) — patients with decreased LV ESV >10%.

Results. The results revealed significant differences between the groups in the dynamics (Δ) of the LV ejection fraction (EF) (%) (2 (2;8); 11 (5;12), p=0,02), peak ejection rate (%) (32 (14;51); 63 (34;79), p=0,009), LV dyssynchrony (PSD° (3 (0;7); -2 (-9;3), p=0,004); Entropy (%) (2 (-1;6); 0 (-4;2), p=0,01)). Univariate regression showed that ΔLVEF (odds ratio (OR), 0,88; confidence interval (CI), 0,8; 0,97; p=0.008), ΔLVPSD (OR, 1,13; CI, 1,03; 1,25; p=0,005), and coronary stenosis >75% (OR, 4,25; CI, 1,57; 11,48; p=0,001) had a predictive value. According to the ROC-analysis, the sensitivity, specificity, and AUC were 87%, 64% and 0,727 for ΔLVPSD (threshold >-1); 84%, 46% and 0,691 for coronary stenosis >75% >75% (threshold >2); 65%, 82% and 0,674 for ΔLVEF (threshold ≤4), respectively. The logistic model, which included these parameters and the presence of diabetes, showed a significantly greater AUC (0,907, p<0,05) compared with these indicators taken separately.

Conclusion. Preoperative values of ΔLVEF and ΔLVPSD obtained with stress T-RVG have prognostic significance in relation to LV long-term re-remodeling.

Key words: ischemic cardiomyopathy, remodeling, tomographic radionuclide ventriculography, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shipulin V.V.* ORCID: 0000-0001-9887-8214, Mishkina A.I. ORCID: 0000-0001-9453-1635, Gulya M.O. ORCID: 0000-0001-5689-9754, Varlamova Yu.V. ORCID: 0000-0002-0193-9453, Andreev S.L. ORCID: 0000-0003-4049-8715, Pryakhin A.S. ORCID: 0000-0003-0532-8091, Shipulin V.M. ORCID: 0000-0003-1956-0692, Zavadovsky K.V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
shipartphoto@gmail.com

Received: 07.04.2020 **Revision Received:** 27.07.2020 **Accepted:** 07.08.2020

For citation: Shipulin V.V., Mishkina A.I., Gulya M.O., Varlamova Yu.V., Andreev S.L., Pryakhin A.S., Shipulin V.M., Zavadovsky K.V. Long-term prognosis of left ventricular re-remodeling after surgery of ischemic cardiomyopathy: the potential of tomographic radionuclide ventriculography. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3831. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3831

Хирургическое лечение ишемической кардиомиопатии (ИКМП), включающее максимальную реваскуляризацию, реконструкцию полости левого желудочка (ЛЖ) и пластику митрального клапана, имеет преимущество перед консервативной терапией [1-3]. Однако у части пациентов в отдаленном периоде после оперативного лечения наблюдается повторное ремоделирование ЛЖ [3], что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [4]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что имеющиеся критерии не позволяют в полной мере прогнозировать отдаленные исходы и производить отбор пациентов с ИКМП для хирургического лечения.

Наличие сократительного резерва — известный прогностический критерий восстановления функции миокарда после реваскуляризации [2]. Радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) сопоставима с магнитно-резонансной томографией в аспекте точности определения объемов и сократительной функции желудочков сердца, а также с трехмерной эхокардиографией (ЭхоКГ) в оценке механической диссинхронии ЛЖ [5]. Внедрение гамма-камер с ультрабыстрыми детекторами на основе кадмий-цинк-теллура (CZT) позволило значительно сократить время исследования, что сделало возможным проведение его у пациентов с тяжелыми формами сердечной недостаточности на фоне инотропной стимуляции [6]. Однако сведений о прогностической значимости данного диагностического подхода при ИКМП крайне мало.

Целью данного исследования являлась оценка значимости показателей нагрузочной РТВГ, выполненной на CZT гамма-камере, в аспекте прогнозирования повторного ремоделирования ЛЖ в отсроченном периоде после хирургической коррекции ИКМП.

Материал и методы

В исследование проспективно были включены пациенты с диагнозом ИКМП [3]. Критериями исключения являлись противопоказания к проведению стресс-теста с инотропной стимуляцией, воспалительные заболевания миокарда, наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других состояний, препятствующих выполнению исследования, отказ пациента от участия в исследовании. Все пациенты были проинформированы о цели и протоколе исследования. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Перед оперативным вмешательством всем пациентам проводили нагрузочную РТВГ и ЭхоКГ в покое. В раннем послеоперационном периоде (7-14 дней) и в отдаленном периоде (не ранее 12 мес.) пациентам была выполнена ЭхоКГ в покое, по результатам которой они были разделены на две группы в зависимости от наличия признаков повторного ремоделирования ЛЖ: 1) пациенты с повторным ремоделированием (ПР) ЛЖ — увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ или снижение его ⩽10% относительно раннего послеоперационного периода; 2) пациенты с обратным ремоделированием (ОР) ЛЖ — уменьшением КСО ЛЖ >10% относительно раннего послеоперационного периода [4].

Все сцинтиграфические исследования были выполнены на гамма-камере с твердотельными CTZ детекторами GE Discovery NM/CT 570 C (GE Healthcare, Хаифа, Израиль). Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc — 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Общая эффективная лучевая нагрузка составила 5,28±0,79 мЗв.

Метка эритроцитов производилась *in vivo* согласно стандартному протоколу: через 15-20 мин после внутривенного введения 2 мл раствора пирофосфата (Пирфотех, “Диамед”, Россия) производилось введение ^{99m}Tc-пертехнетата в дозировке 0,25 мКи/кг [7]. Нагрузочный протокол включал в себя исследование в состоянии покоя и на фоне введения возрастающих

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

	Группа ПР (n=19)	Группа ОР (n=11)	p
Возраст (лет)	60±6	61±8,5	0,63
ИМ	1,38±0,49	1,22±0,64	0,04
ФВ ЛЖ (%)*	30 (26;34)	32 (24;36)	0,5
КДО ЛЖ (мл)*	201 (173;244)	187 (163;234)	0,23
КСО ЛЖ (мл)*	128 (116;180)	121 (101;165)	0,65
Диабет 2 типа	2 (11%)	3 (27%)	0,08
Дислипидемия	15 (79%)	8 (73%)	0,24
ГБ	14 (74%)	9 (82%)	0,71
NYHA	2,68±0,6	2,45±0,8	0,3
КС >75%	2,94±0,5	2,36±0,78	0,01
Euroscore 2 (%)	3,8 (2,6;4,6)	3,5 (2,2;4,6)	0,55

Примечание: * — по данным ЭхоКГ.

Сокращения: ИМ — количество инфарктов миокарда в анамнезе, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ОР — обратное ремоделирование, ПР — повторное ремоделирование, NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, КС >75% — количество коронарных артерий со стенозированием >75% по данным коронароангиографии.

доз допамина по протоколу 5/10/15 мкг/кг/мин. Продолжительность каждого этапа составляла 5 мин. На протяжении исследования пациентам осуществляли мониторинг электрокардиограммы и артериального давления [8].

При помощи специализированного программного обеспечения Quantitative Blood Pool SPECT 2009.0 (Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, Калифорния, США) было выполнено автоматическое определение поверхности эндокарда и вычислены следующие показатели: конечно-диастолический и систолический объемы (КДО, КСО), фракция выброса (ФВ), максимальная скорость изгнания (МСИ), а также показатели диссинхронии (стандартное отклонение фазовой гистограммы (PSD), неоднородность фазовой гистограммы (entropy), ширина фазовой гистограммы (HBW)), межжелудочковая диссинхрония. Ручная коррекция контуров желудочков применялась при необходимости [7]. При дальнейшем анализе использовали наиболее выраженные изменения гемодинамики и диссинхронии желудочков, полученные в ходе нагрузочной пробы. Для этого применяли формулу: $\Delta П = П^{стресс} - П^{покой}$,
где ΔП — стресс-индуцированное изменение показателя, $П^{покой}$ — значение показателя в покое, $П^{стресс}$ — значение показателя на пике стресс-теста.

Селективная коронарная артериография (на аппарате Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Германия) и трансторакальная двухмерная, допплер-ЭхоКГ (на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens; Erlangen, Германия) были выполнены всем пациентам по стандартным методикам.

Объем оперативного вмешательства варьировал в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ и включал максимальную реваскуляризацию с опциональным проведением пластики ЛЖ и вмешательством на митральном клапане.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, Tusla, OK, США) и MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия). Статистическую значимость межгрупповых различий величин оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки различий зависимых совокупностей использовали парный критерий Стьюдента или Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовали критерий согласия Пирсона. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводили ROC-анализ. Для оценки прогностической значимости методик применяли метод логистической регрессии. Для построения логистической модели использовался метод пошагового включения (forward stepwise) с последующим построением формулы логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа изменения считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Согласно выбранным критериям за период 2016-2018гг в исследование были включены 30 пациентов. Группу ПР составили 19 человек, группу ОР — 11. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Исходно группы не различались как по основным клиническим характеристикам (за исключением количества инфарктов миокарда в анамнезе и коронарных артерий с наличием стенозов >75% (КС >75%)), так и по показателям РТВГ в покое (табл. 2).

В группе ПР чаще, чем в группе ОР, применялось вмешательство на митральном клапане (37% и 9%, соответственно).

Период наблюдения составил 476±36 дней. Показатели РТВГ пациентов в обеих группах до и после хирургического лечения предоставлены в таблице 2. В отдаленном периоде группы статистически значимо различались по показателям объемов, систолической функции и диссинхронии ЛЖ. Внутригрупповые различия между дооперационными показателями и показателями в отдаленном послеоперационном периоде были выявлены лишь в группе с отсутствием повторного ремоделирования.

Таблица 2

Результаты РТВГ в группах повторного и обратного ремоделирования до и после оперативного лечения ИКМП

	Группа повторного ремоделирования (n=19)			Группа обратного ремоделирования (n=11)			Межгрупповые различия	
	Исходно	Отдаленный период	p*	Исходно	Отдаленный период	p*	p**	p***
КДО ЛЖ (мл)	282 (254;335)	322 (220;351)	0,83	306 (248;358)	188 (177;218)	<0,001	0,6	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	203 (169;250)	222 (141;273)	0,83	228 (163;268)	106 (91;136)	<0,001	0,68	<0,001
ФВ ЛЖ (%)	33 (20;39)	28 (23;37)	0,5	31 (22;35)	54 (41;59)	0,005	0,33	<0,001
МСИ ЛЖ (КДО/с)	-1,26 (-1,61;-0,92)	-1,11 (-1,34;-0,96)	0,83	-1,12 (-1,33;-0,79)	-2,1 (-2,57;-1,96)	<0,001	0,16	<0,001
PSD° ЛЖ	53 (49;62)	58 (52;63)	0,11	52 (24;70)	34 (29;54)	0,23	0,5	0,005
Entropy ЛЖ (%)	78 (74;83)	72 (62;80)	0,06	74 (61;89)	61 (59;64)	0,23	0,28	<0,001
HBW° ЛЖ	210 (189;237)	198 (180;228)	0,1	216 (108;259)	138 (120;198)	0,23	0,95	0,16
МЖД°	19 (9;31)	17 (8;25)	0,82	20 (19;37)	10 (2;13)	<0,001	0,32	0,004

Примечание: p* — внутригрупповые различия между дооперационными показателями и показателями отдаленного периода, p** — межгрупповые различия дооперационных показателей, p*** — межгрупповые различия послеоперационных показателей.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, МСИ — максимальная скорость изгнания, ФВ — фракция выброса, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы, Entropy — степень разнородности фазовой гистограммы, HBW — ширина фазовой гистограммы.

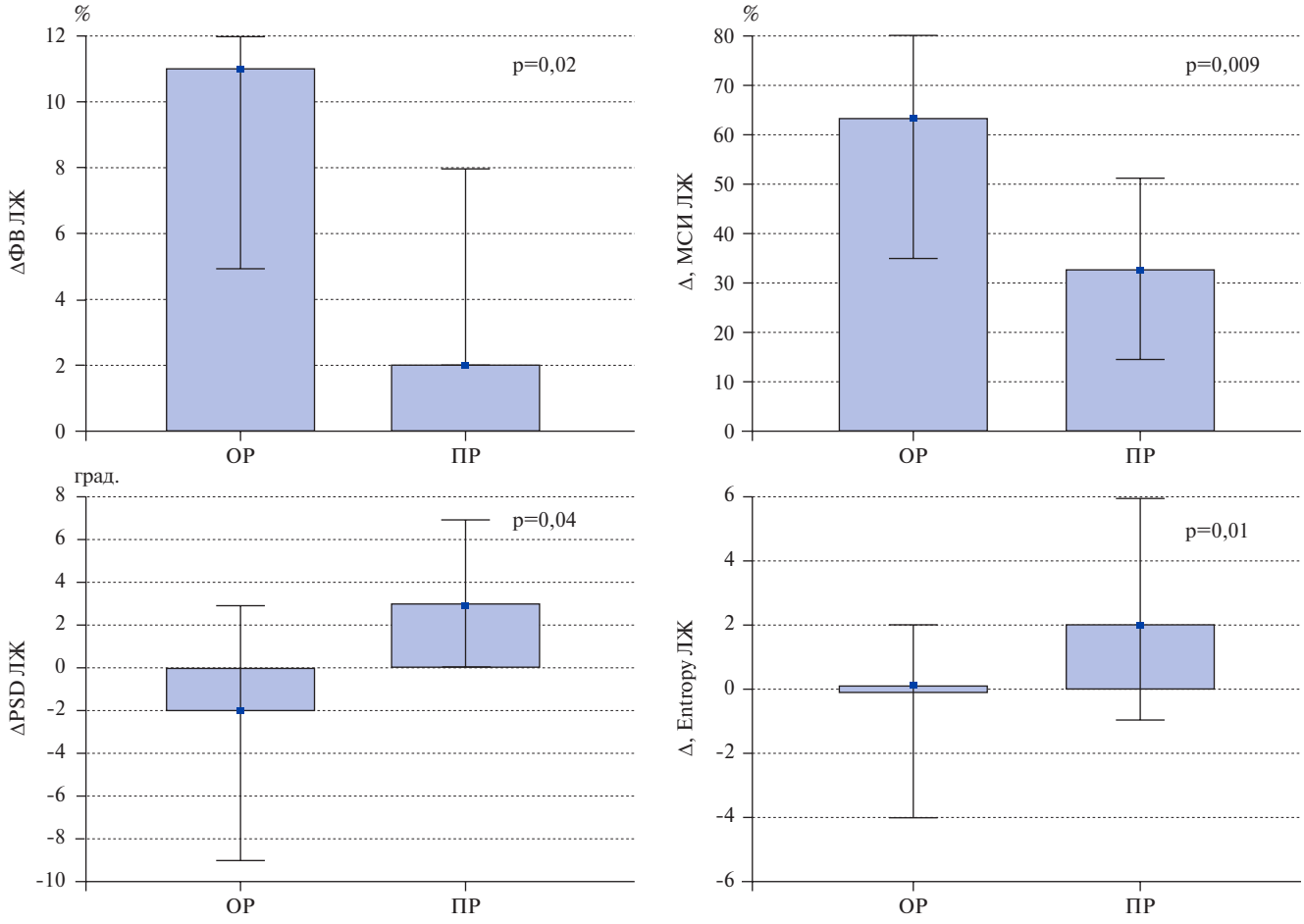


Рис. 1. Стресс-индуцированные изменения показателей РТВГ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, ОР — группа обратного ремоделирования, ПР — группа продолжающегося ремоделирования, ФВ — фракция выброса, Δ — стресс-индуцированные изменения показателя, Entropy — степень разнородности фазовой гистограммы, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы.

По результатам исследования на фоне стресс-теста были выявлены значимые различия между пациентами с ОР и ПР в показателях динамики (Δ) ФВ ЛЖ (%) 2 (2;8) и 11 (5;12), p=0,02, МСИ ЛЖ (%) 32 (14;51); и 63 (34;79), p=0,009, а также показателей диссинхронии ЛЖ PSD° 3 (0;7) и -2 (-9;3), p=0,004; Entropy (%) 2 (-1;6); и 0 (-4;2), p=0,01, соответственно (рис. 1).

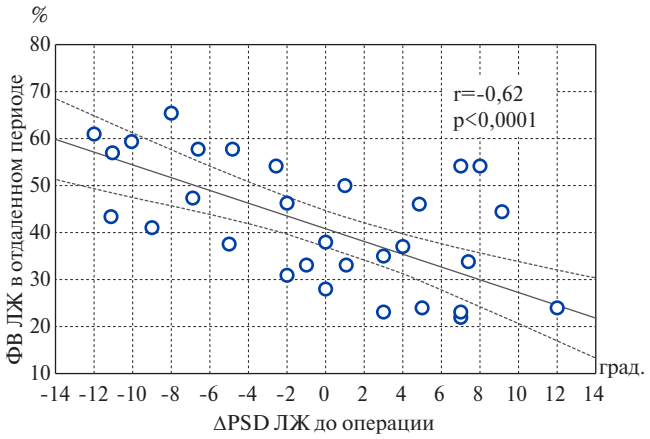


Рис. 2. Корреляция между стресс-индуцированными изменениями стандартного отклонения фазовой гистограммы ЛЖ до операции (ΔPSD° ЛЖ) и показателями ФВ ЛЖ в отдаленном периоде после хирургической коррекции ИКМП.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, Δ — стресс-индуцированные изменения показателя, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы.

Дооперационное стресс-индуцированное изменение диссинхронии ЛЖ продемонстрировало умеренную отрицательную корреляцию (r=-0,62, p<0,0001) с показателями ФВ ЛЖ в отдаленном периоде после хирургической коррекции ИКМП (рис. 2).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что среди анализируемых клинических и инструментальных показателей, прогностическую значимость продемонстрировали КС >75% (отношение шансов (ОШ)=4,25; доверительный интервал (ДИ) 1,57; 11,48; p=0,001), ΔФВ ЛЖ (ОШ=0,88; ДИ 0,8; 0,97; p=0,008) и ΔPSD ЛЖ (ОШ=1,13; ДИ 1,03; 1,25; p=0,005) (табл. 3).

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что ΔФВ ЛЖ, ΔPSD ЛЖ, КС >75% и наличие сахарного диабета являются независимыми предикторами повторного ремоделирования ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде у больных ИКМП.

Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 3. Логистическая модель, построенная на основании результатов логистической регрессии, имела значительно большую (p<0,05) площадь под кривой по сравнению с каждым из показателей по отдельности.

Обсуждение

Нами было показано, что стресс-индуцированные изменения ФВ и диссинхронии ЛЖ, измеренные посредством РТВГ с инотропной стимуляцией, являются предикторами повторного ремоделирования ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Насколько нам известно, это первая работа, в которой нагрузочная радионуклидная вентрикулография в томографическом режиме была использована у пациентов с тяжелыми формами сердечной недостаточности для прогностических целей.

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа

	ОШ	ДИ (95%)	p
Возраст	0,98	0,91; 1,06	0,76
СД	0,29	0,07; 1,19	0,08
ИМ	1,87	0,57; 6,06	0,27
NYHA	1,59	0,73; 3,44	0,22
Euroscore 2 (%)	0,99	0,79; 1,23	0,93
КС >75%	4,25	1,57; 11,48	0,001
Исходная ФВ ЛЖ	0,96	0,88; 1,06	0,48
Исходный МСИ	1,02	0,99; 1,05	0,12
ΔФВ ЛЖ	0,88	0,8; 0,97	0,008
ΔМСИ ЛЖ	0,99	0,98; 1,0	0,4
ΔPSD° ЛЖ	1,13	1,03; 1,25	0,005
ΔEntropy ЛЖ	1,12	0,99; 1,26	0,1

Сокращения: ИМ — количество инфарктов миокарда в анамнезе, КС >75% — количество коронарных артерий со стенозированием >75% по данным коронароангиографии, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, СД — наличие сахарного диабета, ФВ — фракция выброса, Δ — стресс-индуцированные изменения показателя, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы, Entropy — степень разнородности фазовой гистограммы, NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

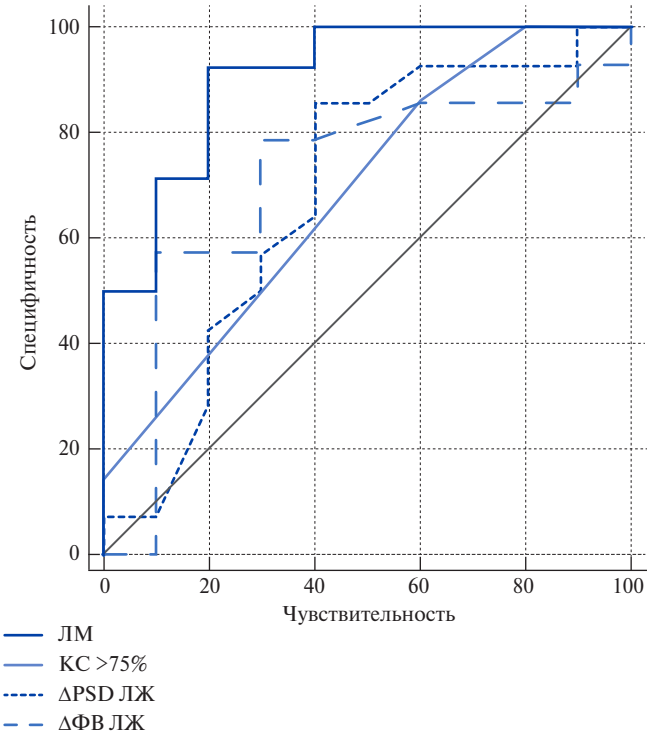


Рис. 3. Результаты ROC-анализа.
Примечание: значения чувствительности, специфичности и AUC равнялись 87%, 64% и 0,727 для ΔPSD ЛЖ (пороговое значение >-1); 84%, 46% и 0,691 для КС >75% (пороговое значение >2); 65%, 82% и 0,674 для ΔФВ ЛЖ (пороговое значение ⩽4); 93%, 80% и 0,907 (пороговое значение >0,4) для логистической модели.
Сокращения: КС >75% — количество коронарных артерий со стенозированием просвета >75% по данным коронароангиографии, ЛЖ — левый желудочек, ЛМ — логистическая модель, ФВ — фракция выброса, Δ — стресс-индуцированные изменения показателя, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы.

ИКМП — состояние, характеризующееся дисфункцией миокарда с неадекватной перфузией, вызванное обструктивным поражением коронарных артерий. Ремоделирование сердца — совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия его функционирования. Хирургическая коррекция часто является методом выбора при лечении данной патологии. Однако до 30% пациентов в течение первого года после операции претерпевают повторное ремоделирование ЛЖ [3].

Учитывая то, что оперативное лечение само по себе связано с высоким риском, возможность прогнозирования состояния гемодинамики сердца имеет ключевое значение при принятии решения о тактике лечения.

В литературе имеется ограниченное число работ по прогнозированию ремоделирования сердца после хирургической коррекции ИКМП методами лучевой диагностики.

Наличие сократительного резерва, по данным ЭхоКГ, обладает чувствительностью 57% и специфичностью 73% в аспекте восстановления сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации [1, 2]. В то же время повышенные значения диссинхронии ассоциированы с риском развития повторного ремоделирования и худшим прогнозом у данной группы пациентов [9].

Необходимо заметить, что при ЭхоКГ-оценке диссинхронии используется лишь несколько отделов ЛЖ (чаще всего боковая стенка и межжелудочковая перегородка), тогда как при РТВГ анализируется несколько сотен точек в усредненном сердечном цикле, полученном на протяжении всего времени исследования. Такой методический подход позволяет проводить измерение показателей диссинхронии и систолической функции обоих желудочков сердца с высокой точностью и воспроизводимостью. Кроме того, легочная патология (эмфизема и пр.), избыточный объем мягких тканей грудной клетки и артефакты от ребер не оказывают критического влияния на качество исследования [10].

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием также позволяет прогнозировать обратное ремоделирование ЛЖ. Так, отношение трансмуральности накопления гадолиния к систолическому утолщению стенки ЛЖ ⩾50% в ⩽5 сегментах является предиктором обратного ремоделирования ЛЖ с чувствительностью 86% и специфичностью 75%. К ограничениям этого подхода относятся продолжительное время исследования, а также необходимость выполнения серии задержек дыхания, что бывает затруднительно для пациентов этой категории [11].

Имеется ряд работ по использованию радионуклидных методов исследования для определения прогноза ИКМП после хирургического лечения.

Сцинтиграфия с ^{123}I-ФМПДК продемонстрировала прогностическую значимость в аспекте повторного ремоделирования ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде [12]. Однако низкая доступность данного подхода ограничивает его практическое использование.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) позволяет прогнозировать восстановление сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации с чувствительностью 84% и специфичностью 77% [10].

Также было показано, что диссинхрония (PSD) по данным ПСМ в состоянии покоя, измеренная через 3 мес. после реваскуляризации, может являться предиктором повторного ремоделирования ЛЖ через 1 год (ОШ=1,03, p<0,05, чувствительность 95% и специфичность 56%, p<0,001) [13]. Важно заметить, что предоперационные показатели диссинхронии не имели предсказательной значи мости, что несколько уменьшает клиническую ценность указанной работы. В нашем исследовании достоверных различий между группами в дооперационных показателях диссинхронии, измеренных в состоянии функционального покоя, выявлено не было. Однако стресс-индуцированное изменение диссинхронии продемонстрировало прогностическую значимость (ΔPSD ЛЖ ОШ=1,13; ДИ 1,03; 1,25; p=0,005).

Важно отметить, что оценка сократимости и, в частности, диссинхронии посредством ПСМ у пациентов с ИКМП может быть некорректной ввиду обширных зон гипоперфузии и, следовательно, некорректной сегментации миокарда ЛЖ [14]. Данного недостатка лишена РТВГ, т.к. принцип ее основан на визуализации пула крови (в отличие от ПСМ, где визуализируется стенка ЛЖ) и, таким образом, она не подвержена негативному влиянию на вычисления обширных зон гипоперфузии, характерных для пациентов с ИКМП [6, 7].

До недавнего времени выполнение РТВГ на фоне нагрузочного теста было связано с техническими сложностями, т.к. стандартный временной интервал в 3-5 мин (стандартное время выполнения теста с инотропной нагрузкой) был недостаточен для получения изображений приемлемого качества. Ситуация изменилась с появлением гамма-камер, оснащенных CZT детекторами, при использовании которых возможно выполнение электрокардиограмма-синхронизированной сцинтиграфии сердца за 3-5 мин [6].

В настоящей работе, выполненной с использованием CZT гамма-камеры, стресс-индуцированные изменения ФВ и диссинхронии ЛЖ оказались независимыми предикторами ремоделирования сердца в отдалённом периоде.

К ограничениям данного исследования можно отнести небольшой размер выборки, не позволяющий разделить группы в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ и проведенного оперативного вмеша-

тельства. В данном исследовании не проводилась оценка жизнеспособности миокарда. Кроме того, не изучалась ассоциация между РТВГ и неблагоприятными сердечными событиями в отдаленном периоде.

Заключение

Стресс-индуцированные изменения ФВ и диссинхронии ЛЖ, полученные посредством РТВГ на фоне стресс-теста с инотропной стимуляцией, связаны с развитием повторного ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде после хирургической коррекции ИКМП. Данный подход может быть полезен в качестве дополнительного критерия как при выборе метода лечения (хирургический либо медикаментозный), так и тактики ведения пациентов с повышенным риском ремоделирования ЛЖ после операции.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Patel P, Ivanov A, Ramasubbu K. Myocardial Viability and Revascularization: Current Understanding and Future Directions. Current Atherosclerosis Reports. 2016;18(6):32. doi:10.1007/s11883-016-0582-5.
2. Shipulin VV, Saushkin VV, Pryakhin AS, et al. The value of myocardium perfusion imaging in assessment of patients with ischemic cardiomyopathy. REJR. 2019;9(3):155-75. (In Russ.) Шипулин В.В., Саушкин В.В., Пряхин А.С. и др. Возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда в обследовании пациентов с ишемической кардиомиопатией. REJR. 2019;9(3):155-75. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-155-175.
3. Shipulin VM, Pryakhin AS, Andreev SL, et al. Surgical Treatment of Ischemic Cardiomyopathy: Current State of the Problem. Kardiologiia. 2019;59(9):71-82. (In Russ.) Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л. и др. Современное состояние проблемы хирургического лечения ишемической кардиомиопатии. Кардиология. 2019;59(9):71-82. doi:10.18087//cardio.2019.9.n329.
4. Mele D, Bertini M, Malagù M, et al. Current role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. Heart Fail Rev. 2017;22(6):699-722. doi:10.1007/s10741-017-9636-1.
5. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S. Equilibrium radionuclide angiography: Present and future. Journal of Nuclear Cardiology. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01876-9.
6. van Dijk JD. Dose-optimization in nuclear cardiac imaging, time for the next step? J Nucl Cardiol. 2019;26(6):1981-3. doi:10.1007/s12350-018-1441-2.
7. Zavadovskiy KV, Saushkin VV, Pankova AN, et al. Methodological features of gated blood pool spect data acquisition, imaging processing and results interpretation. Radiology — Practice. 2011;6:75-83. (In Russ.) Завадовский К.В., Саушкин В.В., Панькова А.Н. и др. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томовентрикулографии. Радиология — практика. 2011;6:75-83.
8. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol. 2016;23(3):606-45. doi:10.1007/s12350-015-0387-x.
9. Gauthey A, Willemen E, Lumens J, et al. Impact of paced left ventricular dyssynchrony on left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(2):494-502. doi:10.1111/jce.14330.
10. Löffler AI, Kramer CM. Myocardial Viability Testing to Guide Coronary Revascularization. Interv Cardiol Clin. 2018;7(3):355-65. doi:10.1016/j.iccl.2018.03.005.
11. Skala T, Hutyra M, Vaclavik J, et al. Prediction of long-term reverse left ventricular remodeling after revascularization or medical treatment in patients with ischemic cardiomyopathy: a comparative study between SPECT and MRI. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2010;27(3):343-53. doi:10.1007/s10554-010-9677-1.
12. Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, et al. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Ann Nucl Med. 2016;30(5):325-33. doi:10.1007/s12149-016-1064-0.
13. Park S, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography after coronary artery bypass graft surgery: reflection of late reverse remodeling in patients with patent grafts after coronary artery bypass graft surgery. Nucl Med Commun. 2016;37(11):1139-47. doi:10.1097/MNM.0000000000000565.
14. Wei H, Tian C, Schindler TH, et al. The impacts of severe perfusion defects, akinetic/dyskinetic segments, and viable myocardium on the accuracy of volumes and LVEF measured by gated 99mTc-MIBI SPECT and gated 18F-FDG PET in patients with left ventricular aneurysm: cardiac magnetic resonance imaging as the reference. J Nucl Cardiol. 2014;21(6):1230-44. doi:10.1007/s12350-014-9978-1.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4179

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF

Шляхто Е. В.[1], Виллевальде С. В.[1], Ежов А. В.[2], Зенин С. А.[3], Козиолова Н. А.[4], Кореннова О. Ю.[5,6], Новикова Т. Н.[7], Протасов К. В.[8], Чумакова Г. А.[9], Teutsch C.[10], Lu S.[11], Lip G. Y. H.[12], Huisman M. V.[13]

Цель. Проанализировать клинические особенности российской популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), включенных во II фазу международного регистра пациентов GLORIA-AF, в зависимости от получаемой антитромботической терапии, и оценить вероятность удержания пациентов на терапии дабигатрана этексилатом (далее — дабигатраном) в течение двухлетнего периода наблюдения.

Материал и методы. В Российской Федерации (РФ) во вторую фазу международного проспективного наблюдательного регистра пациентов с впервые диагностированной ФП GLORIA-AF включено 408 пациентов. Представлены характеристики пациентов в зависимости от получаемой антитромботической терапии (дабигатран, ингибиторы Xa фактора, антагонист витамина К, антитромбоцитарные препараты или без антитромботической терапии), режима дозирования дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза/сут.). Проанализирована длительность удержания пациентов на терапии дабигатраном в течение двухлетнего периода наблюдения.

Результаты. Из 405 пациентов с недавно выявленной неклапанной ФП с повышенным риском инсульта, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, 358 (88%) больных получали пероральные антикоагулянты (ОАК), 47 (12%) — антитромбоцитарные препараты или не получали никакой антитромботической терапии. Большинство пациентов лечились дабигатраном (n=275, 68%), антагонист витамина К получали 75 (19%) пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов, получающих дабигатран, были сопоставимы с таковыми в общей группе российских пациентов. Средний возраст составил 63,5 года. Наиболее частыми сопутствующими состояниями у российских пациентов оказались артериальная гипертензия (93%), застойная сердечная недостаточность (57%), ишемическая болезнь сердца (35%). Инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе имели 12% и 10% пациентов, соответственно. Риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc в среднем составил 3,2 балла, при этом 88% пациентов характеризовались высоким риском (2 и более балла). Из 275 больных ФП, получавших терапию дабигатраном, 164 (60%) получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., 111 (40%) — 110 мг 2 раза/сут. Дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. чаще назначались пациентам 65 лет и старше, женщинам, пациентам с анамнезом цереброваскулярных и коронарных событий и худшей функцией почек, у них был выше риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc. Пропорция пациентов с выраженными симптомами была выше в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Медиана длительности лечения дабигатраном в соответствии с первоначально выбранным режимом дозирования составила 24 мес. Расчетная вероятность удержания на терапии дабигатраном 0,87, 0,81 и 0,73 через 6, 12 и 24 мес. наблюдения, соответственно.

Заключение. В РФ пациентам с недавно диагностированной ФП, имеющим повышенный риск инсульта, чаще по сравнению с глобальной когортой регистра GLORIA-AF назначается терапия ОАК и прямым ингибитором тромбина (дабигатраном), в частности. Пациенты российской когорты, получающие дабигатран, отличаются от пациентов глобальной когорты большей коморбидностью. Вместе с тем, пациенты, получающие сниженные дозы дабигатрана как в РФ, так и в глобальном регистре, характеризуются большей долей лиц ≥75 лет, более высокой частотой инфаркта миокарда в анамнезе, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, худшей функцией почек, более высоким риском инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc. Вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. в РФ и в глобальной когорте была высокой и составила ~70%.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр GLORIA-AF, дабигатрана этексилат, удержание на терапии.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. G.Y.H. Lip и M.V. Huisman — сопредседатели исследования GLORIA-AF и главные соавторы.

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБУ "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия; [3]Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия; [4]Пермский Государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; [5]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, Омск, Россия; [6]БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия; [7]Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; [8]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия; [9]ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия; [10]Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Германия; [11]Boehringer Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, США; [12]Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool & Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Великобритания; [13]Leiden University Medical Centre, Leiden, Нидерланды.

Шляхто Е. В. — Генеральный директор, академик РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Виллевальде С. В.* — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Ежов А. В. — д.м.н., профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, ORCID: 0000-0002-2991-2172, Зенин С. А. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1250-8799, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член президиума Российского кардиологического общества, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО; главный врач, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Новикова Т. Н. — к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-4655-0297, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке и развитию, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-4725-318X, Teutsch C. — ORCID: 0000-0002-8494-2876, Lu S. — ORCID: 0000-0002-7209-5075, Lip G.Y. H. — ORCID: 0000-0002-7566-1626, Huisman M. V. — ORCID: 0000-0003-1423-5348.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevaldes@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НОАК — пероральные

антикоагулянты не антагонисты витамина K, ОАК — пероральные антикоагулянты, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляцией предсердий.

Рукопись получена 22.10.2020
Рецензия получена 09.11.2020
Принята к публикации 11.11.2020

BY 4.0

Для цитирования: Шляхто Е. В., Виллевальде С. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Чумакова Г. А., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4179. doi:10.15829/1560-4071-2020-4179

Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2

Shlyakhto E. V.[1], Villevalde S. V.[1], Ezhov A. V.[2], Zenin S. A.[3], Koziolova N. A.[4], Korennova O. Yu.[5,6], Novikova T. N.[7], Protasov K. V.[8], Chumakova G. A.[9], Teutsch C.[10], Lu S.[11], Lip G. Y. H.[12], Huisman M. V.[13]

Aim. To analyze clinical characteristics of patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) in the Russian population, enrolled in the GLORIA-AF registry phase 2, depending on the antithrombotic therapy received, and to assess the potential for patient retention with dabigatran during a 2-year follow-up.

Material and methods. In the Russian Federation, 408 patients were included in the second phase of GLORIA-AF which is a global prospective observational registry of newly diagnosed patients with AF. The patient characteristics are presented depending on received antithrombotic therapy (dabigatran, factor Xa inhibitors, vitamin K antagonist, antiplatelet agents, or no antithrombotic therapy), with a dabigatran dosing regimen of either 110 mg or 150 mg twice daily. Duration of patient retention on dabigatran therapy was also analyzed during a 2-year follow-up.

Results. Of the 405 patients with recently diagnosed nonvalvular AF, 358 (88%) received oral anticoagulants (OAC), and 47 (12%) patients received antiplatelet drugs or received no antithrombotic therapy. Most patients were treated with dabigatran (n=275, 68%), and 75 (19%) patients received vitamin K antagonist. Clinical and demographic characteristics of patients receiving dabigatran were comparable with those in the general group of the Russian patients. The mean age was 63,5 years. The most common comorbidities in Russian patients receiving dabigatran were hypertension (93%), congestive heart failure (57%), coronary artery disease (35%). It is noteworthy that 12% and 10% of patients had a previous myocardial infarction and stroke, respectively. The mean CHA_2DS_2-VASc score for stroke risk for these patients was 3,2; 88% of patients had a high stroke risk (score of ≥2). Of the 275 patients with AF who received dabigatran therapy, 164 (60%) patients received dabigatran at the dose of 150 mg twice daily, and 111 (40%) patients received 110 mg twice daily. Dabigatran doses of 110 mg twice daily were more frequently prescribed for female patients aged 65 years or older and patients with a previous coronary events and impaired renal function, who had a higher CHA_2DS_2-VASc score for stroke risk. There was a higher proportion of AF patients with marked symptoms in the dabigatran 150 mg twice daily group. A median duration of treatment with dabigatran with the initial dosing regimen was 24 months. The estimated dabigatran therapy retention rate was 0,87, 0,81 and 0,73 after 6, 12 and 24 months of follow-up, respectively.

Conclusion. In the Russian Federation, patients with newly diagnosed AF who have an increased risk of stroke are more likely to receive OAC therapy, such as direct thrombin inhibitor (dabigatran), compared to the global cohort of the GLORIA AF Registry Program. Patients in the Russian cohort receiving dabigatran differ from the global cohort of patients by greater comorbidity. At the same time, patients receiving reduced doses of dabigatran, both in the Russian Federation and in the global Registry, are characterized by a greater proportion of patients aged ≥75 years, a higher incidence of previous myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, impaired renal function, higher CHA_2DS_2-VASc score for stroke risk. The potential dabigatran therapy retention rate after 24 months in the Russian Federation and in the global cohort was high and amounted to about 70%.

Key words: atrial fibrillation, GLORIA-AF registry, dabigatran etexilate, therapy retention.

Relationships and Activities. This study was supported by Boehringer Ingelheim. Lip G. Y. H. and Huisman M. V. are the GLORIA-AF co-chairs and joint senior authors.

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; [2]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; [3]Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia; [4]E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia; [5]Omsk State Medical University, Omsk, Russia; [6]Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia; [7]I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; [8]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia; [9]Altai State Medical University, Barnaul, Russia; [10]Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; [11]Boehringer Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, USA; [12]Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool & Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK; [13]Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Villevalde S. V.* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Ezhov A. V. ORCID: 0000-0002-2991-2172, Zenin S. A. ORCID: 0000-0002-1250-8799, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Novikova T. N. ORCID: 0000-0003-4655-0297, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0003-4725-318X, Teutsch C. ORCID: 0000-0002-8494-2876, Lu S. ORCID: 0000-0002-7209-5075, Lip G. Y. H. ORCID: 0000-0002-7566-1626, Huisman M. V. ORCID: 0000-0003-1423-5348.

*Corresponding author: villevaldes@mail.ru

Received: 22.10.2020 **Revision Received:** 09.11.2020 **Accepted:** 11.11.2020

For citation: Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziolova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N., Protasov K. V., Chumakova G. A., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V. Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4179. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4179

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространённая аритмия, ассоциируется с повышением риска ишемического инсульта в 4-5 раз, который является одной из основных причин смерти и инвалидизации пациентов [1, 2]. Антитромботическая терапия с использованием пероральных антикоагулянтов (ОАК) снижает риск инсульта и смерти от любой причины на 64% и 26%, соответственно [3]. На протяжении десятилетий антагонисты витамина K (АВК) оставались единственным выбором для профилак-

тики инсульта у пациентов с ФП [3, 4], но при этом характеризовались высоким потенциалом лекарственных и пищевых взаимодействий и требовали частого лабораторного контроля. Пероральные антикоагулянты — не антагонисты витамина К (НОАК) лишены этих недостатков. По сравнению с варфарином НОАК обладают по крайней мере сопоставимой эффективностью и в целом превосходящим профилем безопасности в отношении риска кровотечений, особенно, внутричерепных [5-8]. Прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора апиксабан, ривароксабан одобрены для применения в Российской Федерации (РФ).

Изменение клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП сопровождалось активным внедрением в клиническую практику НОАК для профилактики инсульта и системных эмболий как приоритетной перед АВК антитромботической стратегии. Действующие Европейские рекомендации по ведению пациентов с ФП предполагают назначение ОАК мужчинам с риском инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾1 балла и женщинам — ⩾2 баллов [9, 10].

Согласно данным современных регистров частота назначения ОАК пациентам с ФП, имеющим повышенный риск инсульта и системных эмболий, составляет от 44% до 88% с региональными различиями [11, 12]. Увеличивается как количество пациентов, получающих терапию ОАК в целом, так и получающих терапию НОАК. Однако факторы, определяющие выбор антитромботической терапии, изучены недостаточно.

GLORIA-AF — крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП (спонсор — компания Берингер Ингельхайм). Программа GLORIA-AF включает в себя три фазы, которые были подробно описаны в более ранних публикациях [13]. Фаза I проводилась до регистрации дабигатрана и представляла собой поперечное исследование с целью описания клинического профиля и антитромботической терапии в популяции пациентов с неклапанной ФП до появления на рынке НОАК. Фаза II началась сразу после регистрации дабигатрана в участвующих в данном регистре странах и заключалась в сборе информации об исходных клинических характеристиках пациентов с неклапанной ФП и факторами риска инсульта независимо от назначенной им антитромботической терапии с последующим продленным наблюдением и регистрацией информации об исходах лечения у пациентов, которым был назначен дабигатран. Задачей фазы III является оценка показателей эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с антагонистами витамина К.

В РФ в регистре GLORIA-AF участвовало 26 исследовательских центров из Москвы, Санкт-Петербурга, Рязани, Саратова, Самары, Краснодара, Ростова-на-Дону, Ижевска, Оренбурга, Перми, Екатеринбурга, Челябинска, Омска, Новосибирска, Кемерова, Барнаула, Красноярска, Иркутска, Читы и Владивостока. Результаты анализа исходных клинических характеристик российских пациентов вне зависимости от получаемой антитромботической терапии, включенных во II фазу GLORIA-AF, были опубликованы ранее [14].

В настоящей статье представлены результаты изучения клинико-демографических характеристик пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой антитромботической терапии. Проанализированы группы пациентов, получающих различные дозы дабигатрана, и оценена вероятность удержания пациентов на терапии при наблюдении в течение 24 мес.

Материал и методы

Согласно протоколу, во II фазу регистра GLORIA-AF включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с неклапанной ФП, диагностированной не ранее, чем за 3 месяца до исходного визита в рамках исследования, у которых риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc составлял 1 балл или более. В регистр не включали пациентов с механическими протезами клапанов сердца или патологией клапанов, которая могла бы потребовать протезирования во время наблюдения в рамках регистра; пациентов, ранее получавших терапию АВК в течение >60 дней независимо от показания; пациентов с ФП, вызванной обратимыми причинами; пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года; пациентов, имеющих иные, кроме ФП, показания к антикоагулянтной терапии. Исследователям было настоятельно рекомендовано последовательно включать в регистр всех пациентов, которые соответствовали критериям отбора. Во время исходных визитов в стандартной электронной индивидуальной регистрационной карте исследователи регистрировали клинические и демографические характеристики пациентов. В РФ с момента включения первого пациента (ноябрь 2012г) до закрытия базы данных (декабрь 2014г) в регистр было включено 408 пациентов.

Статистическая обработка данных. Для непрерывных величин рассчитывались среднее и стандартное отклонение и/или медиана и квартили. Для категориальных величин — распределения по категориям. Анализ Каплана-Мейера проводился для оценки вероятности продолжения лечения в конце каждого периода времени (6, 12 и 24 мес.). Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC).

Результаты

Характеристика пациентов в зависимости от получаемой антитромботической терапии

Из 405 включенных в исследование пациентов 275 (68%) получали дабигатран и 75 (19%) — варфарин.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой антитромботической терапии

Параметр	Все пациенты	Дабигатран	Антагонист витамина К	Ингибиторы Ха фактора	Антитромбоцитарные препараты или без антитромботической терапии
Количество пациентов	405	275	75	8	47
Характеристики пациентов					
Возраст, M±SD, лет	63,5±10,1	63,5±10,1	64,6±9,0	62,0±10,9	62,1±11,2
Женщины, n (%)	204 (50,4)	134 (48,7)	38 (50,7)	4 (50,0)	28 (59,6)
Индекс массы тела, M±SD, кг/м^2	30,38±5,36	30,47±5,50	30,07±4,73	31,06±7,08	30,21±5,36
Клиренс креатинина, M±SD, мл/мин	86,8±30,9	88,5±32,1	81,0±27,2	86,3±41,7	86,3±26,7
Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*	32 (7,9)	18 (6,5)	8 (10,7)	1 (12,5)	5 (10,6)
Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*	71 (17,5)	47 (17,1)	15 (20)	3 (37,5)	6 (12,8)
Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)					
Инсульт в анамнезе	36 (8,9)	28 (10,2)	3 (4,0)	2 (25,0)	3 (36,4)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	19 (4,7)	11 (4,0)	5 (6,7)	1 (12,5)	2 (4,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе	58 (14,3)	34 (12,4)	13 (17,3)	1 (12,5)	10 (21,3)
Ишемическая болезнь сердца	151 (37,3)	97 (35,3)	28 (37,3)	2 (25,0)	24 (51,1)
Застойная сердечная недостаточность	228 (56,3)	157 (57,1)	36 (48,0)	6 (75,0)	29 (61,7)
Функциональный класс (NYHA) II III	 157 (68,9) 52 (22,8)	 109 (69,4) 33 (21,0)	 22 (61,1) 12 (33,3)	 3 (50,0) 3 (50,0)	 23 (79,3) 4 (13,8)
Артериальная гипертензия	380 (93,8)	256 (93,1)	71 (94,7)	7 (87,5)	46 (97,9)
Систолическое АД >160 мм рт.ст.	57 (15,0)	31 (12,1)	10 (14,1)	0 (0,0)	16 (34,8)
Сахарный диабет	78 (19,3)	53 (19,3)	11 (14,7)	5 (62,5)	9 (19,1)
Рак	22 (5,4)	16 (5,8)	5 (6,7)	0 (0,0)	1 (2,1)
Прием антитромбоцитарных препаратов	102 (25,2)	44 (16,0)	12 (16,0)	1 (12,5)	45 (95,7)
Кровотечения в анамнезе	22 (5,4)	11 (4,0)	10 (13,3)	0 (0,0)	1 (2,1)

Примечание: * — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

Сокращение: АД — артериальное давление.

Таблица 2

Риск инсульта и риск кровотечений у пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой антитромботической терапии

Параметр	Все пациенты	Дабигатран	Антагонист витамина К	Ингибиторы Ха фактора	Антитромбоцитарные препараты или без антитромботической терапии
Количество пациентов	405	275	75	8	47
Риск инсульта					
CHA_2DS_2-VASc, M±SD, баллы	3,2±1,5	3,2±1,5	3,1±1,6	4,3±1,7	3,4±1,6
Категории риска инсульта по CHA_2DS_2-VASc, n (%)					
Умеренный риск (1 балл)	58 (14,3)	34 (12,4)	16 (21,3)	1 (12,5)	7 (14,9)
Высокий риск (2 и более баллов)	347 (85,7)	241 (87,6)	59 (78,7)	7 (87,5)	40 (85,1)
Риск кровотечений					
HAS-BLED, M±SD, баллы	1,0±0,8	0,9±0,8	0,9±0,7	0,8±0,7	1,8±0,6
Категории риска по HAS-BLED, n (%)					
Низкий (<3 баллов)	381 (94,1)	260 (94,5)	72 (96,0)	8 (100,0)	41 (87,2)
Высокий (3 и более баллов)	12 (3,0)	7 (2,5)	1 (1,3)	0 (0,0)	4 (8,5)
Нет данных	12 (3,0)	8 (2,9)	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (4,3)

Из 55 оставшихся пациентов 47 получали антитромбоцитарные препараты или не получали никакой антитромботической терапии, а остальные 8 — один из ингибиторов Ха фактора.

Клинико-демографические характеристики пациентов, получающих различную антитромботическую терапию, представлены в таблице 1. Поскольку группа пациентов, получающих терапию дабигатраном,

Таблица 3

Характеристики ФП у пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой антитромботической терапии

Параметр	Все пациенты	Дабигатран	Антагонист витамина К	Ингибиторы Ха фактора	Антитромбоцитарные препараты или без антитромботической терапии
Количество пациентов	405	275	75	8	47
Клинические проявления, n (%)					
Симптомная	148 (36,5)	99 (36,0)	28 (37,3)	4 (50,0)	17 (36,2)
Симптомы минимально выражены	200 (49,4)	138 (50,2)	40 (53,3)	3 (37,5)	19 (40,4)
Нет симптомов	57 (14,1)	38 (13,8)	7 (9,3)	1 (12,5)	11 (23,4)
Форма фибрилляции предсердий, n (%)					
Пароксизмальная	220 (54,3)	146 (53,1)	35 (46,7)	3 (37,5)	36 (76,6)
Персистирующая	123 (30,4)	88 (33,2)	25 (33,3)	5 (62,5)	5 (10,6)
Постоянная	62 (15,3)	41 (14,9)	15 (20,0)	0 (0,0)	6 (12,8)
Кардиоверсия в анамнезе, n (%)	103 (25,4)	69 (25,1)	18 (24,0)	4 (50,0)	12 (25,5)

была наибольшей, определение разницы между различными группами было ограничено из-за пересечения пациентов. Так, средний возраст составил 63,5 года в группе дабигатрана. Наиболее частыми сопутствующими состояниями оказались артериальная гипертензия (93%), застойная сердечная недостаточность (СН) (57%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (35%). Причем инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт в анамнезе имели 12% и 10% пациентов, соответственно.

В группе пациентов без терапии ОАК (т.е. получающих антитромбоцитарные препараты или не получающих никакой антитромботической терапии) по сравнению с другими группами (НОАК и АВК) обращает на себя внимание более высокая доля женщин, более высокая частота инсульта и ИМ в анамнезе, ИБС, артериальной гипертензии, в т.ч. неконтролируемой (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.). Несмотря на малое абсолютное число пациентов с раком или кровотечением в анамнезе, их доля в группе без ОАК была ниже (табл. 1).

В таблице 2 показан риск инсульта и кровотечений. Средние значения по шкале CHA_2DS_2-VASc в группе дабигатрана составили 3,2 балла, что несколько больше, чем в группе АВК (3,1) и меньше, чем в группе пациентов, не получающих ОАК (3,4). Доля пациентов, получающих терапию дабигатраном и имеющих по шкале CHA_2DS_2-VASc высокий риск инсульта, составила 88% vs 79% в группе АВК.

Следует отметить, что пациенты, получающие антитромбоцитарные препараты или не получающие никакой антитромботической терапии, характеризовались наибольшим средним количеством баллов по шкале HAS-BLED (1,8 vs 1,0 в общей группе, 0,9 в группах дабигатрана и АВК) и наибольшей долей пациентов с высоким (⩾3 баллов) риском кровотечений (табл. 2).

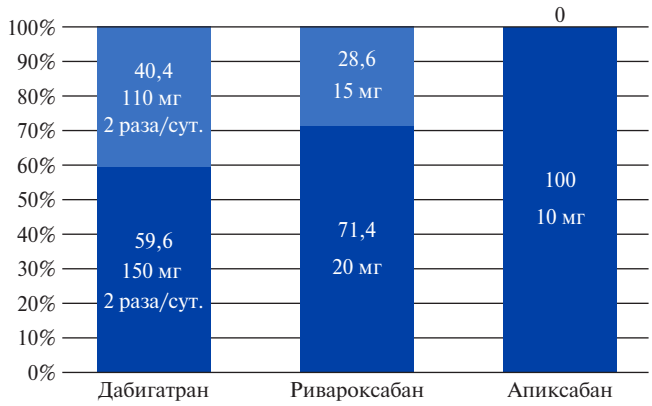


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от доз прямых ОАК.

Анализ характеристик ФП в зависимости от антитромботической терапии (табл. 3) выявил, что среди пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты или не получающих никакой антитромботической терапии, по сравнению с другими группами значительно чаще встречалась бессимптомная и пароксизмальная ФП и значительно реже — персистирующая.

Характеристика пациентов в группах с различными дозами дабигатрана

Распределение пациентов в зависимости от доз НОАК представлено на рисунке 1.

Из 275 больных ФП, получавших терапию дабигатраном, 164 (59,6%) пациента получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., 111 (40,4%) — 110 мг 2 раза/сут. Проанализированы клинико-демографические характеристики пациентов в группах с различными дозами дабигатрана (табл. 4).

Пациенты, получавшие дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., были старше, при этом доля больных ⩾65

Таблица 4

Характеристика пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой дозы дабигатрана

Параметр	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут.	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут.
Количество пациентов	164	111
Характеристики пациентов		
Возраст, M±SD, лет	61,5±9,7	66,5±10,0
Женщины, n (%)	76 (46,3)	58 (52,3)
Индекс массы тела, M±SD, кг/м^2	31,32±5,76	29,23±4,84
Клиренс креатинина, M±SD, мл/мин	93,9±32,7	80,3±29,6
Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*	6 (3,7)	12 (10,8)
Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*	23 (14,0)	24 (21,6)
Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)		
Инсульт в анамнезе	16 (9,8)	12 (10,8)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	6 (3,7)	5 (4,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (9,8)	18 (16,2)
Ишемическая болезнь сердца	42 (25,6)	55 (49,5)
Застойная сердечная недостаточность	77 (47,0)	80 (72,1)
Функциональный класс (NYHA) II III	 50 (64,9) 20 (26,0)	 59 (73,8) 13 (16,3)
Артериальная гипертензия	153 (93,3)	103 (92,8)
Систолическое АД >160 мм рт.ст.	16 (10,5)	15 (14,6)
Сахарный диабет	34 (20,7)	19 (17,1)
Рак	9 (5,5)	7 (6,3)
Длительный прием антитромбоцитарных препаратов наряду с дабигатраном	33 (20,1)	11 (9,9)
Прием антитромбоцитарных препаратов исходно	35 (21,3)	17 (15,3)
Кровотечения в анамнезе	6 (3,7)	5 (4,5)

Примечание: * — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

Сокращение: АД — артериальное давление.

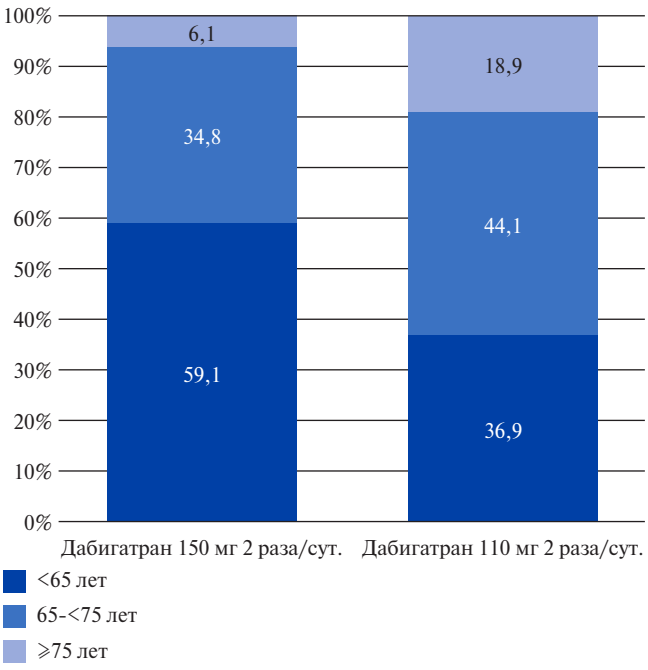


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту в группах с различными дозами дабигатрана.

лет в этой группе составила 63% vs 40,9% среди получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., а ⩾75 лет — 18,9% vs 6,1%, соответственно (рис. 2). В группе меньшей дозы дабигатрана также была выше пропорция женщин.

Пациенты, получавшие дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., отличались худшей функцией почек (меньшим клиренсом креатинина), а доля пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин была в 3 раза больше по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. Кроме того, пациенты в группе меньшей дозы дабигатрана несколько чаще имели в анамнезе острые цереброваскулярные события (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) (15,3% и 13,5%), характеризовались более высокой частотой перенесенного ИМ (в 1,7 раза), ИБС (в 1,9 раза), неконтролируемой артериальной гипертонии (в 1,4 раза). Сахарный диабет и рак встречались с сопоставимой частотой.

Таким образом, анализ клинико-демографических показателей демонстрирует, что меньшие дозы дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) чаще назначались пациентам 65 лет и старше, женщинам, пациентам

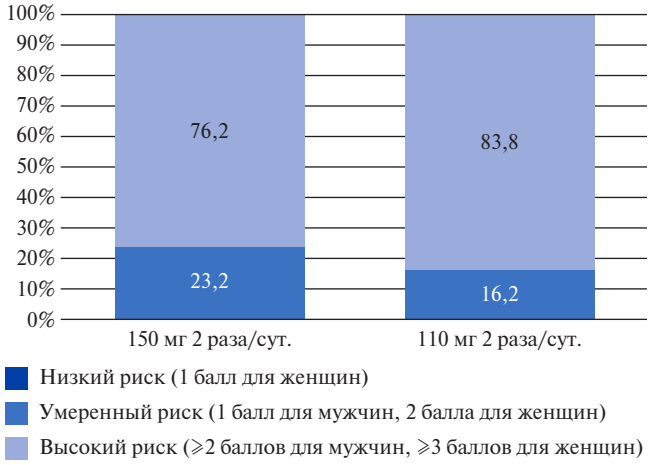


Рис. 3. Распределение пациентов по риску инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc в группах с различными дозами дабигатрана.

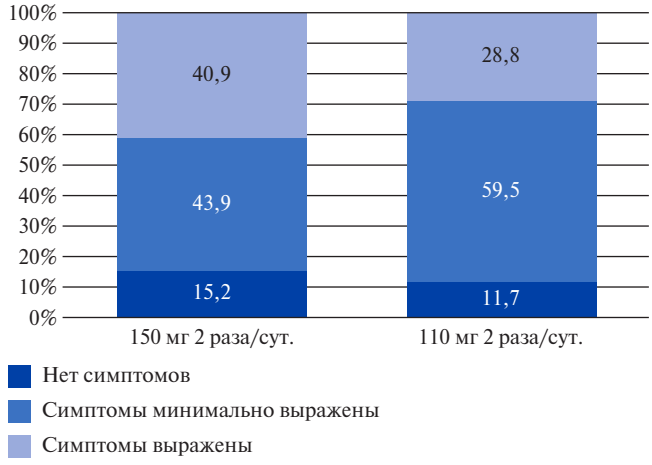


Рис. 4. Распределение пациентов по выраженности клинических проявлений ФП в группах с различными дозами дабигатрана.

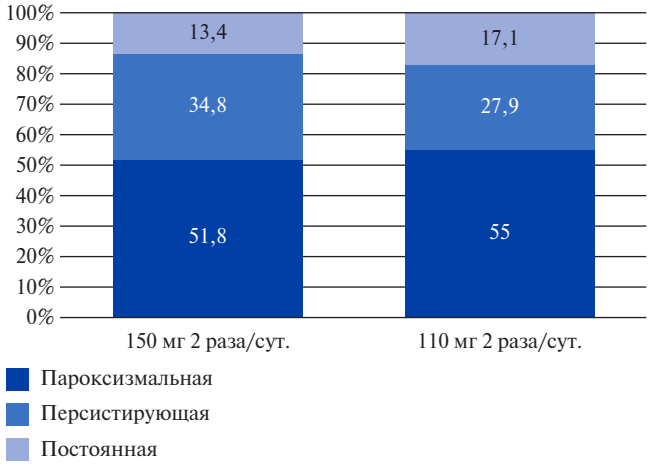


Рис. 5. Распределение пациентов по формам ФП в группах с различными дозами дабигатрана.

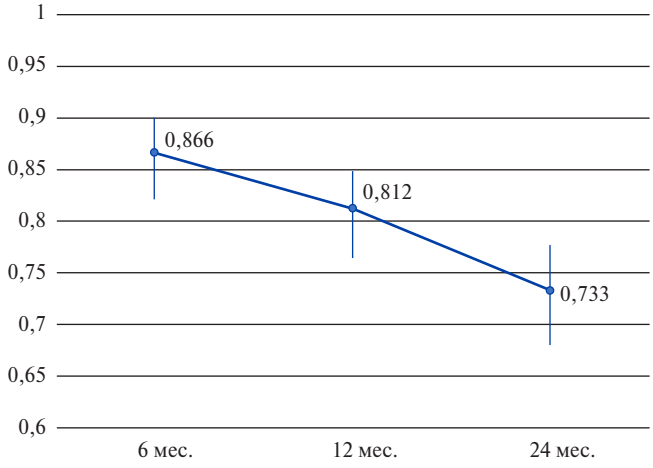


Рис. 6. Вероятность продолжения приема дабигатрана.

с анамнезом цереброваскулярных и коронарных событий и худшей функцией почек (табл. 4).

В группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. оказалось существенно больше пациентов как получавших антитромбоцитарные препараты исходно, так и длительно наряду с дабигатраном в период наблюдения (табл. 4).

Кровотечения в анамнезе встречались редко в обеих группах.

Тот факт, что пациенты, получавшие меньшую дозу дабигатрана, были клинически тяжелее, подтверждается и более высоким риском инсульта и системных эмболий. При оценке риска инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc средние значения у пациентов в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. составили 3,0±1,5, а в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. 3,6±1,5 баллов. Таким образом, доля пациентов с высоким риском инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc была выше в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. (рис. 3).

Напротив, пациенты в группах с различными дозами дабигатрана были сопоставимы по риску кровотечений. Так, риск кровотечений по шкале HAS-BLED составил 0,8±0,8 и 1,0±0,7 баллов в группах дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут., соответственно. Высокий риск кровотечений (⩾3 баллов по шкале HAS-BLED) отмечался у 4 (2,4%) и 3 (2,7%) пациентов в группах дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут.

Представляет интерес анализ характеристик ФП у пациентов, получающих различные дозы дабигатрана. Пропорция пациентов с выраженными симптомами была существенно выше в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. (рис. 4). В группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. чаще по сравнению с группой 150 мг 2 раза/сут. встречались пациенты с постоянной и пароксизмальной формами ФП, реже — с персистирующей (рис. 5).

Кардиоверсию чаще выполняли у пациентов в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут., чем в группе 110 мг 2 раза/сут.: в 31,6% и 20,7% случаев, соответственно.

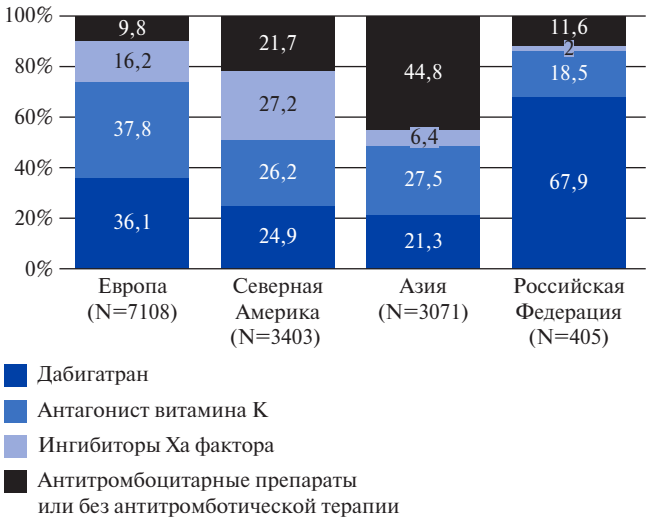


Рис. 7. Антитромботическая терапия в зависимости от региона.

Удержание пациентов на терапии

Медиана длительности лечения дабигатраном в рамках периода наблюдения составила 24,0 мес., среднее — 19,7±8,09 мес. Вероятность удержания на терапии дабигатраном 0,87 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,82-0,90), 0,81 (95% ДИ 0,76-0,85) и 0,73 (95% ДИ 0,67-0,78) через 6, 12 и 24 мес. наблюдения, соответственно (рис. 6).

Обсуждение

У пациентов с недавно диагностированной неклапанной ФП с повышенным риском инсульта (по крайней мере 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc), включенных во II фазу глобального регистра GLORIA-AF в РФ, изучены клинико-демографические характеристики в зависимости от получаемой антитромботической терапии. При включении во II фазу исследования 88,4% пациентов российской когорты получали терапию ОАК, 11,6% — антитромбоцитарными препаратами или не получали никакой антитромботической терапии. При этом НОАК получали 69,9% пациентов (67,9% — дабигатран), АВК — 18,5%.

В программе GLORIA-AF большинство (90,0%) пациентов составили пациенты из Европы, Северной Америки и Азии. Следует отметить, что Россия была включена в когорту азиатского региона. Согласно данным глобального регистра, при включении во II фазу примерно половина (47,6%) пациентов получала терапию НОАК, 32,3% — АВК, 12,1% — антитромбоцитарные препараты, 7,8% не получали никакой антитромботической терапии (т.е. 19,9% пациентов не получали терапию ОАК) [15]. Обнаружены выраженные межрегиональные различия в частоте назначения антитромботической терапии (рис. 7) [15, 16]. Частота назначения ОАК в целом наибольшая в Европе (90,1%), наименьшая — в Азии (55,2%). Несмотря на то, что НОАК повсеместно замещают АВК и становятся приоритетной антитромботической стратегией, межрегиональные различия в частоте назначения существенны. В европейских центрах больше пациентов получали НОАК, чем АВК (52,3% и 37,8%), в Азии доля пациентов, получающих НОАК, составила всего 27,7%. Результаты регистра GLORIA-AF также свидетельствуют о необходимости повышения приверженности врачей рекомендациям по ведению пациентов с ФП. 17,7% пациентов с высоким риском развития инсульта (8,8% в Европе, 18,9% в Северной Америке, 42,4% в Азии) не получают терапию ОАК.

Таким образом, в российской когорте выше доля пациентов, получающих терапию ОАК в целом, и НОАК, в частности. При этом пропорция пациентов, получающих АВК, антитромбоцитарные препараты или не получающих никакой антитромботической терапии, существенно меньше.

Гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различными исходными характеристиками пациентов, коморбидными состояниями, рисками инсульта и кровотечений. Тип центра и специальность врача, участвующего в программе GLORIA-AF, также могли оказать влияние. Большинство исследовательских центров в РФ работали на базе крупных городских или областных лечебно-профилактических учреждений, либо на академических клинических базах. С этим, вероятно, связана высокая доля пациентов, которые получали НОАК в РФ.

Характеристики российской когорты пациентов, получающих дабигатран, сопоставлены с параметрами пациентов, получающих дабигатран в целом во II фазе глобального регистра GLORIA-AF (n=2937) (табл. 5) [17]. Пациенты российской когорты были младше, доля женщин и больных <65 лет была выше, а 75 лет и старше — ниже, чем в глобальном регистре. Пациенты, включенные в регистр в РФ, характеризовались более высоким индексом массы тела и клиренсом креатинина, они чаще имели ИБС, ИМ в анамнезе, артериальную гипертонию, застойную СН. Следует отметить, что подобные отличия в частоте коморбидных состояний были характерны для всей российской когорты, а не только для пациентов, получающих терапию дабигатраном [14, 15].

Пациенты российской когорты, получающие терапию дабигатраном, характеризовались сопоставимой с пациентами глобального регистра частотой различных типов ФП. Анализ клинических проявлений ФП выявил, что в российской когорте симптомы (как выраженные, так и минимальные) встречались чаще, а бессимптомная ФП — в два раза реже, чем у пациентов глобального регистра. Сравниваемые группы характеризовались сопоставимым риском инсульта и системных эмболий по шкале CHA_2DS_2-VASc, в то время как риск кровотечений по шкале HAS-BLED у пациентов глобального регистра, так

Таблица 5

Характеристики пациентов, получающих дабигатран, в РФ и в целом в глобальном регистре GLORIA-AF

Параметр	РФ	Глобальные данные
	Дабигатран Все пациенты	Дабигатран Все пациенты
Количество пациентов	275	2937
Характеристики пациентов		
Возраст, M±SD, лет	63,5±10,1	70,3±10,2
Возраст <65 лет, n (%)	138 (50,2)	790 (26,9)
Возраст 65-<75 лет, n (%)	106 (38,5)	1070 (36,4)
Возраст 75 лет и старше, n (%)	31 (11,3)	1077 (36,7)
Женщины, n (%)	134 (48,7)	1314 (44,7)
Индекс массы тела, M±SD, кг/м^2	30,47±5,50	29,2±6,1
Клиренс креатинина, M±SD, мл/мин	88,5±32,1	83,2±35,9
Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*	18 (6,5)	
Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*	47 (17,1)	
Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)		
Инсульт в анамнезе	28 (10,2)	296 (10,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	34 (12,4)	248 (8,4)
Ишемическая болезнь сердца	97 (35,3)	592 (20,2)
Застойная сердечная недостаточность	157 (57,1)	732 (24,9)
Артериальная гипертензия	256 (93,1)	2317 (78,9)
Сахарный диабет	53 (19,3)	666 (22,7)
Кровотечения в анамнезе	11 (4,0)	147 (5,0)
Характеристики ФП, n (%)		
Тип ФП		
Пароксизмальная	146 (53,1)	1486 (50,6)
Персистирующая	88 (32,0)	1063 (36,2)
Постоянная	41 (14,9)	388 (13,2)
Клинические проявления		
Симптомы выражены	99 (36,0)	779 (26,5)
Симптомы минимально выражены	138 (50,2)	1365 (46,5)
Нет симптомов	38 (13,8)	793 (27,0)
Риск инсульта и кровотечений		
CHA_2DS_2-VASc, M±SD, баллы	3,2±1,5	3,2±1,4
Категории риска инсульта по CHA_2DS_2-VASc, n (%)		
Умеренный риск (1 балл)	34 (12,4)	346 (11,8)
Высокий риск (2 и более баллов)	241 (87,6)	2591 (88,2)
HAS-BLED, M±SD, баллы	0,9±0,8	1,2±0,8
Категории риска по HAS-BLED, n (%)		
Высокий (3 и более баллов)	7 (2,5)	184 (6,3)

Примечание: * — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

Сокращения: АД — артериальное давление, РФ — Российская Федерация, ФП — фибрилляцией предсердий.

же, как и доля пациентов с высоким риском кровотечений, были выше.

Таким образом, сравнение пациентов, получающих дабигатран в РФ, с глобальными данными демонстрирует ранее выявленные особенности российской популяции, включенной во II фазу регистра GLORIA-AF: более высокую частоту коморбидных состояний.

В программе GLORIA-AF дозы препаратов выбирались по усмотрению врача. Представляет интерес сравнение доли пациентов, получающих различные дозы дабигатрана. В глобальном регистре дабигатран 150 мг 2 раза/сут. был назначен 1748 (59,5%) пациентам, дабигатран 110 мг 2 раза/сут. — 1106 (37,7%), дабигатран 75 мг 2 раза/сут. — 73 (2,5%) пациентам. В РФ дабигатран 150 мг 2 раза/сут. получали 164 (59,6%), что совпадает с глобальными данными.

Анализ характеристик пациентов, получающих сниженные дозы дабигатрана в РФ и в глобальном регистре, демонстрирует ряд схожих тенденций [17]. В РФ, как и в глобальном регистре GLORIA-AF, пациенты, которым был выбран режим дозирования

дабигатрана 110 мг 2 раза/сут., по сравнению с режимом 150 мг 2 раза/сут., были старше, характеризовались большей долей пациентов ⩾75 лет, более высокой частотой ИМ в анамнезе, ИБС, СН, худшей функцией почек (меньшим клиренсом креатинина). Кроме того, пациенты в группе сниженной дозы дабигатрана имели более высокий риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc. Наряду с этим, между российской и глобальной когортами пациентов, получающих сниженные дозы дабигатрана по сравнению с режимом 150 мг 2 раза/сут., выявлены различия. В РФ частота перенесенного инсульта в группах пациентов, получающих дабигатран 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут., была сопоставима, так же, как и риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Напротив, в глобальном регистре в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. доля пациентов с анамнезом инсульта, сумма баллов по шкале риска кровотечений HAS-BLED, доля пациентов с высоким риском кровотечений была выше, чем в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбирая режим сниженных доз дабигатрана врачи в РФ и в других регионах руководствуются схожими мотивами, в т.ч. принимаются во внимание выводы исследования RE-LY, требования локальных инструкций по применению.

Согласно инструкции по применению дабигатрана (Прадакса®), утвержденной в РФ, единственным фактором, определяющим у пациентов с ФП с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности назначение дабигатрана в суточной дозе 220 мг (1 капс. по 110 мг 2 раза/сут.), является возраст старше 80 лет [18]. Также снижение дозы до 220 мг по усмотрению врача возможно при наличии у пациента одного или нескольких факторов риска кровотечений, таких как: возраст 75 лет и старше; умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина — 30-50 мл/мин); одновременное применение ингибиторов гликопротеина Р, одновременный прием антиагрегантов, указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) предписывает выбор суточной дозы дабигатрана 220 мг (110 мг 2 раза/сут.) двум группам пациентов: старше 80 лет, а также получающих терапию верапамилом [19]. Выбор суточной дозы 300 мг или 220 мг на основании индивидуальной оценки тромбоэмболического риска и риска кровотечений осуществляется у пациентов в возрасте 75-80 лет, с умеренным нарушением функции почек, пациентов с гастритом, эзофагитом, гастроэзофагеальным рефлюксом, других пациентов с повышенным риском кровотечений.

В исследовании RE-LY при длительном (в среднем ~20 мес.) применении у пациентов с ФП и умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбоэмболий было показано, что дабигатран в дозе 110 мг, назначенный 2 раза/сут., не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП; также в группе дабигатрана было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение более высокой дозы (150 мг 2 раза/сут.) статистически значимо снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином. Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбоэмболий, легочных тромбоэмболий, острого ИМ, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений. Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатран, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин [8].

Важнейшим условием эффективности и безопасности антитромботической терапии является приверженность к назначенному режиму приема. В РФ средняя длительность лечения дабигатраном в соответствии с первоначально выбранным режимом дозирования составила 19,16±8,46 мес., а вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. — 73,3%. В глобальном регистре GLORIA-AF эти значения составили 17,7±9,3 мес. и ~70%, соответственно [17]. Недавно опубликованы глобальные результаты изучения удержания пациентов на терапии дабигатраном, причин прекращения приема и исходов после прекращения терапии [20]. В целом двухлетняя вероятность удержания на терапии дабигатраном во II фазе регистра GLORIA-AF составила 70,9% (95% ДИ 69,6-72,2). Вероятность удержания была ниже в первые 6 мес. (83,7% [82,7-84,8]), чем в последующие периоды (от 6 до 12 мес. 92,5% [91,6-93,3]; от 12 до 18 мес. 95,1% [94,3-95,8]; от 18 до 24 мес. 96,3% [95,6-96,9]). Из 1305 пациентов (26,9%), прекративших прием дабигатрана, у 457 (35,0%) в качестве причины прекращения приема были отмечены нежелательные явления. Стандартизированный показатель частоты инсульта после прекращения лечения (на 100 пациентов в год) у пациентов, прекративших лечение без перехода на другой ОАК, составил 1,76 (95% ДИ 0,89-2,76) и 1,02 (95% ДИ 0,43-1,76) у тех, кто перешел на другой ОАК, что соответствует ожидаемой пользе от продолжения лечения. Пациенты, продолжающие прием дабигатрана в течение 1 года, имели >90% вероятности удержания на терапии в течение 2 лет. Эти результаты свидетельствуют о необходимости сосредоточить усилия на мероприятиях по повышению приверженности к терапии на раннем периоде после начала лечения.

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Пракcбайнд®
идаруцизумаб



ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

Прадакса® – это единственный# НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином[1]:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта[1,2]
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти[3]
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний[3]
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации[4-6]

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019. доступным по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. **Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/ en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пракcбайнд, ЛП-005017.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®). **Регистрационный номер:** ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит *действующее вещество:* 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показания) независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. *Особые указания при изъятии капсул из блистера:* оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** *побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.* Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. ***Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:*** *риск развития кровотечений.* Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Пракcбайнд®. **Регистрационный номер:** ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** *Действующее вещество:* идаруцизумаб 2,50000 г; **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5 – 10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. *Возобновление антитромботической терапии.* Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. *Почечная недостаточность.* не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. ***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.***

PC-RU-100543 02.2020

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе,16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А,стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Высокая вероятность удержания на терапии является потенциальным преимуществом НОАК перед АВК. По данным ретроспективного когортного исследования 58593 пациентов с неклапанной ФП, через 1 год после инициации терапии варфарином только 45% пациентов продолжали принимать АВК [21]. В проспективном исследовании с ривароксабаном с режимом приема 1 раз/сут. вероятность удержания на терапии через 1 год составила 80% (данные 24 мес. недоступны), что сопоставимо с вероятностью удержания на терапии дабигатраном с режимом приема 2 раза/сут. [22]. Результаты свидетельствуют о том, что режим дозирования 1 или 2 раза/сут. не оказывает значимого влияния на вероятность удержания на терапии НОАК.

Заключение

В РФ пациентам с недавно диагностированной ФП, имеющим повышенный риск инсульта, чаще по сравнению с глобальной когортой регистра GLORIA-AF назначается терапия ОАК, и прямыми ОАК в частности. Пациенты российской когорты, получающие дабигатран, отличаются от пациентов глобальной когорты большей коморбидностью. Вместе с тем, пациенты, получающие сниженные дозы дабигатрана как в РФ, так и в глобальном регистре, характеризуются большей долей пациентов ⩾75 лет, более высокой частотой ИМ в анамнезе, ИБС, СН, худшей функцией почек, более высоким риском инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc. Вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. в РФ и в глобальной когорте была высокой и составила ~70%.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. G.Y.H. Lip и M.V. Huisman — сопредседатели исследования GLORIA-AF и главные соавторы.

Литература/References

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285:2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8. doi:10.1161/01.str.22.8.983.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
4. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; Active Writing Group of the ACTIVE Investigators. 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(9526):1903-12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
9. Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical guidelines, Ministry of health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. http://cr.rosminzdrav.ru.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. Heart. 2017;103(4):307-314. doi:10.1136/heartjnl-2016-309832.
12. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace. 2014;16(1):6-14. doi:10.1093/europace/eut263.
13. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. Am Heart J. 2014;167(3):329-34. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.006.
14. Shlyakhto EV, Yezhov AV, Zenin SA, et al. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. Data from the global register GLORIA AF. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):21-7. (In Russ.) Шляхто Е. В, Ежов А. В., Зенин С. А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистр GLORIA AF. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):21-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142
15. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. J Am Coll Cardiol. 2017;69(7):777-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.061.
16. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. Thromb Haemost. 2017;117(12):2376-88. doi:10.1160/TH17-08-0555.
17. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. Am Heart J. 2018;198:55-63. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.018.
18. Instruction for use of the drug for medical use Pradaxa. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. https://grls.rosminzdrav.ru/, дата доступа 10 февраля 2020
19. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section, дата доступа 10 февраля 2020
20. Paquette M, França LR, Teutsch C, et al. Dabigatran Persistence and Outcomes Following Discontinuation in Atrial Fibrillation Patients from the GLORIA-AF Registry. Am J Cardiol. 2020;125(3):383-91. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.047.
21. Spivey CA, Qiao Y, Liu X, et al. Discontinuation/Interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(7):596-606. doi:10.18553/jmcp.2015.21.7.596.
22. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4054

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом)

Благова О. В.[1], Вариончик Н. В.[1], Зайденов В. А.[2], Савина П. О.[1], Саркисова Н. Д.[1]

Несмотря на высокую иммунно-воспалительную активность и закономерно частое поражение сердца, в т.ч. по типу миокардита, уровень и значение антикардиальных антител (АКАт) у больных с новой коронавирусной инфекцией до сих пор не изучались.

Цель. Оценить уровень различных АКАт в крови у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 и выявить корреляции спектра антител с клинической картиной и прогнозом.

Материал и методы. В исследование включены 86 больных (38 женщин и 48 мужчин, 60,2±16,6 лет, от 20 до 90), находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения (коронавирусной пневмонии) в апреле-июне 2020г. При исследовании назофарингеальных мазков диагноз подтвержден в 59,3%. Помимо стандартного обследования, электрокардиографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, 34 больным методом иммуноферментного анализа проведено исследование в крови уровня антител к ядрам кардиомиоцитов (антинуклеарный фактор, АНФ), антигенам эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтК), гладкой мускулатуры (АтГМ) и волокон проводящей системы (АтВПС). Эхокардиография выполнена 17 больным. Лечение проводилось в соответствии с рекомендациями Минздрава России. Средний срок пребывания в стационаре составил 14 [12; 18] дней. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смерть.

Результаты. Частота всех сердечно-сосудистых заболеваний и симптомов (включая гипертонию и ишемическую болезнь сердца) составила 45,3%. К проявлениям коронавирусного повреждения сердца можно отнести аритмии (наджелудочковая экстрасистолия в 3,6%, мерцательная аритмия при поступлении в 9,3%), сердечную недостаточность (9,3%), низкий вольтаж комплексов QRS (11,4%), нарушения реполяризации (41,9%), выпот в перикарде (30% обследованных). Повышение уровня тропонина отмечено лишь в единичных случаях. Все виды сердечно-сосудистой патологии коррелировали с максимальным уровнем Д-димера (AUC 0,752, p<0,01). Титры двух и более видов АКАт были повышены в 3 и более раза у 25 (73,5%) больных. Выявлены достоверные (p<0,05) корреляции уровня АНФ с наличием сердечно-сосудистых симптомов/заболеваний в целом (r=0,459), АтК — с распространенностью пневмонии по данным КТ (r=0,472), выраженностью одышки (r=0,370), дыхательной недостаточности (r=0,387), потребностью в кислородотерапии (r=0,388) и искусственной вентиляции легких (r=0,469), а также наличием боли в грудной клетке (r=0,374), снижением вольтажа комплексов QRS (r=0,415), максимальным уровнем С-реактивного белка (СРБ) (r=0,360) и лактатдегидрогеназы (r=0,360). Для АтГМ отмечена корреляция с наличием мерцательной аритмии (r=0,414, p<0,05). Уровни АНФ и АтК сильно коррелировали с выпотом в перикарде (r=0,721 и r=0,745, соответственно, p<0,05). Летальность составила 9,3%. Сердечная недостаточность была одной из причин смерти в 37,5%. Уровень АтК и АтГМ коррелировал с летальностью (r=0,363 и r=0,426, p<0,05) и обладал прогностической значимостью. Смертность при наличии сердечно-сосудистой патологии составила 17,9%, без нее 2,2%, p<0,05. Наиболее мощная прогностическая модель неблагоприятных исходов COVID-19 включает возраст, сахарный диабет, объем кислородотерапии, максимальный уровень лейкоцитов, СРБ и Д-димера. Однако модель, включающая только возраст, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, также имеет достаточную прогностическую силу (коэффициент корреляции 0,568, p<0,001).

Заключение. Повышение титров АКАт выявлено у 73,5% обследованных, коррелирует с летальностью, в большинстве случаев отражает общую активность и тяжесть болезни и может расцениваться в рамках общего иммунно-воспалительного ответа при COVID-19. В то же время прямая корреляция с признаками поражения миокарда, наличием и объемом выпота в перикарде подтверждает непосредственную роль АКАт в развитии воспалительного поражения сердца (миоперикардита).

Ключевые слова: COVID-19, SARS-Cov2, антикардиальные антитела, повреждение миокарда, миокардит, перикардит, прогностическая модель.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы статьи приносят искреннюю благодарность всем врачам отделения для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 (М. М. Берая, И. В. Новиковой, А. В. Седову, Д. А. Царегородцеву, П. А. Шелухе, И. Г. Юдину) и других инфекционных отделений, врачам лучевой и функциональной диагностики УКБ № 1 COVID-19 госпиталя Сеченовского университета, принимавшим непосредственное участие в обследовании и лечении больных, включенных в настоящее исследование.

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва; [2]Городская клиническая больница № 52 департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Вариончик Н. В. — старший лаборант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-8868-0623, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии Городской клинической больницы № 52 департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Савина П. О. — ординатор по кардиологии кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н. В. Склифосовского, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: нет, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, зав. отделением для лечения больных новой коронавирусной инфекцией № 5 УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-5979-1180.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): blagovao@mail.ru

АКАт — антикардиальные антитела, АНФ — антинуклеарный фактор, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АтВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы, АтГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АтК — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МА — мерцательная аритмия, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) — коронавирусное заболевание 2019, SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — коронавирус 2, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом.

Рукопись получена 11.08.2020
Рецензия получена 17.08.2020
Принята к публикации 12.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Благова О. В., Вариончик Н. В., Зайденов В. А., Савина П. О., Саркисова Н. Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4054. doi:10.15829/1560-4071-2020-4054

Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis)

Blagova O. V.[1], Varionchik N. V.[1], Zaydenov V. A.[2], Savina P. O.[1], Sarkisova N. D.[1]

The level and significance of anticardiac antibodies (ACA) in patients with COVID-19 infection have not yet been studied.

Aim. To assess the level of various ACA in patients with severe and moderate COVID-19 infection and to identify the correlation of antibody profile with the clinical performance and prognosis.

Material and methods. The study included 86 (38 women and 48 men) patients aged 20-90 years (60,2±16,6 years) who were hospitalized for moderate and severe COVID-19 infection in April-June 2020. Nasopharyngeal swab confirmed the disease in 59,3% of patients. In addition to the standard examination, electrocardiography and chest scan, level of antinuclear antibodies (ANA), antiendothelial cell antibodies (AECA), anti-cardiomyocyte antibodies, antibodies to anti-smooth muscles (ASMA) and cardiac conduction system fibers. Echocardiography was performed in 17 patients. Mean length of stay was 14 [12; 18] days. Death was considered as the primary endpoint.

Results. Prevalence of heart disease and symptoms (including hypertension and coronary artery disease) was 45,3%. The manifestations of coronavirus heart damage include arrhythmias (supraventricular premature beats, 3,6%; atrial fibrillation, 9,3%), heart failure (9,3%), low QRS voltage (11,4%), repolarization abnormalities (41,9%), pericardial effusion (30%). An increase in troponin levels was observed in low number of patients. All types of cardiovascular disease correlated with the maximum D-dimer level (AUC, 0,752, p<0,01). Titers of two or more types of ACA were increased by 3 or more times in 25 (73,5%) patients. Significant (p<0,05) correlations of ANA level with cardiovascular symptoms/diseases in general (r=0,459), anti-cardiomyocyte antibodies — with the prevalence of pneumonia (r=0,472), shortness of breath severity (r=0,370), respiratory failure (r=0,387), oxygen therapy (r=0,388) and mechanical ventilation (r=0,469), as well as the presence of chest pain (r=0,374), QRS voltage decrease (r=0,415), maximum level of CRP (r=0,360) and LDH (r=0,360). ANA and anti-cardiomyocyte antibody levels strongly correlated with pericardial effusion (r=0,721 and r=0,745, respectively, p<0,05). The mortality rate was 9,3%. Heart failure was one of the death causes in 37,5%. The level of anti-cardiomyocyte antibodies and ASMA correlated with mortality (r=0,363, and r=0,426, p<0,05) and had a predictive value. Mortality in patients with cardiovascular disease was 17,9%, without — 2,2% (p<0,05). The most powerful predictive model for COVID-19 adverse outcomes includes age, diabetes, oxygen therapy extent, maximum leukocyte, C-reactive protein and D-dimer levels. However, a model that includes only age, diabetes, and cardiovascular disease also has sufficient predictive power (correlation coefficient, 0,568, p<0,001).

Conclusion. An increase in ACA titers was detected in 73,5% of patients, correlated with mortality, in most cases reflects the general activity and severity of the disease and can be regarded as part of response in COVID-19. At the same time, a direct correlation with signs of myocardial damage, the presence and volume of pericardial effusion confirms the direct role of ACA in the development of myopericarditis.

Key words: COVID-19, SARS-Cov2, anticardiac antibodies, myocardial injury, myocarditis, pericarditis, prognostic model.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to all doctors of the department for the COVID-19 infection treatment № 5 (M. M. Beraya, I. V. Novikova, A. V. Sedov, D. A. Tsaregorodtsev, P. A. Shelukhe, I. G. Yudin) and other infectious disease departments, specialists of diagnostic radiology and functional diagnostics of the Sechenov University COVID-19 hospital.

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [2]City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Varionchik N. V. ORCID: 0000-0002-8868-0623, Zaydenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Savina P. O. ORCID: none, Sarkisova N. D. ORCID: 0000-0002-5979-1180.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 11.08.2020 **Revision Received:** 17.08.2020 **Accepted:** 12.09.2020

For citation: Blagova O. V., Varionchik N. V., Zaydenov V. A., Savina P. O., Sarkisova N. D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4054. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4054

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) и получившая название COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), поставила врачей всего мира и всех специальностей перед совершенно новой реальностью. Невольно вспоминаются слова Е. М. Тареева о том, что в наше время "новая нозология рождается в муках". Данная нозология с крайне яркой и своеобразной клинической картиной была явлена миру сразу во всей полноте и оформленности, с быстро установленным возбудителем, геном которого расшифрован еще до объявления пандемии. Однако можно с уверенностью предполагать, что многие годы уйдут на всестороннее изучение болезни.

Яркий иммунно-воспалительный ответ (hyperinflammation, цитокиновый шторм) является одной из самых характерных особенностей COVID-19 и во многом определяет ее неблагоприятные исходы [1]. Подобная реакция макроорганизма может быть обусловлена не только неизвестностью нового вируса для человека, но и генетической предрасположенностью. В частности, предполагают роль полиморфизма гена интерлейкина-6, что позволяет говорить о триггерной роли вируса в запуске аутовоспалительных механизмов [2]. Другими генетическими детерминантами могут быть полиморфизм расположенного в Х-хромосоме гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2, который играет роль тканевого вирусного рецептора [3]; врожденные дефекты системы комплемента [4], полиморфизмы в системе HLA [5]. На мысль о генетической основе фатального течения болезни наводят и случаи гибели трех раздельно живущих родных братьев [6].

Исследователи приходят к выводу о комплексной иммунной дизрегуляции при COVID-19 [7]. Спектр воспалительных и иммунных реакций включает повышение уровней интерлейкинов 1, 2, 6, 7, 10, 12, 18, фактора некроза опухолей альфа, интерферона

гамма, VEGF и других биомаркеров [8]. С другой стороны, у больных с тяжелым течением COVID-19 снижается количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, что сближает SARS-Cov-2 с вирусом иммунодефицита человека [9]. Выявляются и общие для многих вирусных инфекций закономерности: у больных с тяжелым (фатальным) течением COVID-19 мы наблюдали повышенную экспрессию toll-подобных рецепторов 9-го и особенно 4-го типов, которая свидетельствует об активации врожденного противовирусного иммунитета [10].

Все эти особенности создают весьма своеобразный спектр органных поражений. В отношении основного органа-мишени — легких — отмечают сходство изменений при компьютерной томографии (КТ) с пневмонитами при системных иммунных заболеваниях (двустороннее периферическое поражение по типу "матового стекла", консолидация и расширение сосудов) [2]. Вслед за легкими сердце столь же закономерно страдает при COVID-19 [11]. Предпосылками к этому служат большое количество АПФ 2 в миокарде, индуцированный гипоксемией оксидативный стресс, патология микрососудов [12].

Сценарии повреждения миокарда включают развитие миокардита (как прямого вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного), не достигающее критериев миокардита слабо выраженное воспаление при наличии вируса в миокарде, поражение в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [13]. Вместе с тем спектр антикардиальных антител (АКАт) у больных с COVID-19 в специальных исследованиях не изучался, их роль в развитии миокардита, опосредованном повреждении миокарда, течении COVID-19 в целом, диагностическое и прогностическое значение не ясны.

Цель: оценить уровень различных АКАт в крови у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 и выявить корреляции спектра антител с клинической картиной и прогнозом.

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В исследование включены 86 больных (38 женщин и 48 мужчин, средний возраст 60,2±16,6 лет, от 20 до 90 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения преимущественно в отделении для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) в апреле-июне 2020г.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие типичной (согласно данным КТ) коронавирусной пневмонии, которая послужила причиной госпитализации, в сочетании с характерными клиническими симптомами, согласие пациентов. Диагностика и степень тяжести COVID-19, распространенность пневмонии по КТ оценивались согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ от 24.04.2020 (6 версия). Критерием исключения служил острый коронарный синдром, возникший менее чем за 3 мес. до госпитализации, либо в процессе наблюдения у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом.

Основную группу исследования составили 34 больных (23 мужчины и 11 женщин, средний возраст 58,3±17,6 лет, от 20 до 87 лет), которым проведено исследование в крови уровня антител к ядрам кардиомиоцитов (антинуклеарный фактор, АНФ), антител к антигенам эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтК), гладкой мускулатуры (АтГМ) и волокон проводящей системы (АтВПС). Определение уровня антител проводилось методом иммуноферментного анализа с применением чистых антител против IgG человека, меченых ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) или его аналогами (препарат "Алекса 480"), а также люминесцирующих сывороток против IgG человека производства ННИЭМ им. Н. Ф. Гамалея. Отбор больных для проведения исследования проводился случайным методом.

Методы обследования. При повторных исследованиях назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции на SARS-Cov-2 диагноз подтвержден у 51 пациента (59,3%). Всем больным проводились общий и биохимический анализы крови с определением уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, креатинина, глюкозы, ферритина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотренсферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), коагулограмма с определением уровня Д-димера, протромбинового индекса и времени, международного нормализованного отношения, пульсоксиметрия, электрокардиография (ЭКГ), мультиспиральная КТ органов грудной клетки. Дополнительно по показаниям выполнены определение в крови уровня тропонина Т (n=18), интерлейкина-6 (n=4), пресепсина/прокальцитонина (n=4), эхокардиография (ЭхоКГ) (n=17). Данные посмертного морфологического исследования доступны на данный момент у 2 больных.

Лечение и исходы. Лечение коронавирусной инфекции назначалось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России и регламентирующими приказами по COVID-госпиталю Сеченовского университета. Лечение нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилось согласно рекомендациям Европейского и Российского кардиологических обществ. Подробнее оно будет охарактеризовано в разделе

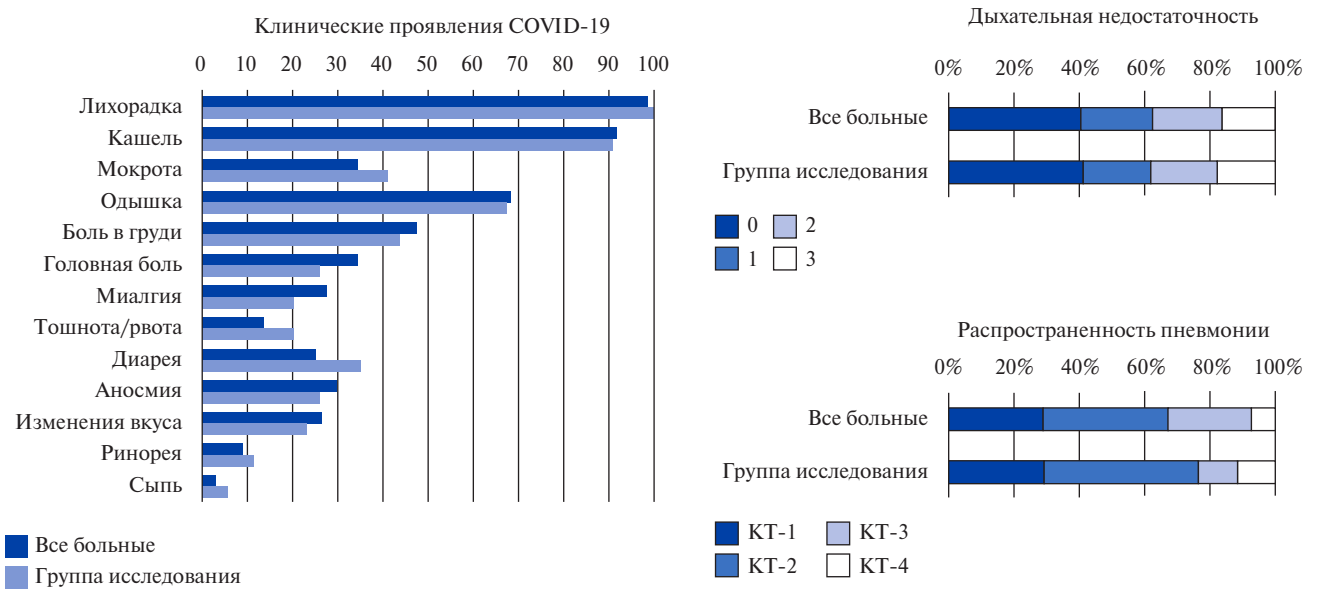


Рис. 1. Основные легочные проявления и внелегочные симптомы COVID-19.
Сокращение: КТ — компьютерная томография.

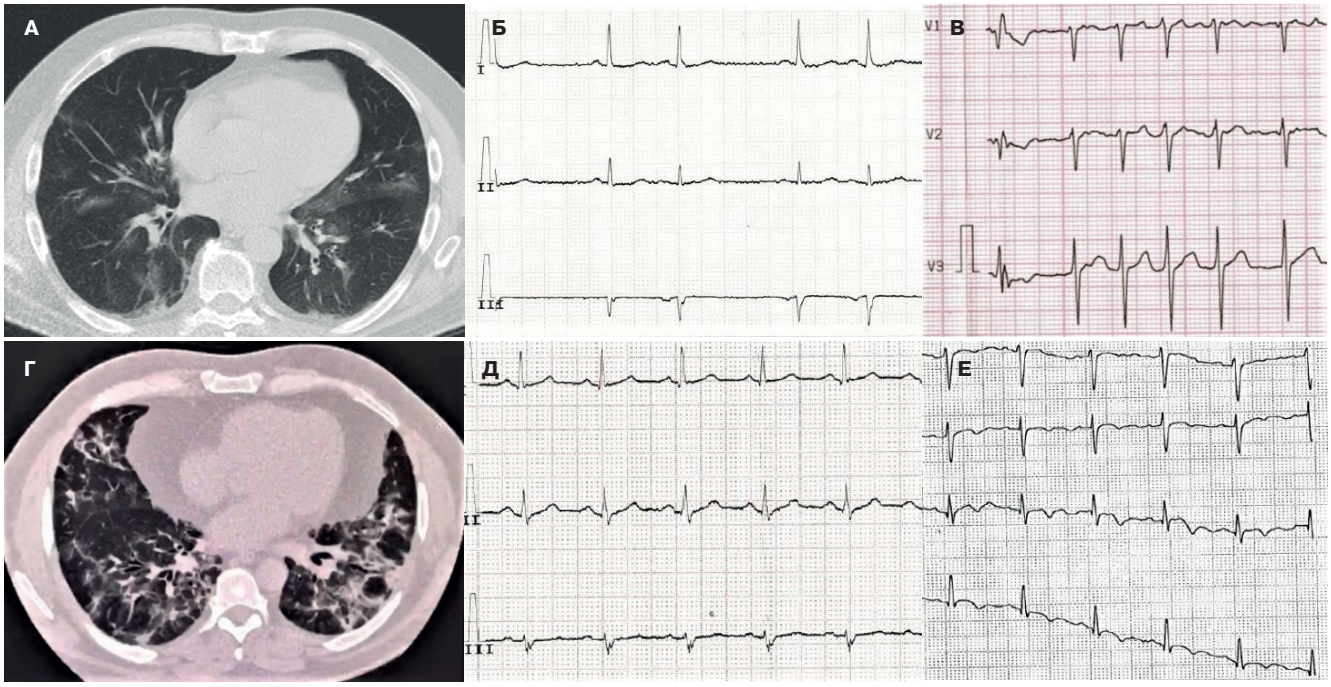


Рис. 2. Результаты инструментального обследования больных с COVID-19.
А, **Г** — КТ органов грудной клетки, **Б**, **В**, **Д**, **Е** — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с. Двусторонняя коронавирусная пневмония, степень КТ-2 (**А**), наджелудочковая экстрасистолия у того же больного (**Б**); впервые зарегистрированная МА (**В**); тяжелая двусторонняя коронавирусная пневмония (КТ-3) в стадии разрешения (**Г**), нормальная ЭКГ у того же больного (**Д**); ЭКГ больной с перенесенным ранее инфарктом миокарда (**Е**).

"Результаты". Пациенты выписывались на амбулаторное долечивание по достижении соответствующих критериев (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ). Средний срок лечения в стационаре составил 14 [12; 18] дней. В качестве первичной конечной точки при оценке прогноза рассматривалась смерть.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как M±δ (среднее ± одно стандартное отклонение), либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с по-

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных и исходы заболевания

Параметр	Группа исследования	В целом	p
n	34	86	
Мужчины/женщины (%)	23/11 (68/32%)	48/38 (56/44%)	нд
Диагноз подтвержден	17 (50%)	51 (59%)	нд
День болезни (при поступлении)	7 [5; 9]	7 [6; 10]	нд
Максимальная температура тела, ° С	38,8 [38,5; 39,2]	38,8 [38,1; 39,2]	нд
Продолжительность лихорадки, дней	12 [10; 13]	12 [10; 14]	нд
Бронхиальная астма в анамнезе	1 (2,9%)	5 (5,9%)	нд
Опухоль в анамнезе	4 (11,8%)	6 (7,0%)	нд
НТГ/сахарный диабет	1/8 (26,6%)	5/16 (25,0%)	нд
Ожирение 1/2/3 степени	12/1/1 (41,2%)	29/7/3 (45,3%)	нд
ИМТ, кг/м^2	28,6±5,2	29,2±5,8	нд
Гиперлипидемия	10 (29,4%)	32 (37,2%)	нд
Лейкоциты (миним.), тыс. х10^9/л	4,3 [3,0; 5,1]	4,3 [3,6; 5,3]	нд
Лимфоциты (миним.), тыс. х10^9/л	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,2]	нд
СОЭ (макс.), мм/ч	351 [26; 42]	41 [34; 48]	нд
СРБ (макс.), мг/л	71 [32; 124]	77 [28; 127]	нд
Фибриноген (макс.), г/л	7,41 [5,83; 9,37]	6,69 [5,35; 8,68]	нд
Д-димер (макс.), мкг/мл	0,79 [0,33; 1,57]	0,69 [0,39; 1,64]	нд
Креатинин (макс.), мкмоль/л	105,5 [88,6; 127,0]	102,0 [88,5; 113,4]	нд
СКФ, мл/мин (CKD-EPI)	66,0 [47,8; 80,0]	66,5 [53,8; 83,3]	нд
АСТ (макс.), ед./л	58 [36; 86]	58 [36; 86]	нд
АЛТ (макс.), ед./д	70 [42; 91]	64 [35; 107]	нд
ЛДГ (макс.), ед./л	657 [500; 842]	615 [496; 815]	нд
КФК (макс.), ед./л	167 [66; 276]	144 [73; 301]	нд
Ферритин (макс.), мкг/л	537 [382; 628]	498 [336; 602]	нд
Срок лечения в стационаре, дней	14 [13; 18]	14 [12; 18]	нд
Пребывание в ОАиР	4 (11,8%)	11 (12,8%)	нд
Кислородотерапия (назально)	19 (55,9%)	48 (55,8%)	нд
Кислородотерапия (маска)	6 (17,6%)	10 (11,6%)	нд
CPAP-терапия	1 (2,9%)	4 (4,7%)	нд
ИВЛ	2 (5,9%)	8 (9,3%)	нд
Летальность	3 (8,8%)	8 (9,3%)	нд

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОАиР — отделение анестезиологии и реанимации, СКФ — скорость оседания эритроцитов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

мощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p<0,05$. Для оценки прогностической значимости в группе исследования и общей группе использовались ROC-анализ, многофакторный анализ методом линейной логистической регрессии, построение кривых выживаемости Каплана-Майера.

Этические нормы. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и различные виды проводившейся им терапии новой коронавирусной инфекции.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных. Частота различных симптомов COVID-19, степень дыхательной недостаточности и распространенность пневмонии по данным КТ в группе исследования были сопоставимы с полной когортой больных (рис. 1). Пациенты поступали в клинику в среднем на 7-й день болезни. Наиболее часто встречались лихорадка (практически у всех), кашель и одышка. Объем пневмонии по данным КТ был различным (рис. 2а, г), однако явления дыхательной недостаточности имелись почти у 60% больных, что требовало проведения кислородотерапии, преимущественно через назальные канюли (табл. 1). Нарушения углеводного обмена и ожирение были наиболее частым фоном для развития заболевания. Степень повышения лабораторных маркеров воспаления как правило отражала тяжесть болезни (см. ниже). При исследовании уровней пресепсина/прокальцитонина значимого повышения выявлено не было.

Таблица 2

Кардиологические заболевания, данные ЭКГ и ЭхоКГ

Параметр	Группа исследования	В целом	p
n	34	86	
ГБ 1/2/3 степени в анамнезе	3/9/6 (54,5%)	8/19/22 (57,0%)	нд
ХСН IIA/IIБ стадии, 2/3 ФК	2/2, 4/0 (11,8%)	5/3, 6/2 (9,3%)	нд
ИБС/ПИКС в анамнезе	5/3 (14,7/8,8%)	15/11 (17,4/12,8%)	нд
Стентирование/шунтирование	0/1 (2,9%)	3/2 (5,9%)	нд
ОНМК в анамнезе	3 (8,8%)	4 (4,7%)	нд
Имплантация ЭКС	3 (8,8%)	4 (4,7%)	нд
РЧА в анамнезе	1 (2,9%)	2 (2,3%)	нд
МА/ТП	7 (21,2%)/0	14 (16,9%)/1 (1,2%)	нд
МА на момент госпитализации	2 (5,9%)	8 (9,3%)	нд
Наджелудочковая экстрасистолия	1 (2,9%)	3 (3,6%)	нд
Желудочковая экстрасистолия	3 (8,8%)	5 (6,2%)	нд
Блокада ЛНПГ/ПНПГ	1/3 (2,9/8,8%)	2/6 (2,3/7,0%)	нд
Низкий вольтаж QRS	3 (8,8%)	9 (11,4%)	нд
Признаки гипертрофии ЛЖ	3 (8,8%)	9 (11,3%)	нд
Сглаженные/отрицательные зубцы Т	1/11 (35,3%)	22/14 (41,9%)	нд
Патологические Q/QS	3 (8,8%)	6 (7,0%)	нд
Депрессия сегмента ST	2 (5,8%)	9 (11,4%)	нд
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,8; 5,2]	4,8±0,8	нд
ФВ ЛЖ, %	56±8%	56 [53; 62]	нд
Левое/правое предсердие, мл	67 [50; 96]/57 [40; 75]	63 [51; 83]/56 [42; 71]	нд
Правый желудочек, см	3,0±0,7	2,9 [2,5; 3,5]	нд
СДЛА, мм рт.ст.	26 [25; 37]	35 [25; 38]	нд
Выпот в перикарде	2 (5,9% или 20% обследованных)	5 (6,2% или 29,4% обследованных)	нд

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диагностический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МА — мерцательная аритмия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, РЧА — радиочастотная аблация, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Кардиологическая характеристика больных. Общее число пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и/или симптомами составило 39 (45,3%). Для врачей-кардиологов доля пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе оказалась необычно низкой (табл. 2). Более чем у половины имелась гипертония той или иной степени выраженности, однако на момент госпитализации высокие цифры регистрировались у единичных пациентов. Приступы стенокардии отсутствовали у всех больных. В отдельных случаях проводился дифференциальный диагноз болей в грудной клетке и одышки, которые были расценены в рамках COVID-19 либо ХСН. Боль в груди (почти у половины пациентов) не носила характера ангинозной или плевральной/перикардиальной и не сопровождалась динамикой на ЭКГ. У 4 больных исходно имелся хронический миокардит, по поводу которого проводилась иммуносупрессивная терапия.

Изменения на ЭКГ, помимо немногих случаев постинфарктного кардиосклероза (рис. 2е), состояли в сглаженных/отрицательных зубцах Т более чем у 40% больных (преимущественно в нижних отведениях), минимальной, как правило, депрессии сегмента ST, снижении вольтажа комплексов QRS. Признаки гипертрофии левого желудочка были выявлены лишь у каждого десятого (включая больного с впервые выявленной гипертонией 3 степени). Мерцательная аритмия (МА) диагностирована у 14 больных, в т.ч. у 8 — на момент поступления (рис. 2в); в одном случае она была зарегистрирована впервые, как и наджелудочковая экстрасистолия у 3 пациентов (рис. 2б). Желудочковые аритмии в анамнезе имелись у 5 больных, но регистрировались в клинике лишь у одного. Из нарушений проводимости наиболее частой оказалась блокада правой ножки пучка Гиса; четверым больным был имплантирован стимулятор (двоим — накануне заболевания). Двоим ранее выполнялась радиочастотная аблация (по поводу МА и наджелудочковой тахикардии) без эффекта.

В большинстве случаев пациенты не были полноценно обследованы ранее, судить о давности появления аритмии не представляется возможным. Исследование уровня тропонина проводилось у больных с кардиальной симптоматикой и/или тяжелым тече-

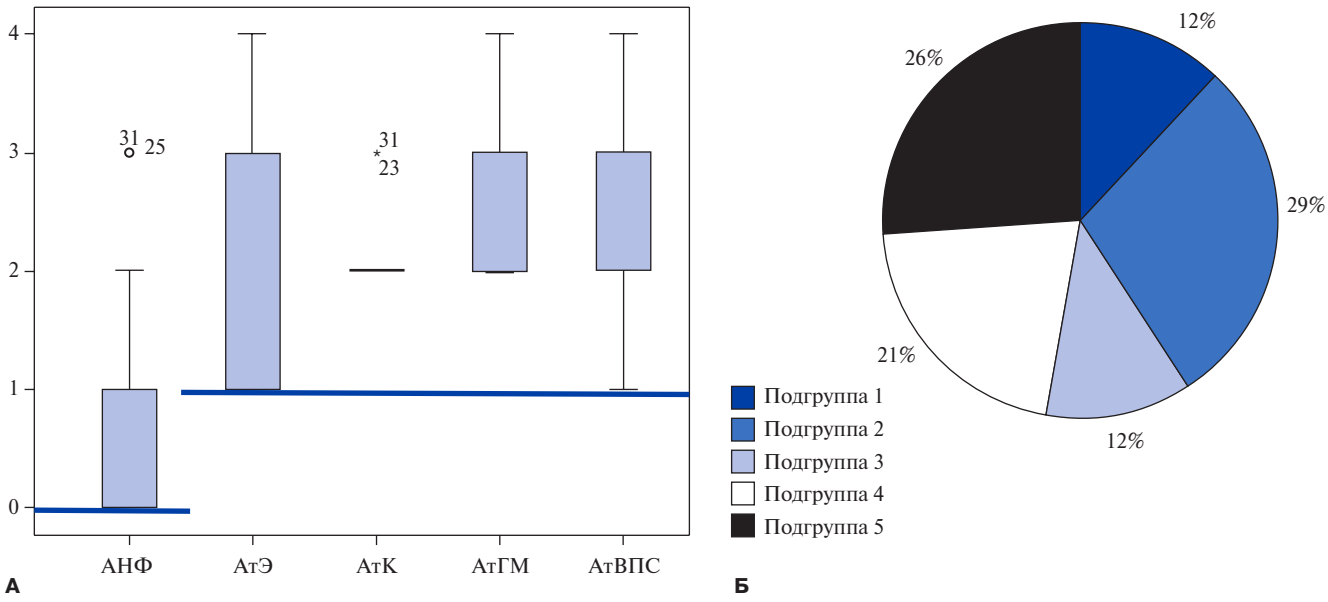


Рис. 3. Уровень АКАт у больных с COVID-19.
А — средние титры антител. По оси абсцисс отложены разы повышения титра антител по сравнению с нормой: 1 — 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Жирной чертой обозначен нормальный уровень для каждого вида антител. АНФ спец. — специфический антинуклеарный фактор (антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов), АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, АтК — кардиомиоцитов, АтГМ — гладкой мускулатуры (сосудов), АтВПС — волокон проводящей системы. **Б** — распределение больных по титрам антител в сопоставлении с клинической картиной (пояснение в тексте).

нием пневмонии и лишь в 2 случаях показало небольшое повышение его уровня. При ЭхоКГ средние показатели находились в пределах нормы, за исключением небольшого повышения систолического давления в легочной артерии (табл. 2). Почти у 30% больных, которым выполнено исследование, обнаружена избыточная жидкость в полости перикарда, которая не коррелировала с наличием застоя по большому кругу и рассматривалась как проявление острого перикардита. В основной группе исследования частота указанных изменений достоверно не отличалась от всей когорты.

Уровень АКАт и его корреляция с клиническими данными. Титры всех видов АКАт в среднем по группе превышали норму — в большей степени это касалось АтК, АтГМ и АтВПС (рис. 3А). В целом титры двух и более видов антител оказались повышены в 3 и более раза у 25 (73,5%) из обследованных больных.

С учетом клинической картины и уровня АКАт выделены несколько групп больных (рис. 3Б):

1. Пациенты с предшествующим хроническим миокардитом, находящиеся на иммуносупрессивной терапии (n=4): умеренное повышение титров отмечено лишь в одном случае у больного, получавшего монотерапию гидроксихлорохином. Фракция выброса обратимо снизилась до 50%, клинических проявлений ХСН и аритмии не отмечено. У больных с более агрессивной терапией, включающей стероиды, повышения титров не отмечено, несмотря на высокую активность COVID-19 в одном случае.

2. Пациенты с тяжелым течением и высокой воспалительной активностью COVID-19, у которых степень повышения антител соответствовала общей активности болезни и коррелировала с некоторыми кардиальными симптомами (см. ниже).

3. Пациенты с высокой активностью COVID-19, у которых значимого повышения титров, а также клинических признаков повреждения сердца не отмечено.

4. Пациенты с невысокой активностью COVID-19, у которых предшествующие кардиальные симптомы/заболевания и обнаруженные высокие титры АКАт могут отражать наличие хронического латентного миокардита, не связанного с SARS-Cov2.

5. Пациенты с невысокой активностью COVID-19 и близкими к нормальным/нормальными титрами АКАт в отсутствие кардиальных симптомов.

Выявлены достоверные и значимые корреляции уровня АНФ с наличием сердечно-сосудистых симптомов/ССЗ в целом ($r=0,459$, $p<0,01$), АтК — с распространенностью пневмонии по данным КТ на пике болезни ($r=0,472$, $p<0,05$), выраженностью одышки ($r=0,370$, $p<0,05$), дыхательной недостаточности ($r=0,387$, $p<0,05$) и минимальным уровнем $SatO_2$ ($r=0,358$, $p<0,05$), потребностью в кислородотерапии и объемом потока ($r=0,388$, $p<0,05$), необходимостью использования маски ($r=0,540$, $p<0,01$) и искусственной вентиляции легких ($r=0,469$, $p<0,01$), а также наличием боли в грудной клетке ($r=0,374$, $p<0,05$) и снижением вольтажа комплексов QRS ($r=0,415$, $p<0,05$).

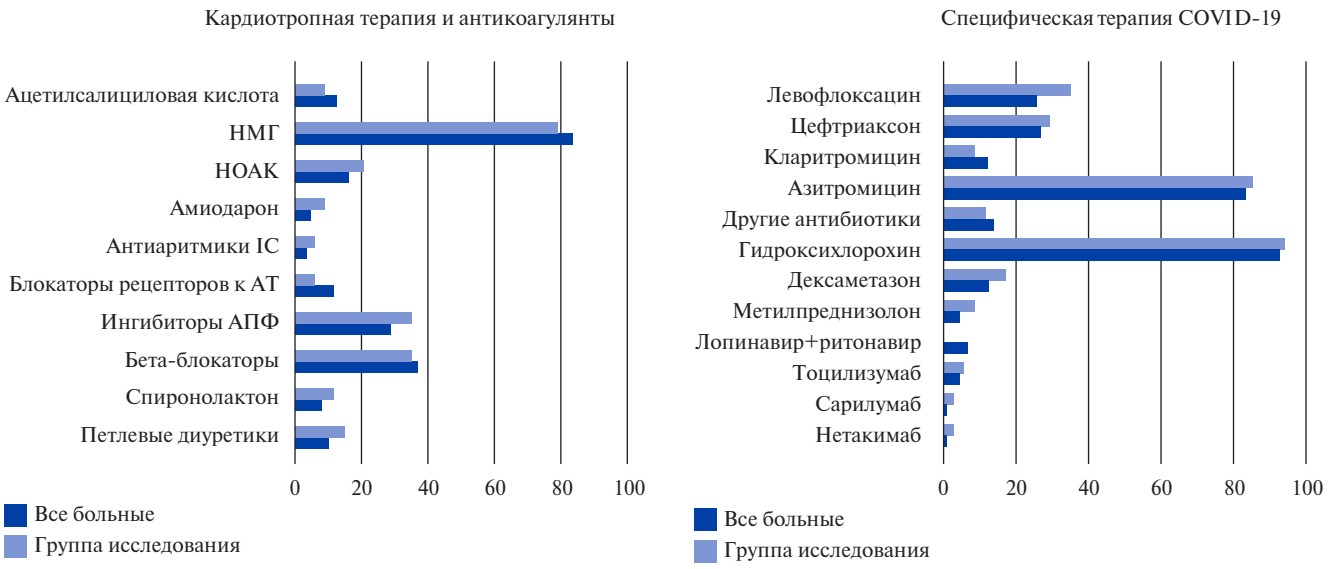


Рис. 4. Медикаментозное лечение больных с COVID-19.
Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ — антитела, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

Для АтГМ также отмечена корреляция с выраженностью дыхательной недостаточности (r=0,343, p<0,05), потребностью в кислородотерапии (r=0,423, p<0,05) и наличием МА при поступлении (r=0,414, p<0,05), а для АтВПС — с потребностью в искусственной вентиляции легких (r=0,344, p<0,05). Уровни АНФ и АтК сильно коррелировали с наличием и объемом выпота в полости перикарда (r=0,721 и r=0,745, соответственно, p<0,05). Среди лабораторных маркеров активности болезни отмечены корреляции АтЭ и АтК с максимальным уровнем СРБ (r=-0,466, p<0,01, r=0,360, p<0,05), ЛДГ (r=-0,346 и r=0,360, p<0,05). Различий уровня АКАт в зависимости от проводившейся терапии не выявлено. Уровень интерлейкина-6 у больных с предшествующим миокардитом был значительно повышен и не коррелировал с нормальными титрами антител.

Лечение и исходы. Объем кардиотропной и противовирусной/антибактериальной, а также противовоспалительной терапии представлен на рис. 4. Все больные без исключения получали антикоагулянтную терапию (преимущественно низкомолекулярным гепарином) в низких, промежуточных и лечебных дозах, в зависимости от тяжести пневмонии, степени повышения уровней Д-димера, фибриногена, наличия МА. Доказанных клинически макротромботических осложнений зафиксировано не было. Однако по данным двух доступных нам аутопсий имелись тромбозы средних и мелких ветвей легочной артерии, ставшие одной из причин смерти.

Летальные исходы зафиксированы у 8 больных (табл. 1), непосредственными причинами смерти стали прогрессирующая дыхательная (n=8), сердечная (n=3) недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии (доказана у двоих), острое почечное повреждение (n=2), сепсис (n=2). При одной из аутопсий выявлены признаки лимфоцитарного миоэндокардита, в миокарде методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК SARS-Cov2. Клинически ему соответствовали прогрессирующая ХСН, появление отрицательных зубцов Т во всех грудных отведениях при малоизмененных коронарных артериях, значимого повышения уровня тропонина отмечено не было.

Оценка прогностической значимости АКАт в сопоставлении с другими факторами. При комплексной оценке возможных предикторов неблагоприятных исходов болезни выделены наиболее значимые прогностические факторы (табл. 3). Возраст от 73 лет и старше был предиктором летального исхода с чувствительностью 87,5% и специфичностью 85,1%, потребность в кислородотерапии со скоростью потока от 9 л/мин и выше — 100% и 85,7%, максимальное количество лейкоцитов от 7,0 тыс. и более — 87,5% и 75,0%, максимальный уровень СРБ >125 мг/л — 100% и 82,3%, Д-димера >1,7 мкг/мл — 100% и 89,1%, ЛДГ >850 ед./л — 100% и 98,9%, креатинфосфокиназы >800 ед./л — 83,3% и 87,7%, соответственно.

При многофакторном анализе методом линейной регрессии наибольшую прогностическую значимость показала модель с включением 6 факторов — возраста, сахарного диабета (СД), объема кислородотерапии, максимального уровня лейкоцитов, СРБ и Д-димера (коэффициент корреляции 0,871, скорректированный квадрат коэффициента корреляции 0,726 при p<0,001). Добавление к этой модели факта наличия ССЗ или симптомов (независимо от времени

Таблица 3

Прогностическая значимость различных факторов в предсказании летальных исходов COVID-19 по данным ROC-анализа

Предиктор	AUC	p	Доверительный интервал	
Возраст	0,816	0,003	0,690	0,941
Сахарный диабет	0,818	0,003	0,627	1,000
Одышка	0,924	<0,001	0,856	0,991
Объем кислородотерапии	0,964	<0,001	0,924	1,000
Степень гипертонии	0,755	0,018	0,629	0,881
Сглаженные/отрицательные зубцы Т	0,847	0,043	0,697	0,997
Блокада ПНПГ	0,734	0,058	0,473	0,994
Лейкоциты (макс.)	0,883	<0,001	0,724	1,000
СРБ (макс.)	0,929	<0,001	0,862	0,995
Д-димер (макс.)	0,984	<0,001	0,951	1,000
ЛДГ (макс.)	0,993	<0,001	0,978	1,000
КФК (макс.)	0,821	0,006	0,681	0,961

Сокращения: КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, СРБ — С-реактивный белок.

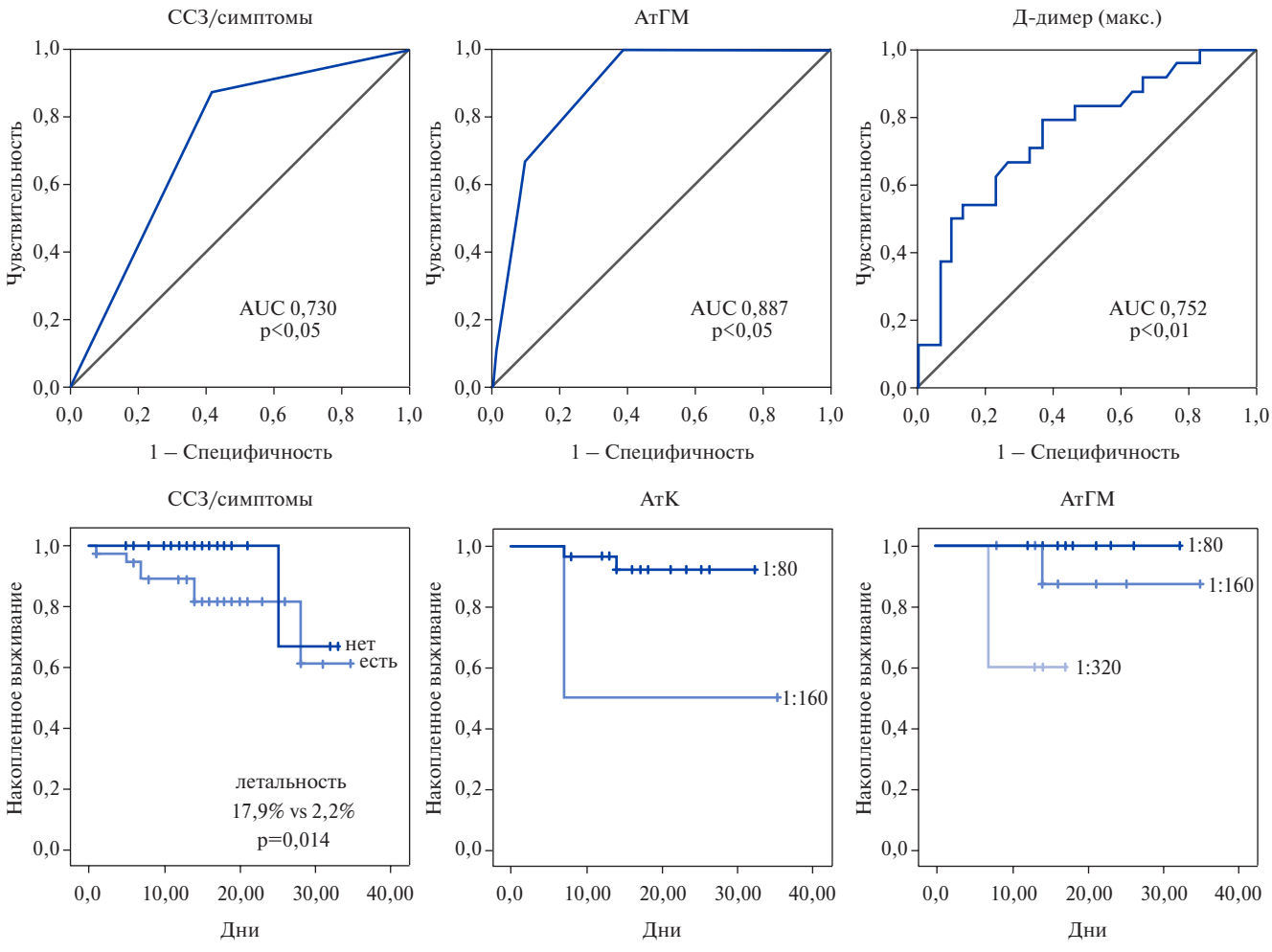


Рис. 5. Прогностическая значимость ССЗ/симптомов и уровня АКАт.

Примечание: верхний ряд — ROC-кривые: значимость ССЗ/симптомов и уровня антител к антигенам гладкой мускулатуры в отношении летальных исходов, максимального уровня Д-димера — в отношении ССЗ/симптомов. Нижний ряд — кривые выживаемости Каплана-Майера.

Сокращения: АтГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АтК — антитела к антигенам кардиомиоцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

их появления или связи с коронавирусной инфекцией) не усиливает предсказательной ценности. Однако модель, включающая лишь напрямую не связанные с тяжестью пневмонии факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 — возраст, СД и ССЗ/симптомы — также обладает высокой прогностической ценностью (коэффициент корреляции 0,568 при $p<0,001$).

Факт наличия любых ССЗ/симптомов (независимо от их прямой связи с инфекцией) обладал достоверной прогностической значимостью в отношении смерти (рис. 5). Выявлена достоверная разница в частоте летальных исходов у больных с поражением сердца и без него. С самим фактом поражения сердца оказался наиболее тесно связан уровень Д-димера: при наличии такого поражения максимальный уровень Д-димера оказался достоверно выше, чем без него: 1,30 [0,62; 4,39] в сравнении с 0,46 [0,32; 0,93] мкг/мл, $p=0,002$. Уровень Д-димера >0,5 мкг/мл обладал чувствительностью 79,2% и специфичностью 60% в предсказании сердечно-сосудистых проявлений, при возрастании его до 1 мкг/мл специфичность достигала 90% (при снижении чувствительности). Ни один другой клинический и лабораторный маркер активности болезни не коррелировал в такой степени с поражением сердца.

Уровень различных АКАт также напрямую коррелировал с летальностью (для АтК $r=0,363$, для АтГМ $r=0,426$, $p<0,05$) и обладал прогностической значимостью в предсказании летальных исходов. Наиболее достоверные данные при ROC-анализе получены в отношении АтГМ (рис. 5), показатель AUC для других видов антител также превысил 0,6-0,7, но не обладал достаточной достоверностью ($p>0,05$). Отмечено расхождение кривых летальности у больных с различными титрами АтК и АтГМ, не достигшее степени достоверности в связи с недостаточным числом наблюдений (рис. 5).

Обсуждение

Представленные данные подтверждают гипотезу авторов об активации выработки антител к различным антигенам сердца в рамках системного иммунно-воспалительного ответа у больных с COVID-19 и роли этого механизма в повреждении сердца.

Анализ различных регистров больных с новой коронавирусной инфекцией показывает, что клинические *признаки поражения сердца* выявляются с частотой от 4,8 до 19,7% [8, 14]. Наиболее ярким вариантом является, несомненно, развитие острого коронавирусного лимфоцитарного миокардита, возможность которого можно считать окончательно доказанной после выхода работ из клиники Шарите. Из 104 больных с систолической дисфункцией неясного генеза, которым выполнена биопсия миокарда, геном SARS-Cov-2 в сочетании с признаками воспаления выявлен у пяти [15]; миокардит подтвержден и у больных с отрицательными результатами исследования назофарингеальных мазков на вирус [16].

Авторы не проводят анализа иммунных механизмов и выраженности системного воспаления, в т.ч. роли АКАт. Морфологические особенности миокардита позволяют думать не только о прямом вирусном, но и об ишемическом повреждении миокарда: выявлены васкулит с облитерацией микрососудов, периваскулярный склероз [15]. В нашей серии аутопсий у больных с COVID-19 выявлен лимфоцитарный миокардит с очень сходными характеристиками, включая инфильтрацию CD3+ и CD45+ клетками (при отсутствии CD20+ и NK клеток) и активацию врожденных механизмов противовирусного иммунитета, о чем свидетельствует повышенная экспрессия toll-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов [10]. При этом во всех случаях нами подтверждено наличие вирусной РНК в миокарде.

Несколько ранее был описан случай морфологически верифицированного миокардита без вирусного генома в миокарде у больного с коронавирусной пневмонией и синдромом такоцубо [17]. Можно предполагать гуморальные механизмы повреждения (с нарастанием уровня тропонина), в т.ч. антительный и цитокиновый. Более многочисленны описания коронавирусного миокардита, предполагаемого на основании данных магнитно-резонансной томографии и клинической картины [18]: определение уровня тропонина является одним из основных инструментов выявления “острого повреждения сердца”. В целом его повышение обнаруживали у 8% больных [19]. В нашем исследовании уровень тропонина определялся при клиническом подозрении на острое повреждение сердца, в большинстве случаев его повышения не выявлено.

Общая доля пациентов с различными ССЗ и симптомами оказалась у нас весьма значительной (45,3%), однако в большинстве случаев это была гипертония, которая не может рассматриваться как прямое следствие коронавирусной инфекции. О развитии острого повреждения миокарда можно было думать у пациентов с аритмиями, среди которых абсолютно преобладали наджелудочковые (экстрасистолия и МА). У части больных они возникали и ранее, однако у некоторых зарегистрированы впервые либо протекали более агрессивно. Эти данные соответствуют результатам крупного исследования, в котором наджелудочковые аритмии отмечены у 26,4% из 915 больных (желудочковые — у 16,7%) [20]. Несмотря на высокую частоту назначения гидроксихлорохина, мы не наблюдали угрожающих жизни желудочковых аритмий, тем более, с фатальным исходом. Прямой корреляции аритмий с уровнем общей воспалительной активности не получено, однако имелась корреляция с уровнем АтГМ и размерами обоих предсердий ($r=0,7$-$0,8$), что заставляет

думать о роли перегрузки правых отделов вследствие легочной гипертензии. Отсутствие корреляции аритмии с тяжестью пневмонии считают признаком COVID-миокардита [21].

Помимо роли миокардита в генезе аритмий, можно предполагать взаимосвязь предсердных нарушений ритма с выпотом в полости перикарда, частота которого составила почти 30%. Поскольку ни в одном из этих случаев мы не наблюдали признаков застоя по большому кругу, воспалительный генез выпота представляется наиболее вероятным. Перикардит четко коррелировал с общей активностью заболевания — высотой лихорадки, уровнем воспалительных маркеров, а также тяжестью пневмонии по данным КТ (r=0,64), что позволяет расценивать его как парапневмонический. В то же время сильная корреляция с уровнем АНФ и АтК, лимфоцитарная природа перикардита [10] и наличие вирусного генома в миокарде у этих больных (по нашим данным) говорят о самостоятельном вирусно-иммунном поражении.

Закономерна также корреляция выпота со снижением вольтажа комплекса QRS (r=0,53), проясняющая природу этого ЭКГ-феномена при COVID-19. Однако наиболее интересны выявленные нами высокие титры АКАт у больных с тяжелой пневмонией и перикардитом в отсутствие других клинических признаков повреждения сердца. Этот факт, как и скорость появления антител (забор крови для исследования проводился на 1-2-й день госпитализации), корреляция их титров с общей активностью болезни и тяжестью пневмонии и дыхательной недостаточности, в первую очередь, свидетельствуют о том, что выработка аутоантител к различным антигенам сердца в целом скорее входит в общий спектр иммунновоспалительного ответа на инфекцию, чем отражает реакцию на прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов (вирусный миокардит). Хотя, несомненно, у части больных имеет место и это.

Высокая значимость уровня АтГМ может отражать широкую вовлеченность в патологический процесс как сосудов, так и печени (что подтверждается повышением уровня печеночных ферментов). Другим индуктором выработки антител может быть диффузное повреждение эндотелия — системный эндотелиит, описанный как одна из самых характерных морфологических особенностей болезни и один из ключевых сценариев повреждения сердца, в частности [13, 22]. Эндотелиальные клетки экспрессируют АПФ 2, посредством которых вирус непосредственно проникает в клетки, вызывает апоптоз и может способствовать обнажению их антигенов [22]. Именно системное повреждение эндотелия лежит, по всей видимости, в основе диффузных микротромбозов и фатальных тромботических осложнений.

Нами выявлена достоверная корреляция максимального уровня Д-димера и ССЗ/симптомов, которая говорит о существенном вкладе специфических для коронавируса протромбогенных механизмов в патогенез кардиальной симптоматики. Столь же системной может быть реакция выработки антиэндотелиальных антител, которые по нашим данным ассоциируются именно с аритмическим вариантом миокардита [23]. Ключевым представляется вопрос о роли АКАт (в т.ч. к антигенам эндотелия) в дальнейшем развитии болезни: можно ожидать как стихания их выработки на фоне регресса гипервоспалительного ответа, так и участия в поддержании хронического миокардита.

Катамнез больных с повышенными титрами АКАт оценивать рано, однако заслуживают обсуждения влияние сердечно-сосудистой патологии (как предшествующей, так и развившейся в рамках COVID-19) *на течение заболевания и прогноз*.

Уже с первых месяцев пандемии стало понятно, что предшествующее или вновь возникшее поражение сердца заметно ухудшает прогноз. В одной из первых аналитических публикаций из Уханя установлено, что причиной летальных исходов у 68 больных в 7% стало повреждение миокарда и еще в 33% — его сочетание с дыхательной недостаточностью [24]. При анализе более крупной китайской когорты (416 больных) смертность у больных с повреждением сердца составила 51,2% в сравнении с 4,5% у пациентов без него (p<0,001) [14]. Анализ огромного материала (>72 тыс. случаев, из которых диагноз серологически подтвержден в 62%, что очень близко к нашим данным) подтвердил эти выводы: при общем уровне летальности среди подтвержденных случаев 2,3% у больных с гипертонией этот показатель возрастал до 6,0%, а с сердечно-сосудистой патологией в целом — до 10,5% (что оказалось выше, чем при наличии СД, рака, хронических заболеваний органов дыхания) [25].

В нашем исследовании подтверждено отрицательное влияние поражения сердца на прогноз. При этом не ставилось задачи разделить предшествующие заболевания сердца и специфическое повреждение мио-/пери-/эндокарда в рамках COVID-19: достоверное влияние на прогноз оказал сам факт наличия любого типа сердечно-сосудистого поражения, а также отдельно — артериальная гипертония в анамнезе (либо выявленная впервые).

Сами ССЗ/симптомы оказались наиболее тесно связаны с максимальным уровнем Д-димера — одного из наиболее значимых маркеров тяжести течения COVID-19. Высокий уровень Д-димера особенно характерен для коронавирусной пневмонии в сравнении с другими пневмониями [26] и тесно связан не только с общей тяжестью болезни [27] и летальностью (по некоторым данным, пороговое значение составляет 2 мкг/мл [28]), как это отмечено и в нашем исследовании (пороговый уровень 1,7 мкг/мл), но и с отдельными органными проявлениями болезни —

острыми тромбоэмболиями (тромбозами?) легочной артерии [29], тромбозами глубоких вен голени (пороговый уровень 1 мкг/мл [30]), поражением печени [31] и неврологическими проявлениями [32]. По данным ROC-анализа предсказательная ценность Д-димера в отношении органных повреждений составила 0,889 [27].

Однако ассоциация сердечно-сосудистых проявлений с более высоким уровнем Д-димера показана лишь в единичных работах [33]. В серии случаев подъема сегмента ST отмечен более высокий уровень Д-димера у больных с инфарктом миокарда в сравнении с теми, у кого поражения крупных артерий не было, однако летальность оказалась выше у последних [34]. Подчеркнем, что в нашем исследовании не было пациентов с верифицированным при жизни тромбозом крупных коронарных артерий. Пороговый уровень Д-димера, выше которого растет частота кардиологических проявлений, составил 0,5-1,0 мкг/дл. Можно с уверенностью предполагать роль микротромбозов мелких коронарных артерий в развитии различных кардиологических симптомов. На территории мелких сосудов сердца (как, вероятно, и других органов) перекрещиваются два ключевых патогенетических фактора — активация эндотелия и во многом связанная с ней гиперкоагуляция, маркером которой и является повышение уровня Д-димера, а также в ряде случаев — фактора Виллебранда [35].

Среди других факторов, ассоциированных с поражением сердца при COVID-19, называют тяжелое течение пневмонии, повышение уровней скорости оседания эритроцитов, СРБ, фибриногена, аланинаминотрансферазы, ЛДГ, интерлейкина-6, а также предшественника амилоида SAA [33]. Однако в нашем исследовании эти факторы не показали достоверной связи с поражением сердца, что делало особенно актуальным изучение диагностической и прогностической роли АКАт. Избегая окончательных суждений о связи этих антител с развитием миокардита (который требует морфологической верификации), можно говорить о прогностическом значении как минимум двух видов изученных нами антител — АтК и АтГМ. Оно может быть связано с двумя механизмами: отражением общей высокой иммунно-воспалительной активности (и тяжести болезни в целом), а также непосредственно поражения миокарда.

Соответственно, прекращение выработки антител может стать одной из целей терапии — как в острый период, так и в последующие месяцы. В настоящем исследовании ни один из кардиотропных препаратов (включая амиодарон и спиронолактон) достоверно не повлиял на прогноз. Проводить сравнение различных режимов противоспалительной терапии на столь небольшом материале некорректно. Однако одной из наиболее интересных задач будущих исследований нам представляется оценка динамики титров АКАт и их возможного влияния на развитие хронического поражения сердца после острой COVID-19.

Заключение

1. Частота ССЗ и симптомов у стационарных больных с коронавирусной пневмонией высока (45,3%), однако значительная их часть (прежде всего артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) не имеет прямого отношения к COVID-19. К типичным проявлениям коронавирусного повреждения сердца можно отнести аритмии (преимущественно наджелудочковые), сердечную недостаточность, изменения в ЭКГ (низкий вольтаж комплексов QRS, нарушения реполяризации) и появление выпота в перикарде. 2. Повышение уровня тропонина отмечается не во всех случаях такого повреждения и не должно рассматриваться как его обязательный маркер. Данные аутопсии показывают возможность развития истинного лимфоцитарного миоэндокардита без существенного повышения уровня тропонина. 3. Все виды сердечно-сосудистой патологии наиболее четко коррелировали с максимальным уровнем Д-димера, что говорит о высокой значимости протромботических и ишемических механизмов. 4. Повышение титров АКАт отмечено у 73,5% обследованных и может расцениваться в рамках общего иммунно-воспалительного ответа при COVID-19. В большинстве случаев титры антител отражали общую активность болезни: выявлены прямые корреляции с распространенностью пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии, выраженностью дыхательной недостаточности, потребностью в инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, уровнями СРБ и ЛДГ. Выявленная сильная корреляция уровня антител с выпотом в перикарде ($r>0,7$), а также с наличием боли в грудной клетки, МА при поступлении в клинику и снижением вольтажа комплексов QRS подтверждает их непосредственную роль в развитии воспалительного поражения сердца. 5. Летальность в данной когорте составила 9,3% при сроке пребывания в стационаре 14 [12; 18] дней и достоверно коррелировала с уровнем АтК и АтГМ. Сердечная недостаточность была одной из причин смерти у 3 из 8 пациентов (37,5%). Смертность при наличии сердечно-сосудистой патологии оказалась достоверно выше, чем без нее (17,9% в сравнении с 2,2%, $p<0,05$). 6. Наиболее мощная прогностическая модель неблагоприятных исходов COVID-19 включает возраст, СД, объем кислородотерапии, максимальный уровень лейкоцитов, СРБ и Д-димера. Однако модель, включающая только возраст, СД и ССЗ, также имеет достаточную прогностическую силу (коэффициент корреляции 0,568, $p<0,001$).

Благодарности. Авторы статьи приносят искреннюю благодарность всем врачам отделения для лечения новой коронавирусной инфекции № 5 (М. М. Берая, И. В. Новиковой, А. В. Седову, Д. А. Царегородцеву, П. А. Шелухе, И. Г. Юдину) и других инфекционных отделений, врачам лучевой и функциональной диагностики УКБ № 1 COVID-19 госпиталя Сеченовского университета, принимавшим непосредственное участие в обследовании и лечении больных, включенных в настоящее исследование.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. On behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
2. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? Autoimmun Rev. 2020;19(5):102524. doi:10.1016/j.autrev.2020.102524.
3. Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25832. doi:10.1002/jmv.25832.
4. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe. JCI Insight. 2020;5(15):e140711. doi:10.1172/jci.insight.140711.
5. Wang W, Zhang W, Zhang J, et al. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). HLA. 2020;96(2):194-196. doi:10.1111/tan.13941.
6. Yousefzadegan S, Rezaei N. Case Report: Death due to COVID-19 in Three Brothers. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1203-4. doi:10.4269/ajtmh.20-0240.
7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. Cell Host Microbe. 2020;27(6):992-1000.e3. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
10. Kogan EA, Berezovskiy YS, Blagova OV, et al. Miocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical study. Kardiologiia. 2020;60(7):4-10. (In Russ.) Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020;60(7):4-10. doi:10.18087/cardio.2020.7.n1209.
11. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;94:128-32. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.053.
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
13. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? Eur J Heart Fail. 2020;22(6):922-925. doi:10.1002/ejhf.1899.
14. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
15. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2440-2447. doi:10.1002/ehf2.12805.
16. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1661-1663. doi:10.1093/cvr/cvaa160.
17. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. Eur Heart J. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
18. Paul JF, Charles P, Richaud C, et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;21(7):776. doi:10.1093/ehjci/jeaa107.
19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
20. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. J Interv Card Electrophysiol. 2020;59(2):329-336. doi:10.1007/s10840-020-00789-9.
21. Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, et al. Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Infection. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13(6):e008719. doi:10.1161/CIRCEP.120.008719.
22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
23. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. M., "GEOTAR-Media", 2019. 884 p. (In Russ.) Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2019. 884 с. ISBN:978-5-9704-4743-7.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
26. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8.
27. Xu Y, Qian Y, Gu Q, et al. Relationship between D-dimer concentration and inflammatory factors or organ function in patients with coronavirus disease 2019. 2020;32(5):559-63. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518.
28. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324-29. doi:10.1111/jth.14859.
29. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology. 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561.
30. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):211-6. doi:10.1007/s11239-020-02146-z.
31. Yao N, Wang SN, Lian JQ, et al. Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28(3):234-239. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070.
32. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020;19(9):767-783. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
33. Li M, Dong Y, Wang H, et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(7):1061-7. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.013.
34. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. N Engl J Med. 2020;382(25):2478-80. doi:10.1056/NEJMc2009020.
35. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4165

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Терещенко С. Н., Ребров А. П., Чесникова А. И., Фомин И. В., Григорьева Н. Ю., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Благонравова А. С., Макарова Е. В., Шапошник И. И., Кузнецова Т. Ю., Мальчикова С. В., Проценко Д. Н., Евзерихина А. В., Петрова М. М., Демко И. В., Сафонов Д. В., Айрапетян Г. Г., Галявич А. С., Ким З. Ф., Сугралиев А. Б., Недогода С. В., Цома В. В., Сайганов С. А., Гомонова В. В., Губарева И. В., Сарыбаев А. Ш., Королева Е. В., Вилкова О. Е., Фомина И. Ю., Пудова И. А., Соловьева Д. В., Киселева Н. В., Зеляева Н. В., Куранова И. М., Погребецкая В. А., Мурадова Ф. Н., Бадина О. Ю., Ковалишена О. В., Галова Е. А., Пластинина С. С., Любавина Н. А., Везикова Н. Н., Леванкова В. И., Иванова С. Ю., Ермилова А. Н., Мурадян Р. Г., Гостищев Р. В., Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Соловьева И. А., Крапошина А. Ю., Колядич М. И., Колчинская Т. П., Генкель В. В., Кузнецова А. С., Казаковцева М. В., Одегова А. А., Чудиновских Т. И., Барамзина С. В., Розанова Н. А., Керимова А. Ш., Кривошеина Н. А., Чухлова С. Ю., Левченко А. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Мусаелян Ш. Н., Аветисян С. А., Левин М. Е., Карпов О. В., Сохова Ф. М., Бурыгина Л. А., Шешина Т. В., Тюрин А. А., Долгих О. Ю., Казымова Е. В., Константинов Д. Ю., Чумакова О. А., Кондрякова О. В., Шишков К. Ю., Филь Т. С., Прокофьева Н. А., Коновал М. П., Симонов А. А., Битиева А. М., Тростянецкая Н. А., Чолпонбаева М. Б., Керимбекова Ж. Б., Дуйшобаев М. Ы., Акунов А. Ч., Кушубакова Н. А., Мельников Е. С., Ким Е. С., Щербаков С. Ю., Трофимов Д. А., Евдокимов Д. С., Айыпова Д. А., Дуванов И. А., Абдрахманова А. К., Аймаханова Г. Т., Оспанова Ш. О., Дабылова Г. М., Турсунова А. Т., Каскаева Д. С., Туличев А. А., Ашина Е. Ю., Кордюкова В. А., Барышева О. Ю., Егорова К. Е., Варламова Д. Д., Куприна Т. В., Пахомова Е. В., Курчугина Н. Ю., Фролова И. А., Мазалов К. В., Субботин А. К., Камардина Н. А., Заречнова Н. В., Мамутова Э. М., Смирнова Л. А., Климова А. В., Шахгильдян Л. Д., Токмин Д. С., Тупицин Д. И., Крюкова Т. В., Раков Н. А., Поляков Д. С.

COVID-19 — тяжелое инфекционное заболевание с высоким риском летального исхода. Представление о болезни во многом сформировано на основании крупных регистров, выполненных в США, Испании, Италии, КНР. Однако к настоящему времени нет данных по особенностям протекания болезни у пациентов евроазиатского региона.

В связи с этим был создан международный регистр, расчетная мощность которого составляет 5000 пациентов, “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2), работа в котором объединила специалистов Российской Федерации, Республики Армения, Республики Казахстан и Кыргызской Республики. В статье представлен первый анализ регистра, который включил данные 1003 пациентов. Показано, что самым значимым отличием евроазиатской популяции пациентов оказалось гораздо большее влияние полиморбидности на риск летального исхода в сравнении с другими регистрами, а также более выраженное влияние на риск летального исхода в евроазиатской популяции таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и возраста старше 60 лет.

Ключевые слова: Регистр АКТИВ, SARS-CoV-2, COVID-19, полиморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Арутюнов Г. П.* — д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н. зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им И. М. Сеченова, Москва, ORCID: 0000-0002-6180-2619, Конради А. О. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе директора, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор каф. внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Болдина М. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Благонравова А. С. — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1467-049X, Макарова Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-4394-0687, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии Петрозаводского Медицинского института, зам. директора по ПДО, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Проценко Д. Н. — к.м.н. главный врач, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-5166-3280, Евзерихина А. В. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ МО КГБ № 1, Москва, ORCID: нет, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Демко И. В. — пульмонолог, аллерголог-иммунолог, КГБУЗ Краевая клиническая больница, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Сафонов Д. В. — главный врач, МБУЗ ГБСМП, Таганрог, ORCID: нет, Айрапетян Г. Г. — д.м.н., профессор, Директор по кардиологической и сердечно-сосудистой хирургической службе, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии кардиохирургии, Ереван, ORCID: 0000-0002-8764-5623, Галявич А. С. — Главный кардиолог Республики Татарстан, член-корр. Академии наук Республики Татарстан, зав. республиканским центром сердечно-сосудистых заболеваний, ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, зав. кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО Казанский государственный

медицинский университет, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ким З. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по мед. части, ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Сугралиев А. Б. — к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ВолгГМУ МЗ РФ, главный внештатный пульмонолог КЗ Волгоградской области, Волгоград, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, Ректор ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7319-2734, Гомонова В. В. — зам. главного врача по терапии, врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-9816-9896, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Сарыбаев А. Ш. — д.м.н., профессор, директор Национального центра кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Королева Е. В. — врач 2 кардиологического отделения, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Вилкова О. Е. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1129-7511, Фомина И. Ю. — главный врач, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Пудова И. А. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Соловьева Д. В. — студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-5695-0433, Киселева Н. В. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Зеляева Н. В. — главный врач, ГБУЗ НО Городская больница № 28 Московского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, ORCID: нет, Куранова И. М. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НО Городецкая ЦРБ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Погребецкая В. А. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, ORCID: нет, Мурадова Ф. Н. — клинический ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-2723-8081, Бадина О. Ю. — зав. отделением Инфекционного госпиталя, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-9068-8088, Ковалишена О. В. — д.м.н., доцент, зав. инфекционным стационаром Университетской клиники, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9595-547X, Галова Е. А. — к.м.н., зам. директора Университетской клиники по науке, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9574-2933, Пластинина С. С. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0534-5986, Любавина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-8914-8268, Везикова Н. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ПетрГУ, главный внештатный терапевт МЗ Республики Карелия, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Леванкова В. И. — зам. главного врача по терапии ГБУЗ Городская поликлиника № 1, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-0788-4449, Иванова С. Ю. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ МЗ Республики Карелия, Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-0720-6621, Ермилова А. Н. — лаборант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-5704-697X, Мурадян Р. Г. — врач-терапевт, ассистент кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета, ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: нет, Гостищев Р. В. — к.м.н., зам. главного врача по перспективному развитию, врач-хирург, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-2379-5761, Тихонова Е. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0001-6466-9609, Кузьмина Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0105-6642, Соловьева И. А. — пульмонолог, аллерголог-иммунолог КГБУЗ Краевая клиническая больница, д.м.н., доцент, проректор по учебной работе, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, ORCID: 0000-0002-1999-9534, Крапошина А. Ю. — пульмонолог КГБУЗ Краевая клиническая больница, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0001-6896-877X, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, зам. главного врача МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Колчинская Т. П. — зам. главного врача по поликлинической работе МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, ORCID: нет, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Одегова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0001-9691-6969, Чудиновских Т. И. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Барамзина С. В. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0001-7274-1252, Розанова Н. А. — медицинская сестра, ГБУЗ МО КГБ № 1, Москва, ORCID: нет, Керимова А. Ш. — помощник главного врача, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-2806-5901, Кривошеина Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, МБУЗ ГБСМП, Таганрог, ORCID: нет, Чухлова С. Ю. — зам. главного врача по медицинской части, МБУЗ ГБСМП, Таганрог, ORCID: нет, Левченко А. А. — врач ультразвуковой диагностики, МБУЗ ГБСМП, Таганрог, ORCID: нет, Авоян О. Г. — врач-кардиолог, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии кардиохирургии, Ереван, ORCID: 0000-0002-3335-7255, Азарян К. К. — врач-кардиолог, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии кардиохирургии, Ереван, ORCID: нет, Мусаелян Ш. Н. — клинический ординатор ЕГМУ, кафедра кардиологии, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии кардиохирургии, Ереван, ORCID: нет, Аветисян С. А. — клинический ординатор ЕГМУ, кафедра кардиологии, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии кардиохирургии, Ереван, ORCID: нет, Левин М. Е. — зам. главного врача, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-9197-1691, Карпов О. В. — к.м.н., врач-психиатр, зав. отделением № 12, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0001-7909-0675, Сохова Ф. М. — врач-психиатр, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-6208-2908, Бурыгина Л. А. — к.м.н., главный врач, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-2613-8783, Шешина Т. В. — врач-кардиолог приемного отделения, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Тюрин А. А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — главный врач, ГБУЗ СО ЧСГБ, Самара, ORCID: нет, Казымова Е. В. — зам. главного врача по поликлинической работе, ЧУЗ КБ на станции Самара “РЖД Медицина”, Самара, ORCID: нет, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Чумакова О. А. — терапевт, ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника № 3, Самара, ORCID: нет, Кондрякова О. В. — студентка 6 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0002-4092-6612, Шишков К. Ю. — студент 6 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Филь Т. С. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Прокофьева Н. А. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7679-413X, Коновал М. П. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8187-6105, Симонов А. А. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7915-3880, Битиева А. М. — врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5383-2367, Тростянецкая Н. А. — врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Чолпонбаева М. Б. — м.н.с., отделения горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: нет, Керимбекова Ж. Б. — м.н.с., отделения горной медицины и легоч-

ных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: нет, Дуйшобаев М.Ы. — врач отделения ургентной кардиологии и реанимации-2, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: нет, Акунов А.Ч. — к.м.н., зав. отделением ургентной кардиологии и реанимации-2, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: нет, Кушубакова Н.А. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: 0000-0001-6874-7125, Мельников Е.С. — младший медицинский советник, ординатор по ревматологии 2018-2020, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда 2020-2023, Евразийская Ассоциация Терапевтов, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Ким Е.С. — студент 6-го курса лечебного факультета КГМУ Администратор отделения "Кардиология 1", ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: нет, Щербаков С.Ю. — ординатор 1-ого года обучения по дисциплине "анестезиология и реаниматология", КГМА, Казань, ORCID: нет, Трофимов Д.А. — студент 6-го курса лечебного факультета КГМУ, медицинский брат отделения "Кардиология 4", ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: 0000-0001-7613-7132, Евдокимов Д.С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Айыпова Д.А. — зав. отделением нефрологии Национального центра кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, ORCID: нет, Дуванов И.А. — младший медицинский советник, ординатор 2-го года обучения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Евразийская Ассоциация Терапевтов, Москва, ORCID: 0000-0003-0789-429X, Абдрахманова А.К. — доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: нет, Аймаханова Г.Т. — доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: нет, Оспанова Ш.О. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: нет, Дабылова Г.М. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: нет, Турсунова А.Т. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, ORCID: нет, Каскаева Д.С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Туличев А.А. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Ашина Е.Ю. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-7460-2747, Кордюкова В.А. — клинический ординатор по специальности "Пульмонология" кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Барышева О.Ю. — профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0001-6317-1243, Егорова К.Е. — врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ РК Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, ORCID: 0000-0003-4233-3906, Варламова Д.Д. — студентка 2 курса МИ, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-4015-5109, Куприна Т.В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии МИ, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-1176-7309, Пахомова Е.В. — врач-фтизиатр фтизиатр взрослого отделения туберкулеза легких, ГБУЗ РК Республиканский Противотуберкулезный Диспансер, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-8335-4626, Курчугина Н.Ю. — студентка 4 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-2988-7402, Фролова И.А. — врач-кардиолог, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Мазалов К.В. — зав. кардиологическим отделением, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Субботин А.К. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Камардина Н.А. — врач-кардиолог, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Заречнова Н.В. — зам. главного врача по лечебной работе КБ 2, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Мамутова Э.М. — клинический ординатор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины МЗ РФ, Москва, ORCID: нет, Смирнова Л.А. — лаборант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-2083-0373, Климова А.В. — врач-терапевт ГБУЗ ГП 134 ДЗМ, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-3176-7699, Шахгильдян Л.Д. — студент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-3302-4757, Токмин Д.С. — руководитель отдела аналитики, АО "Лаборатории Будущего", Москва, ORCID: нет, Тупицин Д.И. — младший специалист, ООО МЦ "Петровские Ворота", Москва, ORCID: нет, Крюкова Т.В. — специалист проектов, Евразийская Ассоциация Терапевтов, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Раков Н.А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Поляков Д.С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-8421-0168.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
arut@ossn.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — антикоагулянты, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 28.10.2020
Рецензия получена 05.11.2020
Принята к публикации 11.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Терещенко С.Н., Ребров А.П., Чесникова А.И., Фомин И.В., Григорьева Н.Ю., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Благонравова А.С., Макарова Е.В., Шапошник И.И., Кузнецова Т.Ю., Мальчикова С.В., Проценко Д.Н., Евзерихина А.В., Петрова М.М., Демко И.В., Сафонов Д.В., Айрапетян Г.Г., Галявич А.С., Ким З.Ф., Сугралиев А.Б., Недогода С.В., Цома В.В., Сайганов С.А., Гомонова В.В., Губарева И.В., Сарыбаев А.Ш., Королева Е.В., Вилкова О.Е., Фомина И.Ю., Пудова И.А., Соловьева Д.В., Киселева Н.В., Зеляева Н.В., Куранова И.М., Погребецкая В.А., Мурадова Ф.Н., Бадина О.Ю., Ковалишена О.В., Галова Е.А., Пластинина С.С., Любавина Н.А., Везикова Н.Н., Леванкова В.И., Иванова С.Ю., Ермилова А.Н., Мурадян Р.Г., Гостищев Р.В., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Колядич М.И., Колчинская Т.П., Генкель В.В., Кузнецова А.С., Казаковцева М.В., Одегова А.А., Чудиновских Т.И., Барамзина С.В., Розанова Н.А., Керимова А.Ш., Кривошеина Н.А., Чухлова С.Ю., Левченко А.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Мусаелян Ш.Н., Аветисян С.А., Левин М.Е., Карпов О.В., Сохова Ф.М., Бурыгина Л.А., Шешина Т.В., Тюрин А.А., Долгих О.Ю., Казымова Е.В., Константинов Д.Ю., Чумакова О.А., Кондрякова О.В., Шишков К.Ю., Филь Т.С., Прокофьева Н.А., Коновал М.П., Симонов А.А., Битиева А.М., Тростянецкая Н.А., Чолпонбаева М.Б., Керимбекова Ж.Б., Дуйшобаев М.Ы., Акунов А.Ч., Кушубакова Н.А., Мельников Е.С., Ким Е.С., Щербаков С.Ю., Трофимов Д.А., Евдокимов Д.С., Айыпова Д.А., Дуванов И.А., Абдрахманова А.К., Аймаханова Г.Т., Оспанова Ш.О., Дабылова Г.М., Турсунова А.Т., Каскаева Д.С., Туличев А.А., Ашина Е.Ю., Кордюкова В.А., Барышева О.Ю., Егорова К.Е., Варламова Д.Д., Куприна Т.В., Пахомова Е.В., Курчугина Н.Ю., Фролова И.А., Мазалов К.В., Субботин А.К., Камардина Н.А., Заречнова Н.В., Мамутова Э.М., Смирнова Л.А., Климова А.В., Шахгильдян Л.Д., Токмин Д.С., Тупицин Д.И., Крюкова Т.В., Раков Н.А., Поляков Д.С. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165

International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients

Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Y. N., Konradi A. O., Lopatin Y. M., Tereshchenko S. N., Rebrov A. P., Chesnikova A. I., Fomin I. V., Grigorieva N. U., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Blagonravova A. S., Makarova E. V., Shaposhnik I. I., Kuznetsova T. Yu., Malchikova S. V., Protsenko D. N., Evzerikhina A. V., Petrova M. M., Demko I. V., Saphonov D. V., Hayrapetyan H. G., Galyavich A. S., Kim Z. F., Sugraliev A. B., Nedogoda S. V., Tsoma V. V., Sayganov S. A., Gomonova V. V., Gubareva I. V., Sarybaev A. Sh., Koroleva E. V., Vilkova O. E., Fomina I. Y., Pudova I. A., Soloveva D. V., Kiseleva N. V., Zelyaeva N. V., Kouranova I. M., Pogrebetskaya V. A., Muradova F. N., Badina O. Y., Kovalishena O. V., Galova E. A., Plastinina S. S., Lyubavina N. A., Vezikova N. N., Levankova V. I., Ivanova S. Yu., Ermilova A. N., Muradyan R. G., Gostishev R. V., Tikhonova E. P., Kuzmina T. Y., Soloveva I. A., Kraposhina A. Yu., Kolyadich M. I., Kolchinskaya T. P., Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Kazakovtseva M. V., Odegova A. A., Chudinovskikh T. I., Baramzina S. V., Rozanova N. A., Kerimova A. Sh., Krivosheina N. A., Chukhlova S. Y., Levchenko A. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Musaelian Sh. N., Avetisian S. A., Levin M. E., Karpov O. V., Sokhova F. M., Burygina L. A., Sheshina T. V., Tiurin A. A., Dolgikh O. Yu., Kazymova E. V., Konstantinov D. Yu., Chumakova O. A., Kondriakova O. V., Shishkov K. Yu., Fil T. S., Prokofeva N. A., Konoval M. P., Simonov A. A., Bitieva A. M., Trostianetckaia N. A., Cholponbaeva M. B., Kerimbekova Zh. B., Duyshobayev M. Y., Akunov A. Ch., Kushubakova N. A., Melnikov E. S., Kim E. S., Sherbakov S. Y., Trofimov D. A., Evdokimov D. S., Ayipova D. A., Duvanov I. A., Abdrahmanova A. K., Aimakhanova G. T., Ospanova Sh. O., Dabylova G. M., Tursunova A. T., Kaskaeva D. S., Tulichev A. A., Ashina E. Yu., Kordukova V. A., Barisheva O. Yu., Egorova K. E., Varlamova D. D., Kuprina T. V., Pahomova E. V., Kurchugina N. Yu., Frolova I. A., Mazalov K. V., Subbotin A. K., Kamardina N. A., Zarechnova N. V., Mamutova E. M., Smirnova L. A., Klimova A. V., Shakhgildyan L. D., Tokmin D. S., Tupitsin D. I., Kriukova T. V., Rakov N. A., Polyakov D. S.

COVID-19 is a severe infection with high mortality. The concept of the disease has been shaped to a greater extent on the basis of large registers from the USA, Spain, Italy, and China. However, there is no information on the disease characteristics in Caucasian patients.

Therefore, we created an international register with the estimated capacity of 5,000 patients — Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (AKTIV SARS-CoV-2), which brought together professionals from the Russian Federation, Republic of Armenia, Republic of Kazakhstan, and Kyrgyz Republic. The article presents the first analysis of the register involving 1,003 patients. It was shown that the most significant difference of the Caucasian population was the higher effect of multimorbidity on the mortality risk vs other registers. More pronounced effect on mortality of such diseases as diabetes, obesity, hypertension, chronic kidney disease, and age over 60 years was also revealed.

Key words: AKTIV register, SARS-CoV-2, COVID-19, multimorbidity.

Relationships and Activities: none.

Arutyunov G. P.* ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Belenkov Y. N. ORCID: 0000-0002-6180-2619, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Y. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Grigorieva N. U. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Boldina M. V. ORCID: 0000-0002-1794-0707, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Blagonravova A. S. ORCID: 0000-0002-1467-049X, Makarova E. V. ORCID: 0000-0003-4394-0687, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Protsenko D. N. ORCID: 0000-0002-5166-3280, Evzerikhina A. V. ORCID: none, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Demko I. V. ORCID: 0000-0001-8982-5292, Saphonov D. V. ORCID: none, Hayrapetyan H. G. ORCID: 0000-0002-8764-5623, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Tsoma V. V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Sayganov S. A. ORCID: 0000-0001-7319-2734, Gomonova V. V. ORCID: 0000-0002-9816-9896, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Koroleva E. V. ORCID: none, Vilkova O. E. ORCID: 0000-0002-1129-7511, Fomina I. Y. ORCID: none, Pudova I. A. ORCID: none, Soloveva D. V. ORCID: 0000-0001-5695-0433, Kiseleva N. V. ORCID: 0000-0002-0935-8717, Zelyaeva N. V. ORCID: none, Kouranova I. M. ORCID: none, Pogrebetskaya V. A. ORCID: none, Muradova F. N. ORCID: 0000-0002-2723-8081, Badina O. Y. ORCID: 0000-0001-9068-8088, Kovalishena O. V. ORCID: 0000-0002-9595-547X, Galova E. A. ORCID: 0000-0002-9574-2933, Plastinina S. S. ORCID: 0000-0002-0534-5986, Lyubavina N. A. ORCID: 0000-0002-8914-8268, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Levankova V. I. ORCID: 0000-0002-0788-4449, Ivanova S. Yu. ORCID: 0000-0002-0720-6621, Ermilova A. N. ORCID: 0000-0002-5704-697X, Muradyan R. G. ORCID: none, Gostishev R. V. ORCID: 0000-0002-2379-5761, Tikhonova E. P. ORCID: 0000-0001-6466-9609, Kuzmina T. Y. ORCID: 0000-0002-0105-6642, Soloveva I. A. ORCID: 0000-0002-1999-9534, Kraposhina A. Yu. ORCID: 0000-0001-6896-877X, Kolyadich M. I. ORCID: 0000-0002-0168-1480, Kolchinskaya T. P. ORCID: none, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kazakovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Odegova A. A. ORCID: 0000-0001-9691-6969, Chudinovskikh T. I. ORCID: 0000-0002-7515-2215, Baramzina S. V. ORCID: 0000-0001-7274-1252, Rozanova N. A. ORCID: none, Kerimova A. Sh. ORCID: 0000-0002-2806-5901, Krivosheina N. A. ORCID: none, Chukhlova S. Y. ORCID: none, Levchenko A. A. ORCID: none, Avoyan H. G. ORCID: 0000-0002-3335-7255, Azarian K. K. ORCID: none, Musaelian Sh. N. ORCID: none, Avetisian S. A. ORCID: none, Levin M. E. ORCID: 0000-0002-9197-1691, Karpov O. V. ORCID: 0000-0001-7909-0675, Sokhova F. M. ORCID: 0000-0002-6208-2908, Burygina L. A. ORCID: 0000-0002-2613-8783, Sheshina T. V. ORCID: none, Tiurin A. A. ORCID: none, Dolgikh O. Yu. ORCID: none, Kazymova E. V. ORCID: none, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487, Chumakova O. A. ORCID: none, Kondriakova O. V. ORCID: 0000-0002-4092-6612, Shishkov K. Yu. ORCID: 0000-0003-2942-6200, Fil T. S. ORCID: none, Prokofeva N. A. ORCID: 0000-0002-7679-413X, Konoval M. P. ORCID: 0000-0002-8187-6105, Simonov A. A. ORCID: 0000-0002-7915-3880, Bitieva A. M. ORCID: 0000-0002-5383-2367, Trostianetckaia N. A. ORCID: none, Cholponbaeva M. B. ORCID: none, Kerimbekova Zh. B. ORCID: none, Duyshobayev M. Y. ORCID: none, Akunov A. Ch. ORCID: none, Kushubakova N. A. ORCID: 0000-0001-6874-7125, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Kim E. S. ORCID: none, Sherbakov S. Y. ORCID: none, Trofimov D. A. ORCID: 0000-0001-7613-7132, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ayipova D. A. ORCID: none, Duvanov I. A. ORCID: 0000-0003-0789-429X, Abdrahmanova A. K. ORCID: none, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Ospanova Sh. O. ORCID: none, Dabylova G. M. ORCID: none, Tursunova A. T. ORCID: none, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Tulichev A. A. ORCID: 0000-0002-3157-2218, Ashina E. Yu. ORCID: 0000-0002-7460-2747, Kordukova V. A. ORCID: none, Barisheva O. Yu. ORCID: 0000-0001-6317-1243, Egorova K. E. ORCID: 0000-0003-4233-3906, Varlamova D. D. ORCID: 0000-0002-4015-5109, Kuprina T. V. ORCID: 0000-0002-1176-7309, Pahomova E. V. ORCID: 0000-0002-8335-4626, Kurchugina N. Yu. ORCID: 0000-0003-2988-7402, Frolova I. A. ORCID: none, Mazalov K. V. ORCID: none, Subbotin A. K. ORCID: none, Kamardina N. A. ORCID: none, Zarechnova N. V. ORCID: none, Mamutova E. M. ORCID: none, Smirnova L. A. ORCID: 0000-0002-2083-0373, Klimova A. V. ORCID: 0000-0002-3176-7699, Shakhgildyan L. D. ORCID: 0000-0003-3302-4757, Tokmin D. S. ORCID: none, Tupitsin D. I. ORCID: none, Kriukova T. V. ORCID: none, Rakov N. A. ORCID: none, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168.

*Corresponding author:
arut@ossn.ru

Received: 28.10.2020 **Revision Received:** 05.11.2020 **Accepted:** 11.11.2020

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Y. N., Konradi A. O., Lopatin Y. M., Tereshchenko S. N., Rebrov A. P., Chesnikova A. I., Fomin I. V., Grigorieva N. U., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Blagonravova A. S., Makarova E. V., Shaposhnik I. I., Kuznetsova T. Yu., Malchikova S. V., Protsenko D. N., Evzerikhina A. V., Petrova M. M., Demko I. V., Saphonov D. V., Hayrapetyan H. G., Galyavich A. S., Kim Z. F., Sugraliev A. B., Nedogoda S. V., Tsoma V. V., Sayganov S. A., Gomonova V. V., Gubareva I. V., Sarybaev A. Sh., Koroleva E. V., Vilkova O. E., Fomina I. Y., Pudova I. A., Soloveva D. V., Kiseleva N. V., Zelyaeva N. V., Kouranova I. M., Pogrebetskaya V. A., Muradova F. N., Badina O. Y., Kovalishena O. V., Galova E. A., Plastinina S. S., Lyubavina N. A., Vezikova N. N., Levankova V. I., Ivanova S. Yu., Ermilova A. N., Muradyan R. G., Gostishev R. V., Tikhonova E. P., Kuzmina T. Y., Soloveva I. A., Kraposhina A. Yu., Kolyadich M. I., Kolchinskaya T. P., Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Kazakovtseva M. V., Odegova A. A., Chudinovskikh T. I., Baramzina S. V., Rozanova N. A., Kerimova A. Sh., Krivosheina N. A., Chukhlova S. Y., Levchenko A. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Musaelian Sh. N., Avetisian S. A., Levin M. E., Karpov O. V., Sokhova F. M., Burygina L. A., Sheshina T. V., Tiurin A. A., Dolgikh O. Yu., Kazymova E. V., Konstantinov D. Yu., Chumakova O. A., Kondriakova O. V., Shishkov K. Yu., Fil T. S., Prokofeva N. A., Konoval M. P., Simonov A. A., Bitieva A. M., Trostianetckaia N. A., Cholponbaeva M. B., Kerimbekova Zh. B., Duyshobayev M. Y., Akunov A. Ch., Kushubakova N. A., Melnikov E. S., Kim E. S., Sherbakov S. Y., Trofimov D. A., Evdokimov D. S., Ayipova D. A., Duvanov I. A., Abdrahmanova A. K., Aimakhanova G. T., Ospanova Sh. O., Dabylova G. M., Tursunova A. T., Kaskaeva D. S., Tulichev A. A., Ashina E. Yu., Kordukova V. A., Barisheva O. Yu., Egorova K. E., Varlamova D. D., Kuprina T. V., Pahomova E. V., Kurchugina N. Yu., Frolova I. A., Mazalov K. V., Subbotin A. K., Kamardina N. A., Zarechnova N. V., Mamutova E. M., Smirnova L. A., Klimova A. V., Shakhgildyan L. D., Tokmin D. S., Tupitsin D. I., Kriukova T. V., Rakov N. A., Polyakov D. S. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4165

COVID-19 — тяжелое инфекционное заболевание с высоким риском летального исхода. На момент написания статьи, по данным Всемирной организации здравоохранения (на 25 октября 2020г) заболевание распространилось в 235 странах, количество заболевших с подтвержденным диагнозом составило 42512186, а количество летальных исходов 1147301 [1]. Представление о болезни во многом сформировано на основании крупных регистров, выполненных в США, Испании, Италии, КНР. Однако к настоящему времени нет данных по особенностям протекания болезни у пациентов евроазиатского региона.

В связи с этим был создан международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)", работа в котором объединила специалистов Российской Федерации, Республики Армения, Республики Казахстан и Кыргызской Республики. Дизайн и предпосылки создания регистра изложены в статье [2].

Основной целью регистра, расчетная мощность которого составляет 5 тыс. пациентов, помимо оценки влияния отдельных факторов риска (ФР) (ожирение, курение, артериальная гипертензия (АГ), возраст старше 60 лет) и хронических неинфекционных заболеваний на риск развития тяжелого течения заболевания и летального исхода, стал анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных заболеваний и онкологических заболеваний, а также на частоту развития в течение 2 лет новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), острого коронарного синдрома и нарушений мозгового кровообращения (НМК).

Результаты

В первый анализ регистра включены данные 1003 пациентов регистра АКТИВ (табл. 1.): 55,2% женщин, средний возраст — 57,9 [49, 67] лет. Госпитализированные пациенты составляли 91,6%. Распределение пациентов по степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) представлено следующим образом: КТ 1 — 35,87%, КТ 2 — 40,95%, КТ 3 — 14,45% и КТ 4 — 2,77%. Среди госпитализированных пациентов летальность составляла 3,8%, в общей когорте — 3,7%, частота перевода на инвазивную искусственную вентиляцию легких — 5,9%, в 12% случаев наблюдался цитокиновый шторм. Тромбоэмболия легочной артерии была диагностирована у 0,7% больных, тромбоз глубоких вен — у 0,1%.

Анализ влияния предшествующих заболеваний и ФР. Наиболее распространенным ФР являлась АГ (табл. 1), которая встречалась у 59,4% госпитализированных и 48,8% амбулаторных пациентов. Вторым по распространенности ФР являлось ожирение, которое наблюдалось у 42,2% госпитализированных и 34,2% амбулаторных пациентов. Курение чаще встречалось среди амбулаторных пациентов (24,1%), чем среди госпитализированных (3,9%).

Среди хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с COVID-19 чаще всего встречалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая наблюдалась с одинаковой частотой у госпитализированных и амбулаторных пациентов — 21,5%. Инфаркт миокарда чаще имели в анамнезе 7,7% госпитализированных и только 2,5% амбулаторных пациентов. СД 2 типа в 18,3% случаев встречался среди госпитализированных и в 12,7% среди амбулаторных пациентов. ХСН I-II функционального класса (ФК) наблюдалась у 12,0% госпитализированных и 6,3% амбулаторных пациентов. ХСН III-IV ФК имела место только у госпитализированных пациентов (2,3%). Хроническая болезнь почек (ХБП) была диагностирована у 8% больных — в 7,0% случаев среди госпитализированных и в 19,0% случаев среди амбулаторных пациентов. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наблюдалась у госпитализированных в 6,1%, что было чаще, чем у амбулаторных пациентов (1,3%). НМК в анамнезе имело место у 3,6% госпитализированных и 3,8% амбулаторных пациентов. Онкологические заболевания (лечение и наблюдение в настоящее время) были у 1,8% госпитализированных и 5,1% амбулаторных пациентов. СД

Таблица 1

Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ

Параметр	Госпитализированные пациенты	Амбулаторные пациенты	Общая когорта
n	919	84	1003
Возраст, годы	58,2 [49, 67,2]	54,1 [44,5, 64,7]	57,9 [49, 67]
Женщины, %	55,6	51,2	55,2
Умершие, %	3,8	2,7	3,7
АГ, %	59,4	48,8	58,5
Ожирение, %	42,2	34,2	41,2
Курение, %	3,9	21,3	5,5
КТ 1, %	35,5	42,0	35,9
КТ 2, %	42,2	20,0	40,9
КТ 3, %	14,9	6,0	14,4
КТ 4, %	2,8	2,0	2,8
ИБС, %	21,5	21,5	21,5
ИМ в анамнезе, %	7,7	2,5	7,3
СД 2 типа, %	18,3	12,7	17,9
ХСН I-II ФК, %	12,0	6,3	11,5
ХСН III-IV ФК, %	2,3	0,0	2,1
ХБП, %	7,0	19,0	8,0
ХОБЛ, %	6,1	1,3	5,7
НМК в анамнезе, %	3,6	3,8	3,6
Рак в настоящее время, %	1,8	5,1	2,1
СД 1 типа, %	0,3	1,3	0,4

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, НМК — нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1 типа наблюдался у 0,3% госпитализированных и 1,3% амбулаторных пациентов.

Сравнительный анализ выживших и умерших пациентов приведен в таблице 2. Установлено, что умершие пациенты были старше (72 [63,5, 82,0] vs 58 [48,75, 66,0] лет, p=0,001) (табл. 2). Возраст 60 лет и старше (60+) повышал риск развития летального исхода более чем в 7 раз (отношение шансов (ОШ) 7,523 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,584-21,898] p=0,001) (табл. 3). Степень поражения легких по данным КТ оказывала существенное влияние на прогноз болезни. Поражение легких 3 и 4 степени повышало риск смерти по сравнению с 1-2 степенью почти в 7 раз (ОШ 6,880 [95% ДИ 2,940-16,099] p=0,0001).

Среди сопутствующих заболеваний наибольшее негативное влияние на прогноз оказала ХБП. Наличие ХБП повышало риск летального исхода вне зависимости от возраста пациентов в 5 раз (ОШ 5,079 [95% ДИ 2,136-12,079] p=0,0001). Наличие ожирения (индекс массы тела ⩾30 кг/м^2) являлось ФР летального исхода для госпитализированных пациентов (ОШ 3,605 [95% ДИ 1,362-9,545] p=0,01). Фибрилляция предсердий (ФП), СД 2 типа, и ИБС повышали риск летального исхода у госпитализированных пациентов, соответственно, в 3,4, в 3,0 и 2,3 раза (ОШ 3,394 [95% ДИ 1,220-9,443] p=0,04), (ОШ 2,982 [95% ДИ 1,342-6,627] p=0,01) и (ОШ 2,345 [95% ДИ 1,076-5,109] p=0,049).

Таблица 2

Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ

Параметр	Выжившие пациенты N=975	Умершие пациенты N=28	p
Возраст, годы	58 [48,75, 66,0]	72 [63,5, 82,0]	0,001
Лимфоциты, %	23,4 [16,0, 31,85]	14,0 [8,45, 19,05]	0,001
СРБ, мг/л	29,15 [12,0, 82,70]	98,98 [42,7, 192,5]	0,001

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

Среди умерших пациентов достоверно чаще встречалась полиморбидность, которая обладала выраженным негативным влиянием на прогноз. Среди умерших пациентов 2 и более хронических заболеваний наблюдалось у 89,3% vs 46,8% среди выживших (p=0,001). Наличие 2 и более сопутствующих заболеваний в сравнении с популяцией пациентов, имевших не более 1-го заболевания, повышало риск летального исхода более чем в 9 раз (ОШ 9,461 [95% ДИ 2,831-31,613] p=0,001). Большим негативным влиянием на прогноз обладало сочетание 2 и более сопутствующих заболеваний с ожирением (ОШ 3,544 [95% ДИ 1,490-8,427] p=0,01) и сочетание СД с ожи-

Таблица 3

Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ

Параметр	Выжившие пациенты N=975	Умершие пациенты N=28	p	ОШ (95% ДИ)
Мужчины, %	44,6	46,4	н.д.	
Возраст 60+, %	44,3	85,7	0,001	7,523 (2,584-21,898)
КТ 3-4, %	15,9	56,5	0,0001	6,880 (2,940-16,099)
АГ, %	57,3	82,1	0,016	3,428 (1,289-9,117)
Ожирение, %	38,8	63,6	0,001	2,736 (1,137-6,680)
Ожирение, госпитализированные пациенты, %	39,3	70,0	0,01	3,605 (1,362-9,545)
ФП, госпитализированные пациенты, %	6,5	19,2	0,04	3,394 (1,220-9,443)
ИБС, %	21,6	39,3	0,049	2,345 (1,076-5,109)
СД 2 типа, %	15,7	35,7	0,01	2,982 (1,342-6,627)
ХБП, %	7,3	28,6	0,0001	5,079 (2,136-12,079)
ХБП, пациенты >60 лет, %	13,0	33,3	0,02	3,333 (1,344-8,269)
Сопутствующие заболевания 2+, %	46,8	89,3	0,001	9,461 (2,831-31,613)
Сопутствующие заболевания 2+ пациенты >60 лет, %	70,2	91,7	0,04	4,673 (1,077-20,263)
Сопутствующие заболевания 2+ и ожирение, %	19,0	45,5	0,01	3,544 (1,490-8,427)
СД + ожирение + ССЗ*, %	8,7	41,7	0,001	7,473 (2,076-26,901)
СД + ожирение + ССЗ* пациенты >60 лет, %	13,6	45,5	0,04	5,278 (1,329-20,966)

Примечание: * — АГ, ИБС, ИМ, НМК, ТГВ, ХСН.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Госпитальная летальность (%) пациентов в зависимости от приема лекарственных препаратов

Препарат	Прием+	Прием-	p	ОШ (95% ДИ)
иАПФ/БРА, пациенты с АГ	2,20	5,50	0,166	0,382 (0,118-1,241)
Статины, пациенты с ИБС	3,50	10,00	0,269	0,397 (0,067-1,603)
Антикоагулянты, пациенты >60 лет	3,00	10,60	0,049	0,259 (0,078-0,855)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов.

рением и с сердечно-сосудистым заболеванием (ОШ 7,473 [95% ДИ 2,076-26,901] p=0,001).

Сравнение большого массива рутинных лабораторных параметров в популяции умерших и выживших пациентов показало, что достоверного различия достигли уровни С-реактивного белка (СРБ) (98,98 [42,7, 192,5] vs 29,15 [12,0, 82,70] мг/л, p=0,001) и уровень лимфоцитов. В популяции умерших пациентов уровень лимфоцитов был достоверно ниже (14,0 [8,45, 19,05]% vs 23,4 [16,0, 31,85]%, p=0,001).

Анализ влияния отдельных лекарственных препаратов на риск развития летального исхода показал, что:

— У пациентов старше 60 лет, получавших антикоагулянтную терапию, риск летального исхода был ниже, чем у пациентов, не получавших антикоагулянты (АК) (3,0% vs 10,6%, p=0,049, ОШ 0,259 [0,078-0,855]) (табл. 4).

— Прием статинов (без поправок на дозы и достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности) не привел к снижению летальности, но достоверно снизил уровень СРБ на ⩾50% на 7-12 сут. у 82,9% пациентов, получавших статины, тогда как у пациентов, не получавших статины, такая динамика СРБ наблюдалась только у 48,1% (ОШ 5,205 [1,634-16,582] p=0,009).

Обсуждение

Сравнение данных, полученных в регистре АКТИВ, с данными крупных регистров, выполненных в Великобритании, КНР, Италии, Испании, представляет большой интерес. Анализ показал, что пациенты в регистре АКТИВ, отражающем евроазиатскую когорту больных, были моложе на 5-15 лет, средний возраст составлял 58 лет vs 73 (Великобритания [3]), 64 (Китай [4]), 63 (США [5]), 69 (Испания [6]), 63 (Италия [7]), а доля женщин была значимо выше.

Так, доля женщин в регистре АКТИВ составила 55%, что превышает таковую в регистрах Великобритании (40%) [3], Китая (51%) [4], США (40%) [5], Испании (43%) [6] и Италии (18%) [7].

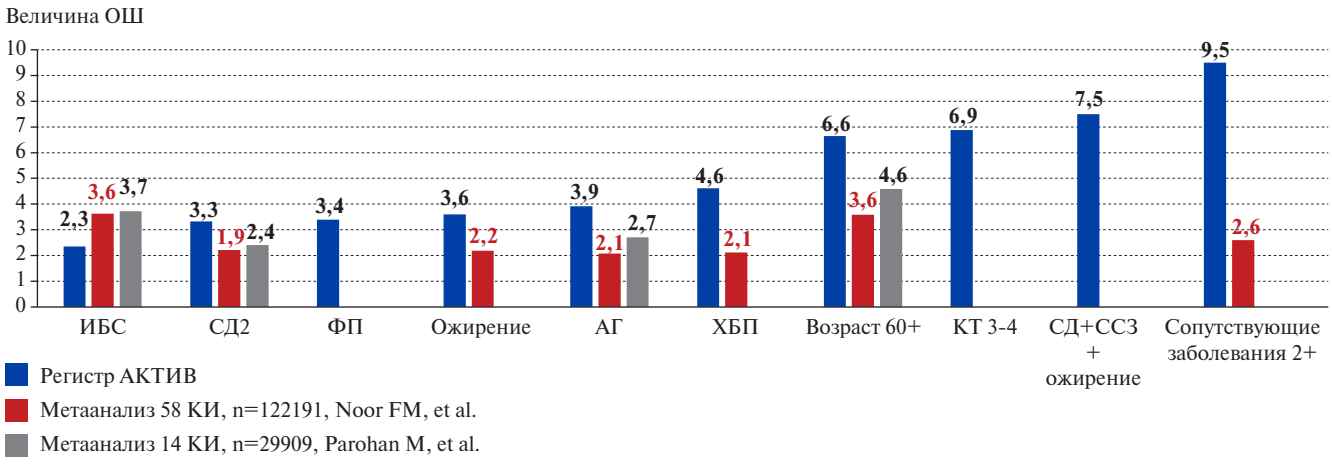


Рис. 1. Факторы риска летального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19 (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384, https://ACTIV.euat.ru, [20, 21]). **Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИ — клинические исследования, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Уровень летальности в регистре АКТИВ составил 3,7% и был ниже, чем в регистре из Италии (7,2%) [8] и примерно соответствовал уровню летальности в регистрах Китая (2,3% и 3,2%) [9, 10] и метаанализу данных Китая и США (4,8%) [11] (рис. 1).

По данным различных исследований было обнаружено, что пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, ИБС, СД, ХСН, ХБП, онкологические заболевания, ХОБЛ, бронхиальная астма, ожирение склонны к более тяжелому течению инфекции COVID-19 и имеют высокий риск летального исхода [12-16].

По данным регистра АКТИВ в евроазиатской популяции чаще встречалась АГ, 58,5% vs 30,5% (Китай) [4], 56,6% (США) [5], 50,9% (Испания) [6] и 49% (Италия) [7]. Почти у половины пациентов регистра АКТИВ встречалось ожирение (41,2%), что совпадало с встречаемостью ожирения среди пациентов регистра из США (41,7%) [5] и превышало встречаемость ожирения в регистре Испании (21,2%) [6] почти в 2 раза.

Встречаемость ИБС у пациентов в регистре АКТИВ (21,5%) превышала этот показатель в популяции (7,6%) (рис. 2) [17] и была сопоставима с встречаемостью ИБС в регистрах из Италии (21%) [7] и Испании (19,9%) [6]. Встречаемость ИБС в регистрах из США (11,1%) [5] и Китая (10,6%) [4] была значимо ниже в сравнении с данными регистра АКТИВ.

СД встречался среди пациентов регистра АКТИВ (17,9%) так же часто, как в регистре из Италии (17%) [7] и Испании (19,4%) [6] и реже, чем в регистре из Великобритании (29,9%) [3] и США (33,8%) [5]. В регистре из Китая СД встречался несколько реже, чем в регистре АКТИВ (14,4%) [4].

Встречаемость ХСН в регистре АКТИВ (13,6%) была выше, чем в регистрах США (6,9%) [5] и Испании (9,2%) [6]. В регистре АКТИВ ХСН I-II ФК наблюдалась у 11,5%, III-IV ФК — у 2,1%.

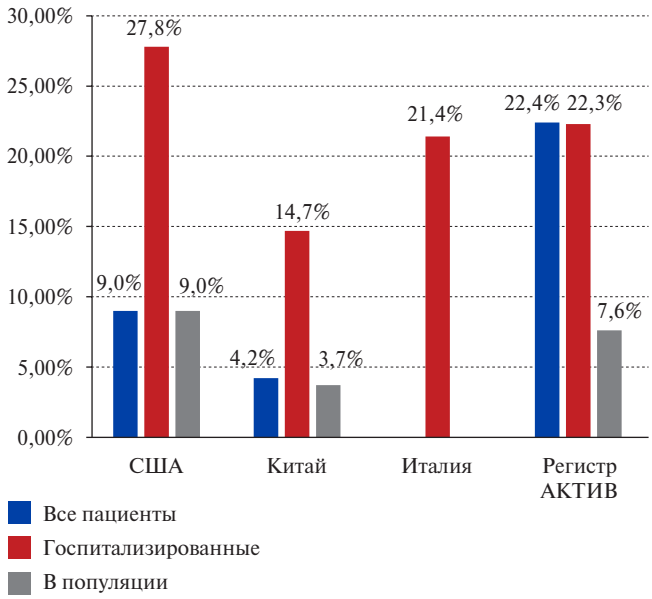


Рис. 2. Встречаемость ИБС при COVID-19 в различных регионах в зависимости от тяжести течения [Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart. 2020;106(15):1132-41. doi:10.1136/heartjnl-2020-31, [17]).

ХБП у пациентов регистра АКТИВ (8%) наблюдалась примерно так же часто, как в регистре из Испании (6,1%) [6] и значимо реже, чем в регистре из Великобритании (16%) [3]. В регистрах из США (5%) [5], Китая (3,4%) [4] и Италии (3%) [7] ХБП наблюдалась несколько реже, чем в регистре АКТИВ.

Среди пациентов регистра АКТИВ встречаемость ХОБЛ была небольшой и составила 5,7%, что было сопоставимо с этим показателем в регистрах из США (5,4%) [5], Испании (5,3%) [6] и Италии (4%) [7]. Встречаемость ХОБЛ у пациентов регистра Великобритании (18,3%) [3] была выше, а в регистре Китая (2,9%) [4] ниже, чем в регистре АКТИВ.

Встречаемость курения среди пациентов регистра АКТИВ также была невысокой (5,5%), что сопоставимо с встречаемостью курения в регистрах из Великобритании (6,4%) [3] и Испании (5,3%) [6], но значимо ниже, чем в регистре из США (15,6%) [5].

Встречаемость онкологических заболеваний у пациентов регистра АКТИВ была низкой (2,1%), что соответствует встречаемости рака в популяции РФ (2,56%) [18]. Аналогичный низкий уровень встречаемости онкологических заболеваний был в регистре из Китая (2,2%) [4]. В других регистрах встречаемость онкологических заболеваний была несколько выше: США — 6% [5], Италия — 8% [7], Испания — 10,7% [6], Великобритания — 10,8% [3].

При анализе встречаемости сопутствующих заболеваний у умерших пациентов регистра АКТИВ найдено, что АГ регистрировалась в 82,1%, что было чаще, чем среди умерших пациентов в регистре из Италии (73%) [19]. Среди умерших пациентов регистра АКТИВ чаще, чем в регистре Италии встречалась ИБС (39,3% vs 30%), ХБП (28,6% vs 20%), СД2 (35,7% vs 33%) [19]. Примерно с одинаковой частотой встречались в регистре АКТИВ и регистре из Италии такие сопутствующие заболевания, как ФП (19,2% vs 22%), НМК в анамнезе (10,7% vs 11,2%) [19]. В регистре АКТИВ среди умерших пациентов реже встречались пациенты с ХОБЛ (3,6% vs 13,7%) и раком (10,7% vs 19,5%), чем в регистре из Италии [19].

При сравнении ФР, влиявших на риск летального исхода заболевания, в регистре АКТИВ с аналогичными по влиянию ФР, определенными в метаанализе Noor FM, et al. [20], включившем данные 58 исследований с участием 122191 пациентов и в метаанализе Parohan M, et al. [21], включившем данные 14 исследований с участием 14909 пациентов (рис. 1), установлено, что существует ряд различий. Так, в регистре АКТИВ наиболее значимым негативным влиянием, превосходящим уровень влияния этих ФР в упомянутых метаанализах, обладали СД 2 типа, ожирение, АГ, ХБП, возраст старше 60 лет и полиморбидность (рис. 1). Наиболее значительное негативное влияние на прогноз в евроазиатской популяции пациентов с COVID-19 оказывала полиморбидность: наличие 2 и более хронических заболеваний повышало риск смерти в 9,5 раз, тогда как в международном регистре Noor FM, et al. [20] только в 2,6 раза.

Ряд ФР — мужской пол, ХОБЛ, наличие онкологического заболевания, бронхиальная астма, цереброваскулярные заболевания, хронические заболевания печени, влияющие на риск развития летального исхода, в других исследованиях [20, 21] при четко выраженной тенденции не достигли статистической достоверности в регистре АКТИВ. Нам представляется, что возможным объяснением могут служить различия в объёмах проанализированной популяции.

При анализе связи лабораторных параметров со смертностью пациентов регистра АКТИВ было найдено, что у умерших пациентов был более высокий уровень СРБ и более низкое содержание лимфоцитов, что соответствует результатам других исследований [22-25].

По данным регистра АКТИВ у пациентов старше 60 лет, получавших антикоагулянтную терапию, летальность была ниже, чем у пациентов, не получавших АК. Положительное влияние АК на тяжесть течения коронавирусной инфекции и риск летального исхода было показано также в исследовании Paranjpe I, et al. [26]. В этом исследовании длительная АК терапия была ассоциирована со снижением риска внутригоспитальной летальности на 14% (отношение рисков 0,86 [95% ДИ 0,82-0,89] p<0,001). По данным Lemos AC, et al. [27] лечебные дозы АК имеют преимущества над профилактическими. Основанием для широкого применения антикоагулянтной терапии при инфекции COVID-19 является высокий риск тромботических осложнений у пациентов с этим заболеванием [28, 29].

В настоящее время АК терапия рекомендована при любой степени тяжести пневмонии при COVID-19 [30, 31].

По данным регистра АКТИВ прием статинов пациентами с ИБС способствовал снижению уровня СРБ в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты. Аналогичное положительное влияние статинов на маркеры воспаления было продемонстрировано в исследовании Zhang XJ, et al. [32]. В настоящее время известно, что кроме противовоспалительного эффекта статины могут ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева, напрямую связывая основную протеазу коронавируса. Статины, вызывая активацию аутофагии, могут регулировать репликацию или деградацию вируса, оказывая защитные эффекты при коронавирусной инфекции [32, 33]. По данным метаанализа Kow CS и Hasan SS, включившего 8990 пациентов [34], было показано снижение суммарного риска смертности и/или тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 на 30% у пациентов, принимавших статины.

Заключение

Евроазиатская популяция пациентов с COVID-19 отличается от популяций в регистрах европейских стран, США и Китая, в первую очередь, по возрасту и полу пациентов. Для популяции регистра АКТИВ характерен более молодой возраст и превалирование женщин. Чаще, чем в других регистрах, регистрировались АГ и ХСН.

Самым значимым отличием евроазиатской популяции оказалось гораздо большее влияние полиморбидности на риск летального исхода в сравнении с другими регистрами. Кроме того, в евроазиатской

популяции пациентов более выраженным влиянием на увеличение риска летального исхода в сравнении с другими регистрами обладали СД 2 типа, ожирение, АГ, ХБП и возраст старше 60 лет.

Летальность пациентов в регистре АКТИВ составляет 3,7%, что ниже, чем в регистре Италии и примерно соответствует летальности в регистрах Китая и США.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. World Health Organization (WHO). https://www.who.int.
2. Arutyunov GP, Tarnovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International registry "Analysis of the dynamics of Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (active SARS-CoV-2)": methodology and design. Kardiologiia. 2020;60(11):35-7. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесШих инфицировАние SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": методология и дизайн. Кардиология. 2020;60(11):35-7. doi:10.18087/cardio.11.n1398.
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in doi:10.1001/jama.2020.7681]. JAMA. 2020;323(20):2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
6. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry [Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. Rev Clin Esp (Barc). 2020;220(8):480-494. doi:10.1016/j.rce.2020.07.003.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775-6. doi:10.1001/jama.2020.4683.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
10. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371.
11. Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. 2020;92(6):612-7. doi:10.1002/jmv.25735.
12. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect. 2020;26(6):767-772. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.012.
13. Yu C, Lei Q, Li W, et al. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: A retrospective study in wuhan, China. Am J Prev Med. 2020;59(2):168-175. doi:10.1016/j.amepre.2020.05.002.
14. Cen Y, Chen X, Shen Y, et al. Risk factors for disease progression in mild to moderate COVID-19 patients–a multi-center observational study. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1242-1247. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.041.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. Journal of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(4):799-807.e9. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.009.
17. Imaeva AE, Tuaeva EM, Shalnova SA, Kiseleva NV. Coronary heart disease and risk factors in elderly population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):93-9. (In Russ.) Имаева А.Э., Туаева Е.М., Шальнова С.А., Киселева Н.В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.
18. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: p. A. Herzen Moscow state medical research Institute, branch of the Federal state budgetary institution "NMIC of radiology" of the Ministry of health of Russia. 2019. 250 p. (In Russ.) Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2019. 250 с. ISBN: 978-5-85502-251-3.
19. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf.
20. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. J Community Health. 2020;45(6):1270-1282. doi:10.1007/s10900-020-00920-x.
21. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Aging Male. 2020;1-9. doi:10.1080/13685538.2020.1774748.
22. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2020;25(1):30. doi:10.1186/s40001-020-00432-3.
23. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1100-5. doi:10.1515/cclm-2020-0459.
24. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One. 2020;15(8):e0238160. doi:10.1371/journal.pone.0238160.
25. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. Med Clin (Barc). 2020;155(4):143-51. doi:10.1016/j.medcli.2020.05.017.
26. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020;76(1):122-124. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
27. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thromb Res. 2020;196:359-66. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026.
28. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620938149. doi:10.1177/1076029620938149.
29. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. JAMA. 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
30. Shlyakhto YV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. Use of Statins, Anticoagulants, Antiaggregants and Antiarrhythmic Drugs in Patients With COVID-19. The Agreed Experts' Position. Kardiologiia. 2020;60(6):4-14. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция. Кардиология. 2020;60(6):4-14. doi:10.18087/cardio.2020.6.n1180.
31. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV). Temporary guidelines of the Ministry of health of Russia, Version VIII. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации Минздрав России, Версия VIII. Версия 8 (03.09.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf.
32. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Cell Metab. 2020;32(2):176-187.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015.
33. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: *in silico* evidence on direct interaction. Arch Med Sci. 2020;16(3):490-496. doi:10.5114/aoms.2020.94655.
34. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effectiveness of Statins in Patients with Severe COVID-19. Am J Cardiol. 2020;134:153-155. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.004.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3997

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019гг

Зайцев Д. Н.[1], Василенко П. В.[1], Говорин А. В.[1], Василенко Е. А.[1], Муха Н. В.[1], Филёв А. П.[1], Брижко А. Н.[2], Петрова Н. Г.[2], Сазонова Е. А.[2]

Цель. На основании изучения протоколов вскрытия проанализировать структуру смертности населения Забайкальского края за трехлетний период в группе умерших по причине внезапной сердечной смерти (ВСС) вне медицинских организаций.
Материал и методы. Проанализированы протоколы умерших лиц без признаков насильственной смерти с распределением по группам в соответствии с возрастом, полом и причиной смерти. Для статистической обработки использовались методы описательной статистики.
Результаты. Ведущие позиции (в 58% случаев) в структуре смертности занимают различные формы ишемической болезни сердца (ИБС). Хронические формы ИБС выявлены в 21%, кардиомиопатии в 11%, декомпенсация хронической сердечной недостаточности в 7%, миокардиты — в 1% случаев. Острые формы ИБС у мужчин встречались в 68,4%, у женщин в 31,6% случаев. Среди мужчин количество таких случаев увеличивается с 31-летнего возраста до 70 лет, в дальнейшем снижаясь в группе лиц старше 70 лет. Среди женщин наблюдается рост количества случаев ВСС в группе старше 70 лет.
Хронические формы ИБС у мужчин встречаются в 46,4%, у женщин в 53,6%, в обеих группах количество случаев увеличивается с возрастом, женщин несколько больше, при этом максимальная разница наблюдается в группе старше 70 лет. Средний возраст мужчин 72,2±8,8 лет, женщин — 77,2±10,4 лет. Алкоголь в сыворотке крови выявлен в 10,2% случаев. Средний возраст умерших во всех возрастных группах лиц, в крови которых был обнаружен этиловый спирт, составил 66,2±12 лет.
В 1,89% случаев был установлен диагноз ВСС, классифицируемый в МКБ-10 кодом I46. Наибольшее количество умерших среди лиц обоего пола регистрировалось в группе 31-40 лет, составляя 36,8% среди мужчин и 13,2% среди женщин. Средний возраст умерших составил 35,8±8,4 лет. В 28,6% случаев в биологических средах умерших данной группы был обнаружен этиловый спирт.
Заключение. Острые и хронические формы ИБС вносят значительный вклад в статистику внебольничной смертности. Количество умерших по механизму ВСС мужчин больше, чем женщин и прямо пропорционально увеличению возраста, достигая максимума в группе старше 70 лет. Этиловый спирт — важный триггер ВСС — выявлен в 10,8% случаев ВСС в 2017г, в 15% — в 2018 и 2019гг.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, регистры, внегоспитальная смертность.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; [2]ГУЗ Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Чита, Россия.

Зайцев Д. Н. — ректор, ORCID: 0000-0002-5444-3398, Василенко П. В.* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7968-6417, Говорин А. В. — почетный ректор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1340-9190, Василенко Е. А. — ассистент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-1627-6752, Муха Н. В. — доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8128-636X, Филёв А. П. — профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3445-7119, Брижко А. Н. — начальник бюро, ORCID: 0000-0002-1526-5293, Петрова Н. Г. — зав. судебно-химического отделения, ORCID: 0000-0002-5436-6505, Сазонова Е. А. — зав. судебно-гистологическим отделением, ORCID: 0000-0002-1367-2370.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pavelvasilenkochita@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ — международная классификация болезней, СМЭ — судебно-медицинская экспертиза.

Рукопись получена 07.07.2020
Рецензия получена 08.08.2020
Принята к публикации 25.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Зайцев Д. Н., Василенко П. В., Говорин А. В., Василенко Е. А., Муха Н. В., Филёв А. П., Брижко А. Н., Петрова Н. Г., Сазонова Е. А. Результаты регистра внезапной сердечной смерти населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019гг. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3997. doi:10.15829/1560-4071-2020-3997

2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC)

Zaitsev D. N.[1], Vasilenko P. V.[1], Govorin A. V.[1], Vasilenko E. A.[1], Mukha N. V.[1], Filev A. P.[1], Brizhko A. N.[2], Petrova N. G.[2], Sazonova E. A.[2]

Aim. Based on the autopsy data, to analyze mortality patterns of the Zabaykalsky Krai population over a three-year period in the group of out-of-hospital sudden cardiac death (SCD).
Material and methods. The protocols of deceased persons without evidence for violent death were analyzed with distribution into groups depending on age, sex and cause of death. Descriptive statistics were used for statistical processing.
Results. The leading positions (58% of cases) in mortality patterns are occupied by various types of coronary artery disease (CAD). Chronic coronary syndromes were detected in 21%, cardiomyopathy — in 11%, decompensated heart failure — in 7%, myocarditis — in 1% of cases. Acute types of CAD were found in 68,4% in men and 31,6% in women. Among men, the number of such cases increases from 31 to 70 years of age and decreases over 70 years old. Among women, there is an increase in the SCD prevalence in the group over 70 years old.
Chronic coronary syndromes were found in 46,4% in men and 53,6% in women. In both groups the number of cases increases with age. The maximum sex differences are observed in the group over 70 years old. The mean age for men is 72,2±8,8 years, for women — 77,2±10,4 years. Blood alcohol was detected in 10,2% of cases. The mean age of the deceased in all age groups of persons with identified blood alcohol was 66,2±12 years.
In 1,89% of cases, I46 code (ICD-10) was established. The largest number of deaths among persons of both sexes was registered in the group of 31-40 years old, accounting for 36,8% among men and 13,2% among women. The mean age of the deceased was 35,8±8,4 years. In 28,6% of cases, ethyl alcohol was found in the biological media of the deceased in this group.
Conclusion. Acute and chronic types of CAD make a significant contribution to out-of-hospital mortality. The number of SCD in men is higher than in women and is directly proportional to the age increase, reaching a maximum in the group over 70

years old. Ethyl alcohol, an important trigger of SCD, was detected in 10,8% of SCD cases in 2017, and in 15% in 2018 and 2019.

Key words: sudden cardiac death, registers, out-of-hospital mortality.

Relationships and Activities: none.

[1]Chita State Medical Academy, Chita; [2]Transbaikal Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine, Chita, Russia.

Zaitsev D.N. ORCID: 0000-0002-5444-3398, Vasilenko P.V.* ORCID: 0000-0002-7968-6417, Govorin A.V. ORCID: 0000-0003-1340-9190, Vasilenko E.A. ORCID: 0000-0002-1627-6752, Mukha N.V. ORCID: 0000-0001-8128-636X, Filev A.P. ORCID: 0000-0002-3445-7119, Brizhko A.N. ORCID: 0000-0002-1526-5293, Petrova N.G. ORCID: 0000-0002-5436-6505, Sazonova E.A. ORCID: 0000-0002-1367-2370.

*Corresponding author: pavelvasilenkochita@mail.ru

Received: 07.07.2020 **Revision Received:** 08.08.2020 **Accepted:** 25.08.2020

For citation: Zaitsev D.N., Vasilenko P.V., Govorin A.V., Vasilenko E.A., Mukha N.V., Filev A.P., Brizhko A.N., Petrova N.G., Sazonova E.A. 2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3997. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3997

Внезапная смерть определяется как непредвиденное смертельное событие, которое не связано с травмой и возникает в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека или же в том случае, когда смерть наступила в отсутствие свидетелей этого события. Практически здоровыми считаются люди, у которых за 24 ч до наступления смерти было хорошее самочувствие и отсутствовали жалобы. В эту рубрику попадают умершие от заболеваний органов системы кровообращения, органов дыхания и органов пищеварения. О внезапной сердечной смерти (ВСС) речь идет в том случае, если у умершего имеется врожденное или приобретенное смертельное заболевание сердца, диагностированное при жизни, или на вскрытии выявлена патология со стороны системы кровообращения, способная быть причиной смерти, а также если в процессе аутопсии не выявлены значимые экстракардиальные заболевания и поэтому нарушение ритма сердца является наиболее объяснимой причиной смерти. В этом случае нарушения ритма часто обусловлены генетическими мутациями, которые приводят к нарушениям работы ионных каналов [1]. Это большая группа заболеваний, так называемых “каналопатий”, в числе которых синдром удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия [2]. Данные заболевания могут длительное время не проявляться клинически и дебютируют при наличии триггерных факторов, нередко впервые они проявляются сразу наступлением смерти [3]. Случаи ВСС, когда на вскрытии у умершего не выявляется каких-либо заболеваний, способных привести к смерти, определяют кодом I46.1 в МКБ-10 — “внезапная сердечная смерть, так описанная”, в рубрике которых, вероятнее всего, и скрываются вышеописанные “каналопатии”.

В настоящее время проблема ВСС остается достаточно актуальной и несмотря на многочисленные исследования в этой области сохраняется много “темных пятен”. В частности, в МКБ-10 часть представленных формулировок не имеет клинических и морфологических обоснований, что значительно затрудняет шифрование диагнозов по единому подходу, и мы не имеем достаточно полного и объективного представления о проблеме, однако в последнее время этому уделяется большое внимание и в недалеком будущем в данном направлении будут значительные изменения [4, 5]. ВСС может произойти от множества заболеваний, начиная с таких, как опухоли различной локализации, патологических состояний, сопровождающихся метаболическими нарушениями в организме, а также от различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). В США она является причиной 300-400 тыс. случаев смерти в год, тогда как в России этот показатель требует детального изучения [6]. Несмотря на большие достижения современной медицины, нередко ИБС дебютирует ВСС, что обосновывает усиление интереса к этой проблеме в последние годы [7, 8]. Следует сказать, что до 5% случаев ВСС регистрируется в стационарах, в большей части у мужчин в возрасте от 20 до 60 лет. Примерно ~30% всех смертей у мужчин приходится на ВСС вследствие заболеваний сердца и сосудов. В возрастной группе старше 70 лет ВСС встречается одинаково часто среди женщин и мужчин [9, 10].

Среди ведущих причин ВСС во многих странах лидирует коронарный атеросклероз с различными формами ИБС [11, 12]. Однако немало случаев ВСС регистрируется у молодых лиц, в т.ч. имеющих какие-либо аномалии развития сердца, особенно, ассоциированные с разной степенью дисплазии соединительной ткани [1].

По официальной статистике Росстата смертность от заболеваний системы органов кровообращения в Российской Федерации с 2017г имеет тенденцию к снижению. Так, в 2017г она составляла 584,7 на 100 тыс. населения в год, в 2018 и 2019гг эти значения составили 579,6 и 573,7. В Забайкальском крае эти показатели не имеют значительных различий в сравнении с Российской Федерацией, однако стоит отметить, что в нашем регионе наметилась противоположная тенденция. В 2017г смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла 466,8 на 100 тыс. населения в год, в 2018г — 501,6 с дальнейшим увеличением данного показателя до 512,6 в 2019г.

Понимание частоты и структуры ВСС в регионе позволит разработать в дальнейшем ряд профилактических мер в отношении ближайших родственников жертв ВСС путем выявления у них возможных субклинических предикторов внезапной смерти, таких

Таблица 1

Половой состав лиц с хроническими и острыми формами ИБС, явившимися причиной ВСС

Заболевания	2017г		2018г		2019г	
	м	ж	м	ж	м	ж
Острые формы ИБС	316		307		332	
	218 (69%)	98 (31%)	208 (67,8%)	99 (32,2%)	226 (68%)	106 (32%)
Хронические формы ИБС	120		115		111	
	57 (47,5%)	63 (52,5%)	52 (45,2%)	63 (54,8%)	56 (50,5%)	55 (49,5%)

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Половой состав лиц с острыми формами ИБС, явившимися причиной ВСС

Нозологические формы	2017г		2018г		2019г	
	м	ж	м	ж	м	ж
Стенокардия (I20)	-	-			1 (0,3%)	-
Острый инфаркт миокарда (I21)	80 (25,3%)	38 (12%)	94 (30,6%)	67 (21,9%)	97 (29,2%)	50 (15,0%)
Повторный инфаркт миокарда (I22)	20 (6,4%)	8 (2,5%)	8 (2,6%)	-	15 (4,6%)	4 (1,2%)
Другие формы ИБС (I24)	118 (37,3%)	52 (16,5%)	106 (34,5%)	32 (10,4%)	113 (34%)	52 (15,7%)
Всего	218 (69%)	98 (31%)	208 (67,8%)	99 (32,2%)	226 (68%)	106 (32%)
	316		307		332	

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

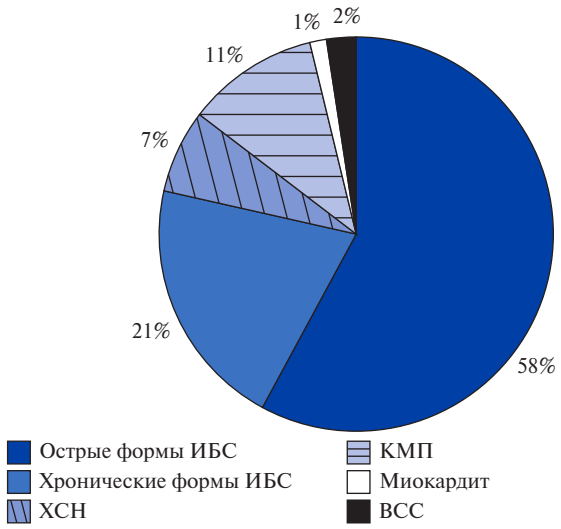


Рис. 1. Структура ВСС среди лиц г. Чита за 2017-2019гг.
Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

как атеросклероз коронарных артерий, синдром удлиненного и короткого интервала QT и ряда других. Подобные меры, возможно, позволят предотвратить новые случаи ВСС [12, 13].

Цель исследования: провести изучение частоты и структуры ВСС среди населения города Читы и Забайкальского края за трехлетний период с 2017 по 2019гг на основании протоколов вскрытия лиц, умерших вне медицинских организаций, на базе бюро судебно-медицинской экспертизы (СМЭ), с определением морфологических критериев ВСС, а также определить вклад алкогольного фактора в танатогенез внезапной смерти.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Бюро СМЭ Забайкальского края. В ретроспективном исследовании были изучены протоколы вскрытия трупов за 2017, 2018 и 2019гг [5]. Объектом для дальнейшего исследования были протоколы умерших лиц без признаков насильственной смерти. В ряде протоколов и доступных для изучения сопроводительных документов данные катамнеза были достаточно ограничены. Поэтому при анализе документации к случаям ВСС отнесены все те, которые по результатам аутопсии явились следствием заболеваний органов кровообращения. Затем все протоколы были изучены более детально и сгруппированы по возрастному, половому признакам, по непосредственной причине смерти, наличию алкоголя в крови и др. Полученные данные систематизированы в таблице формата Excel 2019. Для статистической обработки использовались методы описательной статистики. Полученные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, а также стандартного отклонения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Результаты

На протяжении исследуемого трехлетнего периода во всех филиалах бюро СМЭ зарегистрировано 7612 случаев ненасильственной смерти, из которых 4432 по Забайкальскому краю, 3180 — по городу Чите. Работа над регистром началась с 2017г, за это время были проанализированы 2211 протоколов вскрытий из числа случаев ненасильственной смерти, прошедших через

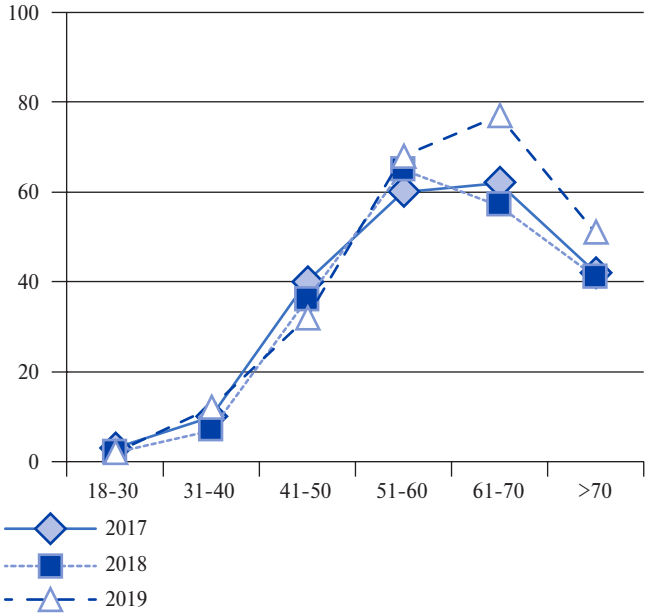


Рис. 2. Распределение острых форм ИБС у мужчин по возрастным группам.

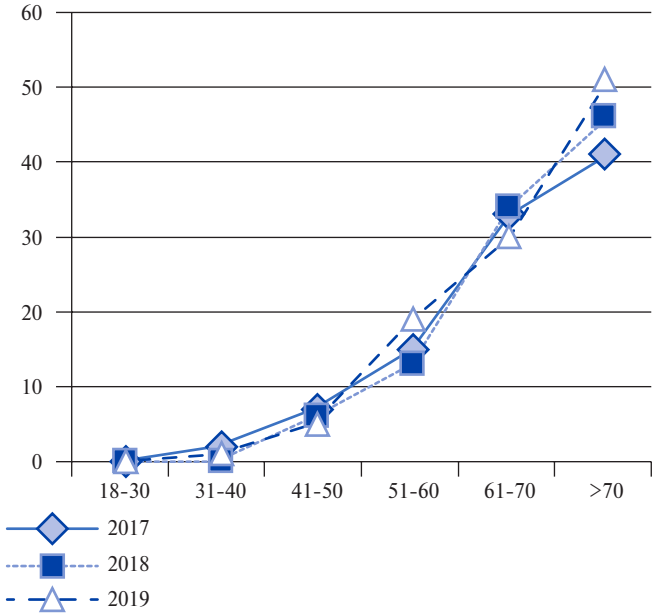


Рис. 3. Распределение острых форм ИБС у женщин по возрастным группам.

бюро СМЭ по г. Чите и соответствующих критериям ВСС. Больше половины случаев составляют острые формы ИБС, в т.ч. острый и повторный инфаркты миокарда (ИМ). Несколько реже были диагностированы хронические формы ИБС, в рубрику которых входит атеросклеротический кардиосклероз и тромбоз коронарных артерий без развития ИМ. Смерть по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности установлена в 7% случаев; различные виды кардиомиопатий, в т.ч. алкогольного генеза, стали причиной летального исхода в 11% случаев. Около 2% случаев смерти были без явных морфологических кардиальных и внекардиальных причин (так называемая внезапная сердечная смерть без морфологических изменений) (рис. 1).

При анализе документации установлено, что лидирующие позиции в структуре внезапной сердечной смертности занимают различные острые и хронические формы ИБС (табл. 1).

Среди вышеуказанных причин в группе острых форм ИБС первые позиции занимают так называемые “другие формы ИБС” (Шифр I24 по МКБ-10), которые составляют преимущественно случаи острой коронарной недостаточности, а также коронарного тромбоза без формирования ИМ. Вторую позицию по частоте занимает острый ИМ и третью — повторный ИМ (табл. 2).

Анализируя возрастное распределение острых форм ИБС, как одной из причин наступления ВСС, установлено, что среди мужчин количество таких случаев увеличивается с 31-летнего возраста до 70 лет, а затем число лиц старше 70 лет, которые умерли внезапно от острых форм ИБС, значительно снижается (рис. 2, 3). Это связано с более низкой продолжительностью жизни мужчин в Забайкальском крае по сравнению с женщинами.

В когорте исследуемых случаев среди женщин единичные случаи ВСС отмечаются также в возрастной группе от 31 до 50 лет, но при сравнении с аналогичной группой мужчин абсолютное количество таких наблюдений значительно меньше. В возрастных группах старше 51 года среди женщин наблюдается рост количества случаев ВСС, достигая своего максимума в группе старше 70 лет. Следует обратить внимание, что при сравнении с аналогичной группой мужчин их абсолютное количество также небольшое. В группе пациентов с острыми формами ИБС отмечается преобладание числа мужчин, умерших по механизму ВСС, в среднем на 36%, при этом данная закономерность прослеживается во все исследуемые годы.

Анализируя статистические данные внутри группы умерших от острых форм ИБС необходимо отметить, что количество случаев ИМ регистрировалось больше в старших возрастных группах, при этом небольшое количество умерших было зафиксировано и в группе 18-30 лет. Значительный рост числа мужчин, умерших внезапно, зарегистрирован в группе от 41 до 50 лет (33 случая), достигая своего максимума в группе 61-70 лет (96 случаев). Среди женщин 6 случаев ВСС выявлено в группе 41-50 лет. Затем наблюдается постепенное увеличение количества умерших лиц женского пола от ИМ, которое было пропорционально увеличению возраста и достигало своих максимальных значений в группе старше 70 лет (104 случая) (рис. 4).

Другие формы ИБС в значительном количестве регистрировались в группах 51-60 и 61-70 лет как среди мужчин, так и среди женщин. Однако стоит

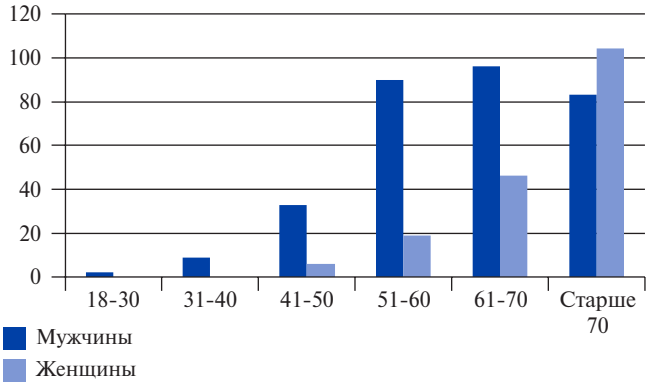


Рис. 4. Случаи острого ИМ (I21, I22-МКБ-10).

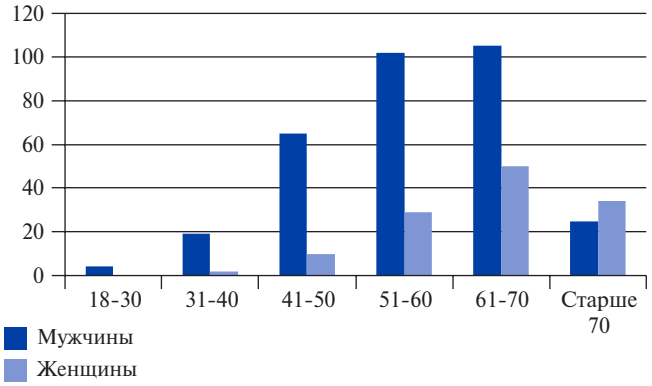


Рис. 5. Другие формы ИБС (I24).

отметить, что по половому соотношению число умерших мужчин значительно преобладало над количеством женщин во всех возрастных группах (рис. 5).

Случаи так называемой ВСС, при которых не было найдено морфологических критериев какого-то определенного заболевания, в протоколах вскрытия кодировались шифром I46.1 по МКБ-10 (“Внезапная сердечная смерть, так описанная”). Они регистрировались чаще в группах умерших молодых людей от 18 до 50 лет. Соотношение их числа к общему количеству умерших ненасильственной смертью составило 1,89%. Наибольшее количество таких случаев среди лиц обоего пола регистрировалось в группе 31-40 лет, составляя 36,8% от общего числа умерших внезапно среди мужчин и 13,2% — среди лиц женского пола. Средний возраст умерших, зарегистрированных по данному коду МКБ, составил 35,8±8,4 лет, при этом средний возраст мужчин был 36±9,5 лет, женщин — 35,7±5 лет (рис. 6).

Наличие в биологических средах этилового спирта регистрируется практически у каждого третьего умершего — в 28,6% от общего количества диагностированных случаев ВСС в данной возрастной группе, причем исключительно у мужчин. Средний возраст мужчин, в крови которых обнаружен этиловый спирт, составил 38,3±10,8 лет, что несколько больше среднего возраста этой группы в целом. Это указывает на то, что алкоголь может являться мощным триггером внезапной аритмической смерти, в т.ч. в когорте лиц трудоспособного возраста.

При анализе числа умерших по механизму ВСС (I46.1) в целом по Забайкальскому краю за трехлетний (2017-2019гг) период зарегистрировано 914 случаев, что практически в 23 раза превышает аналогичный показатель по городу Чите (40 случаев за 3 года). Такая значительная разница, вероятнее всего, может быть обусловлена недостаточным качеством проведения аутопсии в патологоанатомических отделениях, расположенных в районах края, недоступностью современных методов исследования с целью достоверного установления причины смерти.

Сравнительно-количественный анализ хронических форм ИБС показал отсутствие значительной разницы

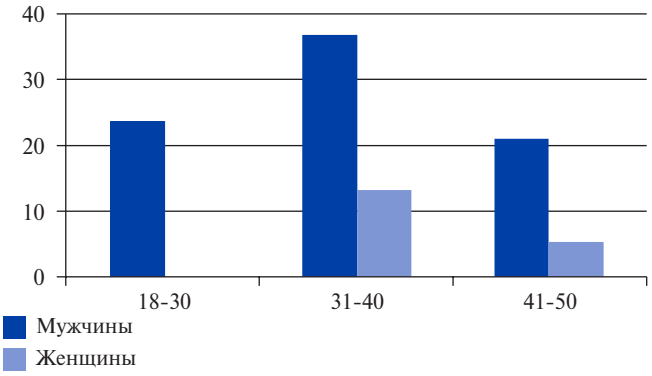


Рис. 6. Случаи ВСС (МКБ-10 — I46).

в частоте их выявления у мужчин и женщин во все исследуемые периоды (2017-2019гг) (табл. 3).

При анализе случаев смерти от хронических форм ИБС установлено, что в группе лиц как мужского, так и женского пола количество умерших увеличивается с возрастом, однако очевидно и то, что женщин в общем их числе несколько больше, чем мужчин, а наибольшая разница наблюдается в группе старше 70 лет. Средний возраст мужчин, умерших от хронических форм ИБС, составил 72,2±8,8 лет, у женщин — 77,2±10,4 лет. Этиловый спирт в биологических жидкостях у этой группы умерших был выявлен в 10,2% случаев от общего числа хронических форм ИБС (1,71% от всех случаев ненасильственных смертей). Средний возраст умерших во всех возрастных группах, в крови которых был обнаружен этиловый спирт, составил 66,2±12 лет.

При сравнении различных форм ИБС, явившихся причиной внезапной смерти, за трехлетний период можно отметить количественное преобладание острых форм ИБС над хроническими. В группе острых форм количество мужчин более, чем в 2 раза превышает число женщин, тогда как в группе хронических форм это соотношение практически одинаково, с небольшим преобладанием числа женщин. Средний возраст умерших в группе острых форм ИБС составил 63,8±13,1 года, хронических — 75,1±13,8

Таблица 3

Половой и возрастной состав умерших с хроническими формами ИБС (I25), явившимися причиной ВСС по г. Чита

	18-30		31-40		41-50		51-60		61-70		Старше 70		Всего
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м
2017					1 (0,83%)	1 (0,83%)	6 (5%)	5 (4,17%)	16 (13,35%)	14 (11,67%)	34 (28,33%)	43 (35,83%)	57 (47,5%)
2018					1 (0,87%)	1 (0,87%)	4 (3,48%)	4 (3,48 %)	14 (12,17%)	12 (10,44%)	33 (28,70%)	45 (39,13%)	52 (45,22%)
2019			1 (0,9%)		1 (0,9%)	1 (0,9%)	10 (9%)	3 (2,9%)	21 (18,94%)	11 (9,94%)	22 (19,94%)	39 (36,58%)	56 (50,45%)
Итог			1 (0,29%)		3 (0,89%)	3 (0,89%)	20 (5,89%)	12 (3,49%)	51 (14,76%)	37 (10,72%)	89 (25,73%)	127 (37,34%)	165 (47,69%)

года. Среди острых форм средний возраст умерших мужчин составил 60,6±12,2 года, женщин — 70,7±11,9 лет. В 20,4% случаев от общего числа острых форм ИБС в крови умерших по механизму ВСС обнаружен этиловый спирт, преимущественно у лиц мужского пола. Так, мужчин с содержанием этилового спирта в крови в этой группе оказалось 80,5%, женщин — 19,5%. Средний возраст мужчин составил 56,2±13,1 лет, женщин — 63,2±11,4 года.

Наибольшее количество случаев ВСС, при которых в биологических средах умерших лиц был обнаружен этиловый спирт, зарегистрировано в когорте мужчин, при этом самая большая доля мужчин — в группе ВСС без каких-либо морфологических признаков, самая меньшая — в группе хронических форм ИБС. Среди женщин наиболее часто этиловый спирт в крови выявляется в группах острых форм ИБС и ВСС, а самое наименьшее количество — в группе хронических форм ИБС, так же, как и среди мужчин.

В анализируемых протоколах вскрытия в 87 случаях (3,93%) в судебно-медицинском заключении причиной смерти указана гипертоническая болезнь (код МКБ-10 — I11, I13). В 45 (51,7%) случаях — это женщины, в 42 (48,3%) — мужчины. У 9,5% мужчин и 2,2% женщин данной когорты в биологических жидкостях выявлен этиловый спирт.

В 23 случаях судебно-медицинских вскрытий причиной внезапной смерти указан миокардит, что составило 1,04% от общего числа лиц, умерших ненасильственной смертью.

Диагноз “Кардиомиопатия” установлен в 181 случаев, что составило 8,18% от общего числа умерших ненасильственной смертью. В 131 случае — это мужчины (72,37%), в 50 случаях — женщины (27,63%). У 67 (51,14%) мужчин и 24 (48%) женщин с данным диагнозом в крови обнаружен этиловый спирт. Необходимо отметить, что в данных протоколах вскрытия подавляющее большинство заключений содержит диагноз алкогольной кардиомиопатии (шифр I42.6 по МКБ-10), что составляет 82,88% от общего числа выявленных случаев кардиомиопатий. В 14% случаев причиной смерти стала дилатационная кардиомиопатия (I42.0), по 1,56% случаев пришлось на обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (I42.1) и кардиомиопатию неуточненную (I42.9).

В целом как у мужчин, так и женщин, умерших от всех заболеваний, содержание этилового спирта в крови колеблется от 0,7-1,2‰ во всех возрастных группах. Относительно низкое содержание этилового спирта, имеющее, тем не менее, большое значение в танатогенезе ВСС, может объясняться его низким качеством и мощным аритмогенным эффектом продуктов метаболизма суррогатных спиртов на кардиомиоциты внезапно умерших лиц [11, 12].

Обсуждение

В настоящее время в Российской Федерации, несмотря на актуальность проблемы ВСС, отмечается недостаточное количество масштабных эпидемиологических исследований. Одними из наиболее показательных являются данные ретроспективного исследования причин и частоты встречаемости внегоспитальной ВСС с 2005 по 2009гг на основании заключений второго танатологического отделения Бюро СМЭ г. Москвы. Согласно данному исследованию, распространенность ВСС во всех возрастных группах составила 49,1%. Это соотносится с полученными данными в нашем исследовании — 41,8%. В другом исследовании ГЕРМИНА, проведенном в пяти крупных районах Брянской области и г. Брянска среди популяции трудоспособного возраста (25-64 лет), в 2% случаев была зарегистрирована ВСС без морфологических признаков какой-либо органической патологии (код I46.1 по МКБ-10), явившейся непосредственной причиной смерти, что соотносится с полученными нами данными — 1,9%. Следует отметить, что распространенность ВСС среди трудоспособного населения Забайкальского края в исследуемые годы составила 29,6 на 100 тыс. населения в год (24,8 — в исследовании ГЕРМИНА).

В нашем исследовании были проанализированы протоколы вскрытия лиц, умерших ненасильственной смертью за период с 2017 по 2019гг. В результате проведенного анализа установлено, что наиболее частыми причинами внезапной смерти являются различные формы ИБС, такие как ИМ, острая коронарная недостаточность, атеросклеротический кардиосклероз. Среди проанализированных протоколов выявлены случаи ВСС без морфологической основы, кодируемые в МКБ-10 под шифром I46.1. Такие случаи регистрируются в основном в когорте

умерших достаточно молодого возраста обоего пола, чаще всего в группе от 18 до 40 лет. Основным механизмом ВСС в таких случаях, как правило, являются фатальные аритмии, в основе которых лежат различные "каналопатии", представляющие большой интерес для дальнейшего исследования [5]. Одним из факторов, провоцирующих внезапную смерть в таких случаях, может служить прием алкоголя, что подтверждается достаточно частым обнаружением этилового спирта в биологических средах (у каждого третьего умершего). Анализируя число умерших внезапно мужчин, причиной смерти которых послужили острые формы ИБС, установлено, что их максимальное количество регистрируется в группе от 51 до 70 лет, при этом среди лиц в возрасте 70+ наблюдается тенденция к снижению случаев ВСС. Это объясняется меньшей продолжительностью жизни мужчин, которые реже, чем женщины доживают до такого возраста. У женщин же постепенный рост этих случаев наблюдается пропорционально увеличению возраста и достигает своего пика в группе старше 70 лет. Смертность от хронических форм ИБС у мужчин и женщин также увеличивается с возрастом, однако у мужчин во всех возрастных группах данный абсолютный показатель несколько больше, чем у женщин, и лишь в группе старше 70 лет количество умерших внезапной смертью женщин несколько превышает число мужчин. Острых форм ИБС как причины ВСС среди проанализированных медицинских документов практически в 3 раза больше, чем хронических. Среди острых форм значительно преобладают мужчины, среди хронических — тенденция к возрастанию количества женщин.

Учитывая тот факт, что в лидирующих позициях среди причин внезапной смертности выступают различные острые и хронические формы ИБС, необходимо более тщательно проводить санитарно-просветительскую работу с целью уменьшения распространенности факторов риска развития ИБС, таких как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, избыточная масса тела, гиподинамия и другие. Вместе с тем, учитывая немаловажную роль алкогольного фактора в потенцировании механизмов внезапной смерти аритмического генеза, при составлении профилактических антиалкогольных программ необходимо более пристально обращать внимание как на количество употребляемого алкоголя, так и на его качественные характеристики.

Заключение

Создание Регистра ВСС на территории Забайкальского края позволяет оценить ее распространенность среди жителей региона, составить представление о гендерных и возрастных особенностях, определить наиболее частые причины ВСС и ее провоцирующие факторы, а также на основании полученных данных разработать популяционную профилактическую стратегию.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shilova MA, Mamedov MN. Sudden cardiac death in young people: risk factors, causes, morphological equivalents. Cardiology. 2015;7:78-83. (In Russ.) Шилова М. А., Мамедов М. Н. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. Кардиология. 2015;7:78-83. doi:10.18565/cardio.2015.7.78-83.
2. Kachnov VA, Tyrenko VV, Kolyubaeva SN, et al. Acquired long QT syndrome: causes and prevention options for reducing sudden cardiac death. Russian Medical Review. 2019;10-1:18-22. (In Russ.) Качнов В. А., Тыренко В. В., Колюбаева С. Н. и др. Синдром приобретенного удлиненного интервала QT: причины возникновения и возможности профилактики для снижения уровня внезапной сердечной смерти. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;10-1:18-22.
3. Kolyubaeva SN. Genetic basis of cardiac death. News of the Russian military medical Academy. 2017;2:15-22. (In Russ.) Колюбаева С. Н. Генетические основы сердечной смерти. Известия Российской военно-медицинской академии. 2017;2:15-22.
4. Barbarash OL, Boytsov SA, Vajsman DSh, et al. Problems of estimating mortality rates from individual causes. Complex issues of cardiovascular diseases. 2018;9:63-6. (In Russ.) Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вайсман Д. Ш. и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;9:63-6. doi:10.18087/cardio.2018.9.10178.
5. Zaytsev DN, Vasilenko PV, Govorin AV. Sudden cardiac death: epidemiology, etiology, prevention. Zabaykalsky medical Bulletin. 2018;2:83-90. (In Russ.) Зайцев Д. Н., Василенко П. В., Говорин А. В. Внезапная сердечная смерть: эпидемиология этиология, профилактика. Забайкальский медицинский вестник. 2018;2:83-90.
6. Gervald VYa, Nasonov TG, Lepilov AV, et al. Sudden cardiac death. State of the problem. Modern problems of science and education. 2018;6:70. (In Russ.) Гервальд В. Я., Насонов Т. Г., Лепилов А. В. и др. Внезапная сердечная смерть. Состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2018;6:70.
7. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. Subclinical predictors of sudden cardiac death, acute coronary syndrome, and coronary heart disease. Russian Heart Journal. 2015;3:131-8. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Субклинические предикторы внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;3:131-8.
8. Zaytsev DN, Govorin AV, Shangina AM, et al. First results of the registry of patients with acute coronary syndrome in the TRANS-Baikal territory. Zabaykalsky medical Bulletin. 2020;1:27-32. (In Russ.) Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Шангина А. М. и др. Первые результаты регистра больных острым коронарным синдромом в Забайкальском крае. Забайкальский медицинский вестник. 2020;1:27-32.
9. Silvia DV, Benati D, Monti M, et al. Diagnosis of sudden cardiac death due to early myocardial ischemia: an ultrastructural and immunohistochemical study. European Journal of Histochemistry. 2018;62:117-25. doi:10.4081/ejh.2018.2866.
10. Bagnall R, Weintraub R, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. N. Engl. J. Med. 2016;374:2441-52. doi:10.1056/NEJMoa1510687.
11. Shvalev VN, Rogoza AN, Sergienko VB, et al. Morphofunctional diagnostics of age-related neurodystrophic changes in the body that precede sudden cardiac death. Morphological Newsletter. 2016;67:42-51. (In Russ.) Швалев В. Н., Рогоза А. Н., Сергиенко В. Б. и др. Морфофункциональная диагностика возрастных нейродистрофических изменений организма, предшествующих внезапной сердечной смерти. Морфологические ведомости. 2016;67:42-51. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.42-51.
12. Stepanov DA, Lojko DI, Abramov MA, et al. Mechanisms of sudden cardiac death. Russian biomedical research. 2018;2:3-14. (In Russ.) Степанов Д. А., Лойко Д. И., Абрамов М. А. и др. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти. Российские биомедицинские исследования. 2018;2:3-14.
13. Kachnov VA, Tyrenko VV, Kolyubaeva SN, et al. Genetic typing in ion channel diseases in the prevention of sudden cardiac death. Bulletin of Pirogov national medical and surgical center. 2018;1:147-54. (In Russ.) Качнов В. А., Тыренко В. В., Колюбаева С. Н. и др. Генетическое типирование при болезнях ионных каналов в профилактике внезапной сердечной смерти. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2018;1:147-54.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4178

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

Скотников А. С.[1,2], Алгиян Е. А.[2], Сизова Ж. М.[1]

Настоящая статья посвящена проблеме этиологии и патогенеза неклапанной формы фибрилляции предсердий у коморбидных, в т.ч. пожилых, больных с такими часто встречающимися заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек. Авторы обсуждают механизмы взаимосвязи и взаимоотягощения фибрилляции предсердий и данных нозологий, а также указывают на необходимость комплексной защиты подобных пациентов (профилактика кардиоэмболического инсульта и прочих системных эмболических событий, снижение коронарного риска, улучшение прогноза, замедление прогрессирования почечной дисфункции, повышение приверженности к терапии и т.д.) посредством назначения адекватной антитромботической терапии, не теряющей эффективности и/или безопасности в условиях обилия болезней и вынужденной полипрагмазии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, пожилой возраст, не витамин К-зависимые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. PP-XAR-RU-0621-1.

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; [2]АНО НИЦ коморбидной патологии “Рациональная медицина”, Москва, Россия.

Скотников А. С.* — к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4294-5814, Алгиян Е. А. — зав. терапевтическим отделением ГКБ № 81 (имени Вересаева) г. Москвы, ORCID: 0000-0003-3288-5168, Сизова Ж. М. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1242-7074.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
skotnikov.as@mail.ru

β-АБ — бета-адреноблокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АТФ — аденозинтрифосфат, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — не витамин К-зависимые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.10.2020
Рецензия получена 05.11.2020
Принята к публикации 11.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Скотников А. С., Алгиян Е. А., Сизова Ж. М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4178. doi:10.15829/1560-4071-2020-4178

A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice

Skotnikov A. S.[1,2], Algiyan E. A.[2], Sizova Zh. M.[1]

This article focuses on the etiology and pathogenesis of nonvalvular atrial fibrillation in patients with comorbidities such as coronary artery disease, heart failure, type 2 diabetes, and chronic kidney disease. The authors discuss the interconnection of atrial fibrillation and these diseases, and also note the need for protection of such patients (prevention of cardioembolic stroke and other systemic embolism, reduction of coronary risk, improvement of prognosis, slowing the progression of renal dysfunction, increasing medical adherence, etc.) by adequate antithrombotic therapy that does not lose effectiveness and/or safety in presence of multiple diseases and polypharmacy.

Key words: atrial fibrillation, comorbidity, old age, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0621-1).

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [2]Scientific-Research Center of Comorbid Pathology “Rational Medicine”, Moscow, Russia.

Skotnikov A. S.* ORCID: 0000-0003-4294-5814, Algiyan E. A. ORCID: 0000-0003-3288-5168, Sizova Zh. M. ORCID: 0000-0002-1242-7074.

*Corresponding author:
skotnikov.as@mail.ru

Received: 26.10.2020 **Revision Received:** 05.11.2020 **Accepted:** 11.11.2020

For citation: Skotnikov A. S., Algiyan E. A., Sizova Zh. M. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4178. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4178

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным и хорошо изученным нарушением сердечного ритма, на частоту возникновения которого способны влиять возраст, пол, хронические интоксикации, физические нагрузки, оперативные вмешательства, а также кардиальная и экстракардиальная патология, исходно имеющаяся у больного. Благодаря совместной научно-исследовательской

и лечебной работе большого количества учёных и клиницистов на страницах ряда рекомендательных документов детально и доказательно освещены подходы к антиаритмической терапии, основанной на причинах возникновения и типе ФП, наличии структурной патологии сердца, концепциях контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений, а также на прочих параметрах пациента [1-3].

В отношении антитромботической терапии также выработан подход, который несколько последних лет гласит, что "вне зависимости от типа и продолжительности ФП, всем пациентам с факторами риска инсульта на неопределённо долгий срок должны быть назначены антикоагулянты" [4]. При неклапанной форме ФП или при клапанной ФП, ассоциированной с лёгкой степенью митрального стеноза, следует отдать предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам или, как их еще называют, не-витамин-К-зависимым оральным антикоагулянтам (ПОАК), а при ФП, обусловленной умеренным и тяжёлым митральным стенозом, а также при наличии имплантированных механических клапанов сердца, — антагонисту витамина К.

Ниши для назначения ПОАК с каждым годом становятся всё шире, так, с 2018г у пациентов с ФП, которым имплантирован биологический протез или выполнена реконструктивная операция на митральном клапане, использование ПОАК может быть допустимо, хотя данные о применении последних у этих категорий больных ограничены [5].

С другой стороны, ФП — это одно из заболеваний, информация о котором далеко не всегда однозначна, а механизмы развития которого у разных когорт пациентов зачастую обсуждаются в литературе с пометкой "патогенез не ясен до конца и требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях". Кроме того, если проанализировать реальную клиническую и амбулаторную практику, то окажется, что практически каждый, особенно, возрастной пациент, страдающий ФП, имеет сопутствующую патологию.

В дополнение к кардиологическим заболеваниям, выявленным в регистре РЕКВАЗА [6], включающем 1 тыс. кардиологических пациентов, в реальной клинической практике на этого же пациента дополнительно приходится ещё 3-4 экстракардиальных заболевания, влияющих на суммарный балл шкал CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED. Следовательно, пациенты с ФП нуждаются не только в обоснованном назначении антиаритмика и антикоагулянта, но и в аргументированном выборе ряда других медикаментов с учётом наличия у них большого количества аритмогенных факторов, электрической нестабильности сердца, а потому и высокой аритмической готовности.

Представляется интересным выявить, структурировать и обобщить имеющиеся данные об эпидемиологии и механизмах ФП на фоне отдельных коморбидных состояний. Таким образом, задачей настоящей статьи является рационализация фармакотерапии и конкретизация подходов к комплексному ведению коморбидных больных ФП.

В определении перечня сопутствующих состояний, тесно ассоциированных с ФП, для обзора в настоящей статье мы руководствовались собственными наблюдениями, подкрепляя их данными регистра ADVANCENT^{SM} [7, 8]. В этом регистре в ходе многофакторного анализа 25268 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%, среди прочего, изучалась взаимосвязь распространённости ФП с рядом клинических параметров. Как следует из данного регистра, повышение распространённости ФП ассоциировано с кардиомиопатией вследствие поражения клапанного аппарата сердца, при этом из неклапанных причин ФП прямая связь прослеживается с классом ХСН, артериальной гипертензией (АГ) и возрастом пациента. Пол больного, а также наличие ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) 2 типа (СД 2) и гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) достоверно не увеличивали частоту ФП.

Не менее отчётливо видно, что назначение гиполипидемической терапии (ингибиторов ГМГ-КоА (редуктазы), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-адреноблокаторов (β-АБ) способно уменьшать распространённость ФП. Адаптируя эти данные под реалии амбулаторной практики, можно говорить о том, что отсутствие назначения/низкая приверженность к терапии/неадекватный режим дозирования/недостаточно частое назначение возрастным "сосудистым" пациентам статинов, иАПФ, сартанов и β-АБ при АГ, дислипидемии и ХСН может повышать у них вероятность развития ФП.

Именно о влиянии АГ, ХСН, СД 2, ИБС, острого коронарного синдрома (ОКС) и постинфарктного кардиосклероза, а также зачастую сопровождающих их ожирения и хронической болезни почек (ХБП) на патогенез ФП и пойдёт речь далее.

ФП у больных ХСН

ФП может являться одновременно причиной и следствием ХСН. Так, у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, частота ФП, зарегистрированной на электрокардиограмме при поступлении, составляет 21% среди больных с сохранной и 17% пациентов с низкой ФВ [9]. У 2/3 больных с ХСН и сохранной ФВ в конечном итоге разовьётся ФП [10].

К механизмам развития ФП у больных ХСН относят 1) увеличение объёма предсердия (в силу механического растяжения или нарушения проводимости); 2) фиброз и ремоделирование предсердия (по причине наличия рубцовых изменений миокарда, дли-

тельной рефрактерности предсердий или длительного времени восстановления синусового узла); 3) воспаление и оксидативный стресс (фиброз, перегрузка клетки кальцием, усиление триггерной активности, предсердная тахикардия); 4) изменения в трансмембранных ионных токах (задержка деполяризации, предсердная тахикардия); 5) нейрогормональные изменения (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация симпатической нервной системы) [11].

Учитывая частое сочетание ХСН и ФП, ключевую роль ремоделирования сердца в патогенезе ФП, такие пациенты имеют более высокий риск смерти, обусловленный отсутствием фазы систолы предсердий с усугублением гемодинамических нарушений, а также усугублением диастолической дисфункции.

ФП у больных АГ

При многообразии причин для развития неклапанной формы ФП в последнее время в медицинской литературе всё чаще встречается термин “гипертоническая аритмия”, и это неспроста. Согласно эпидемиологическим данным, АГ с поражением органов-мишеней, в частности сердца, является не менее частой причиной развития ФП.

Так, при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ на каждые 40 г/м^2 частота встречаемости ФП повышается в 1,45 раза, а наличие ГМЛЖ при некомпенсированной АГ увеличивает риск ФП в 3-4 раза. При этом прогрессирование поражения миокарда ухудшает ситуацию по нарушениям ритма, а именно: каждые дополнительные 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению риска ФП на 28%. Декомпенсация АГ не менее пагубно отражается на ФП, увеличивая риск её возникновения в 2,15 раза у пациентов с дилатацией левого предсердия (ЛП). Развивающаяся при этом диастолическая дисфункция увеличивает риск ФП в 1,9 раза [12].

Механизм формирования аритмии (в т.ч. ФП) при АГ объединяет ряд патогенетических последовательностей со стороны как желудочков сердца, так и предсердий.

С одной стороны, длительное повышение артериального давления неминуемо приводит к ГМЛЖ и замедлению его релаксации, а гипертрофированные кардиомиоциты — это мощный фактор электрической гетерогенности миокарда, приводящей к желудочковым эктопиям.

С другой стороны, в связи с ГМЛЖ внутри него существенно повышается давление, что распространяется затем и на ЛП, которое увеличивается в размерах, способствуя появлению разнообразных суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Важно отметить, что в миокарде предсердий кардиомиоциты не могут гипертрофироваться, они дистрофируются, и в результате в предсердиях возникает воспаление (модификатор) и фиброз (доминирующий фактор), что лежит в основе гетерогенности проведения электрического импульса.

Некомпенсированные и далеко зашедшие случаи АГ с развитием концентрической (более тяжелой и неблагоприятной) ГМЛЖ включают дополнительные механизмы развития ФП, связанные с осложнениями АГ (застойная ХСН, диастолическая дисфункция ЛЖ и т.д.). Среди них: фиброз миокарда, снижение коронарного резерва, снижение систолической и диастолической функции, активация симпатической нервной системы и нейрогуморальных систем, повышение норадреналина и ангиотензина II, вазоконстрикция, активация гипертрофии и пролиферации, повышение уровня альдостерона, задержка жидкости и коллагенообразование.

В очередной раз следует обратить внимание на важность комплексного лечения коморбидного пациента. Доказано, что достижение целевых цифр артериального давления у больных АГ и ФП способствует уменьшению риска возникновения ФП: при дилатации ЛП в 1,8 раза; при ГМЛЖ в 1,2 раза; при диастолической дисфункции в 1,6 раза [13].

ФП у больных ИБС

Классической причиной ФП является ИБС. Коронарный атеросклероз (по данным коронарной ангиографии), прогрессируя с возрастом, присутствует у 18-46% больных ФП. Так, частота ФП у больных ОКС без подъёма сегмента ST составляет 6,4%, а у больных ОКС с подъёмом ST — 8%, при этом наиболее неблагоприятной в отношении развития ФП (15%) группой пациентов являются больные ОКС с подъёмом ST с невыполненной тромболитической терапией.

Механизмы, приводящие к появлению ФП при ИБС, несомненно, ассоциированы с тяжестью коронарного атеросклероза, приводящего к ишемии миокарда и последующей перегрузке миокарда кальцием. С точки зрения раннего назначения адекватной антиишемической терапии (β-АБ, органические нитраты, нитратоподобные препараты, кардиопротекторы) важно не забывать, что тканевая возбудимость миокарда присутствует уже на самых начальных стадиях его ишемии.

В результате возникающего острого голодания кардиомиоцитов активируются каналы калия, чувствительные к аденозинтрифосфату (АТФ), что приводит к ацидозу и гипоксии клеток сердца, а также к увеличению концентрации внеклеточных ионов калия. Гиперкалиемия и развивающаяся при этом деполяризация потенциала покоя мембран кардиомиоцитов приводят к снижению скорости проводимости и возбудимости тканей, а сокращение длительности потенциала действия способствует распространению возбуждения по миокарду, в т.ч. за пределы ишемических клеток.

Результат — макроциркуляция электрических импульсов, аномальный автоматизм сердечной мышцы и волны "re-entry", которые встречаются в 95% случаев заживления тканей миокарда после инфаркта.

Дополнительным механизмом формирования ФП при ИБС является патогенетический путь развития ФП при АГ и ХСН: ишемия, некроз и фиброз, и ремоделирование миокарда ЛЖ с последующим ухудшением коронарной перфузии и ремоделированием ЛП, усугубляющимся на фоне высокого уровня С-реактивного белка, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса.

ФП у больных ожирением и/или СД 2

Одним из наиболее значимых патогенетических паттернов при ожирении является нейрогуморальный. Пациенты, имеющие длительный стаж ожирения, характеризуются гиперсимпатикотонией и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит, с одной стороны, к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, с другой — к увеличению объема циркулирующей крови по общеизвестным механизмам. Следствием нейрогуморальных нарушений является формирование АГ, увеличение пред- и постнагрузки на миокард.

Дополнительное влияние оказывают анатомо-конституциональные особенности больных с выраженным ожирением, для которых характерно отложение жира в перикардиальной области, приводящее к нарушению диастолы обоих желудочков, высокое стояние диафрагмы за счет гипертрофии абдоминальной жировой ткани, а также ожирение грудной клетки, приводящее к ограничению экскурсии грудной клетки и увеличению внутригрудного давления. Кроме того, мощнейшим фактором нагрузки на миокард ЛЖ является разветвленная и увеличенная сеть периферических артерий, кровоснабжающих жировые отложения.

Существенное значение в патологии миокарда при ожирении придается альдостерону, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических процессов. Во-первых — это один из механизмов атерогенеза — за счет развития дисфункции эндотелия, снижения биодоступности оксида азота, системного воспаления, гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена) [14]. Во-вторых — механизм прогрессирующего фиброза миокарда (снижение плазменного уровня N-концевого пептида коллагена III типа, активации профибротического цитокина TGF-beta) и формирования ригидной стенки ЛЖ.

Таким образом, сердце у больного ожирением находится в крайне невыгодных гемодинамических условиях, т.к. перекачивает большой объем крови через увеличенную и "спазмированную" артериальную периферию, на фоне легочной гипертензии и нарушения диастолической функции ЛЖ. Следствием такой ситуации является быстрое ремоделирование сердца, причем особенностью при ожирении является почти обязательное ремоделирование его правых камер. Типичная эхокардиографическая картина при ожирении — это сочетание гипертрофированного ЛЖ с дилатацией обоих предсердий и правого желудочка, а также венозной легочной гипертензией.

Ожирение является одним из ключевых факторов развития СД, при котором ФП встречается вдвое чаще, чем у лиц без СД, и в три раза чаще, если больной в дополнение к СД страдает АГ. Таким образом, СД — это независимый фактор развития ФП, риск которой возрастает по мере увеличения декомпенсации показателей углеводного обмена. В связи с вышесказанным, ФП встречается у 4% больных СД, наблюдаемых в поликлинических условиях, и у 15% госпитализированных больных [15].

Как сказано ранее, к аритмогенным механизмам у пациентов с ожирением и СД 2 типа относятся: высокое стояние диафрагмы, повышение давления в грудной клетке, повышение давления в малом круге кровообращения и дилатация правых камер сердца, а также избыточное депонирование жира в предсердной перегородке и в ушках предсердий (в норме жировой ткани там практически нет, а увеличение объема жировой ткани сопряжено с повышением риска развития ФП на 40%).

Развитию ФП значимо способствует уменьшение синтеза и секреции в коронарный кровоток адипонектина и адреномедуллина, приводящий к недостаточной кардиопротекции, вазодилатации, а также снижению противовоспалительного и антиатерогенного эффекта на фоне повышенной экспрессии резистина, увеличения содержания эндотелина-1, уменьшения инсулиночувствительности и нарастания провоспалительного эффекта и эндотелиальной дисфункции.

Непосредственный аритмогенный эффект на ткань предсердий оказывает повышенная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и хемокинов (моноцитарный хемотаксический протеин-1), способствующих усугублению коронарного атеросклероза и нестабильности бляшки.

Развивающееся асептическое воспаление сопровождается липотоксичностью, гиперкоагуляцией, апоптозом миокардиоцитов, митохондриальной недостаточностью и изменением активности внутренней автономной нервной системы сердца, что повышает предрасположенность к нарушениям ритма.

Кроме механизмов структурного ремоделирования сердца и запуска патогенетического варианта развития ФП, однотипного с ХСН, ИБС и АГ, при ожирении и СД 2 существует и дополнительный элек-

трофизиологический механизм ремоделирования сердца, который очень плотно связан с ионами кальция (Са++).

Цепочка такова, что в результате нарушения фосфоинозитолового обмена мембраны сарколеммы последовательно возникают нарушение внутриклеточного обмена кальция Са, изменение Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, снижение активности Na/K-АТФ-азы сарколеммы, дисбаланс между Na/K-АТФ-азой, Na/Ca- и Na/H-обменами и снижение способности митохондрий аккумулировать ионы Са. Колебания уровня Са и Na на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии провоцируют "оглушение" миокарда и снижение его сократительных возможностей.

Таким образом, на фоне СД у пациентов с предпосылками для развития ФП в выигрышном свете предстают верапамил (при этом несколько уменьшая эффективность метформина, назначенного для коррекции углеводных нарушений), а также иАПФ (лизиноприл, периндоприл) и БРА, сартанов (телмисартан, олмесартан), которые в качестве "upstream" (заградительной, препятствующей) терапии должны назначаться при СД как можно раньше — задолго до возникновения электрофизиологических нарушений.

ФП у больных ХБП

ХБП является мощнейшим триггером для развития ФП, которая встречается у 18% пациентов с патологией почек, в т.ч. у 25% пациентов в возрасте старше 70 лет. Вероятность развития пароксизма ФП значимо (на 32% и 57%, соответственно) увеличивается при III (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл/мин/1,73 м^2) и IV-V (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) стадиях ХБП, а также во время сеанса гемодиализа [16].

Учитывая, что ХБП присуще системное воздействие на организм, причинами для повышения прироста пароксизмов ФП у больных ХБП, с одной стороны, служат прогрессирующее снижение СКФ, ухудшение фильтрационной функции почек, которое может наблюдаться и при нормальных показателях СКФ под воздействием ряда медикаментов (например, антагонистов витамина К), электролитные нарушения, микроальбуминурия, повышение С-реактивного белка (увеличение риска ФП в 3,8 раза), а также повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (повышение риска ФП в 2,65 раза). С другой стороны, существуют общие механизмы фиброгенеза в почечной ткани и в миокарде ЛП, а потому ХБП всегда связана со вторичным ремоделированием сердечно-сосудистой системы с изменением геометрических и функциональных характеристик, а также АГ, метаболическими расстройствами и анемией.

Зная механизмы проаритмического действия ХБП, становится ясной профилактическая роль иАПФ (рамиприл, фозиноприл) и БРА (телмисартан, валсартан, ирбесартан), которые, являясь мощными нефропротекторами, при длительной терапии могут снижать частоту возникновения ФП как при начальных проявлениях ХБП, так и при её терминальной стадии [17].

Антикоагулянтная терапия при ФП в условиях коморбидности

Учитывая широкую распространённость явлений-сателлитов коморбидности (старение населения, "хрупкость" пациентов, низкая приверженность к лечению, полипрагмазия, бесконтрольный приём медикаментов, медицинская неосведомлённость населения и т.д.), тактика выбора антикоагулянта для длительного приёма больным ФП с сочетанной патологией должна быть направлена в сторону современного, универсального препарата с высокими показателями эффективности и безопасности, с минимальным количеством межлекарственных взаимодействий, а также с предсказуемым и управляемым действием, который удобно назначать даже самым неопытным врачам и принимать даже самым некоммуникабельным пациентам.

Из всех современных пероральных антикоагулянтов, которые уже имеются на рынке Российской Федерации (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), следует особенно отметить селективный ингибитор фактора свёртывания крови Ха — ривароксабан (Ксарелто®). В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET-AF ривароксабан зарекомендовал себя в качестве перорального антикоагулянта при ФП с благоприятным профилем эффективности и безопасности в условиях коморбидности и полипрагмазии в различных клинических ситуациях, в т.ч. у лиц пожилого возраста и у пациентов, страдающих АГ, ИБС, ХСН, СД 2, перенесших транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, а также имеющих высокие коронарные риски как при сохранной функции почек, так и на фоне снижения СКФ [18].

Снижение почечной функции у коморбидных больных зачастую обусловлено кардиоренальным синдромом ввиду атеросклероза, АГ, СД 2 и ХСН, а потому часто встречается, в т.ч. у пациентов с ФП. Следовательно, выбор ПОАК, среди прочего, должен предполагать отсутствие отрицательного влияния препарата на почечную функцию. С этой целью в ретроспективном анализе медицинской документации пожилых пациентов с ФП (n=6670, средний возраст 73 года) произведено сравнение трёх ПОАК с варфарином с точки зрения их влияния на такие почечные исходы, как снижение СКФ на 30%, удвоение уровня креатинина в сыворотке, острое повреждение почек (определялось как госпитализация или посещение отделения неотложной помощи с диагнозом острой почечной недостаточности в качестве основного или сопутствующего) и почечная недоста-

точность (определялась как СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2, а также проведение трансплантации почки или долгосрочного гемодиализа). В итоге, в группе ривароксабана риски 30% снижения СКФ, а также удвоения сывороточного креатинина и острого повреждения почек были ниже в сравнении с варфарином [19]. Таким образом, риск снижения функции почек у пожилых коморбидных пациентов с ФП был достоверно ниже на фоне лечения ривароксабаном, чем на терапии варфарином, что нашло отражение в обновленной версии рекомендаций AHA/ACC/HRS [20].

Результаты РКИ ROCKET AF позднее подтвердились в наблюдательном (неинтервенционном) исследовании XANTUS [21], продемонстрировавшем высокий профиль эффективности и безопасности ривароксабана не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на расхожее мнение о кардиоэмболическом инсульте и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) как основных фатальных и инвалидизирующих осложнениях ФП, у этих больных не менее часто встречаются события атеросклеротического и гемодинамического происхождения. Так, согласно метаанализу, включавшему в себя данные о 6206 пациентах из 4 РКИ **ПОАК,** у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, большая часть смертей была обусловлена не инсультами или кровотечениями, а осложнениями со стороны различных заболеваний сердца и, прежде всего, со стороны ИБС и ХСН [22].

Представляется очень важным оценивать риски коронарных событий у пациентов с ФП (особенно у лиц пожилого и старческого возраста). Разработанная и валидизированная шкала 2MACE, предназначенная для оценки риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП, даёт врачу эту превентивную возможность. Составляющими данной шкалы являются ХСН с ФВ ЛЖ ⩽40% (1 балл), возраст ⩾75 лет (2 балла), метаболический синдром (2 балла), перенесенный ранее инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда (1 балл), а также тромбоэмболические осложнения в анамнезе (1 балл). Риск развития тяжелого осложнения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП считается высоким при 3 и более баллах [23].

Таким образом, у среднестатистического российского пациента старческого возраста с метаболическим синдромом или инфарктом миокарда в анамнезе, даже при отсутствии тяжёлой ХСН или перенесенных тромбоэмболических событий, имеет место высокий риск сердечно-сосудистых событий. Большое число подобных пациентов, необходимость оценки у них коронарных рисков, а также удобство применения шкалы 2MACE в реальной клинической практике сделали её широко востребованной и популярной.

Совершенно очевидно, что для снижения сердечно-сосудистого риска данным пациентам требуются комплексные лечебно-профилактические меры, включающие в себя изменение образа жизни, физической активности и питания, а также рациональная гипотензивная, гиполипидемическая, антиишемическая, гипогликемическая и антитромботическая терапия, — целесообразность назначения которой не вызывает сомнений в силу палитры прогностических, органопротекторных и иных плейотропных эффектов. В свою очередь, возникает вопрос о способности прямых оральных антикоагулянтов, назначаемых пациентам с ФП для профилактики инсульта, влиять не только на частоту тромбоэмболических, но и на риски коронарных событий.

Ответ на этот вопрос дали результаты ряда клинических исследований с участием ПОАК, обобщенные в метаанализах Mak KH, et al. (28 РКИ, 138948 пациентов) [24], Loke YK, et al. (27 РКИ, >100 тыс. пациентов) [25] и Chatterjee S, et al. (9 РКИ, 53827 пациентов) [26], продемонстрировавших у пациентов с различными показаниями значимое (на 18-22%) снижение риска развития инфаркта миокарда и/или ОКС на терапии ривароксабаном в сравнении с препаратами контроля. Таким образом, наличие у ривароксабана данных о снижении риска инфаркта миокарда/ОКС могут стать одним из критериев выбора данного ПОАК для коморбидного больного ФП.

Неоспоримыми текущими прикладными преимуществами ривароксабана являются: а) сохранение профиля эффективности и безопасности при различных клинических состояниях, сопровождающих неклапанную форму ФП; б) однократный режим приёма вместе с едой, способствующий повышению до 100% биодоступности препарата и повышению приверженности лечению среди забывчивых, возрастных или не желающих “принимать лекарства горстями” пациентов; в) небольшой размер таблетки и способность к ее измельчению и растворению в воде, позволяющие принимать медикамент без трудностей при глотании; г) удобство назначения и дозирования препарата в зависимости от СКФ (клиренса креатинина), т.е. без учета возраста, пола, массы тела; д) отсутствие необходимости в лабораторном контроле гемостазиограммы; е) минимум межлекарственных взаимодействий; ж) удобная отмена за короткий период перед хирургическими операциями и инвазивными методиками, требующими прерывания предшествующей антикоагулянтной терапии.

В настоящее время ривароксабан в различных дозах зарегистрирован с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, для применения у пациентов с ИБС и у пациентов после ОКС, в соответствии с формулировкой показаний в инструкции. Однако научные исследова-

ния ривароксабана, в которых открываются и доказываются его новые свойства и преимущества, продолжаются в области онкокардиологии, когнитивных нарушений и т.д., официальные показания для его применения постепенно расширяются и пополняются новыми нозологиями. Всё это трудоёмкий, затратный и длительный процесс, но уже сейчас ривароксабан входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для медицинского применения на территории Российской Федерации, доступен для выписки по льготе, широко представлен в аптеках и всё более востребован среди принимающих его пациентов. Данные наблюдательного исследования показали, что приверженность пациентов к терапии ривароксабаном в реальной клинической практике составляет 96% [27], что может являться отражением не только субъективного доверия к препарату, но и, прежде всего, высокого профиля его безопасности в отношении развития клинически значимых геморрагических событий и досаждающих кровотечений, которые зачастую служат поводом для внепланового обращения коморбидного больного к врачу с просьбой изменить проводимую терапию.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. PP-XAR-RU-0621-1.

Литература/References

1. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation, and implantable antiarrhythmic devices. All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacing (VNOA). Developed by A. Sh. Revishvili et al. 3rd ed., add. and revised, Moscow: MAKS Press. New edition. 2013. 595 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Разраб.: А.Ш. Ревишвили (рук.) и др. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс. Новая ред. 2013. 595 с. ISBN: 978-5-317-04477-0.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Shubik SE, Medvedev MM, Revishvili ASh, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation (recommendations of the RKO, INEA, ACC). All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, Arrhythmology and pacing, 2017. (In Russ.) Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ревишвили А.Ш. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ). Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, 2017. ISBN 978-5-9500922-0-6. https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf.
4. January CL, Wann S, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
6. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(1):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(1):4-14. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
7. Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):1683-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.068.
8. Hanna IR, Heeke B, Bush H. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Heart Rhythm. 2006;3(8):881-6. doi:10.1016/j.hrthm.2006.05.010.
9. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. J Am Coll Cardiol. 2006;47(1):76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022.
10. Zakeri R, Chamberiain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation. 2013;128(10):1085-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475.
11. Cheng M, Lu X, Huang J, et al. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2014;16(12):1317-22. doi:10.1002/ejhf.187.
12. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. J Hypertens Suppl. 1991;9(2):S3-8; discussion S8-9. doi:10.1097/00004872-199112002-00002.
13. Kohara K, Zhao B, Jiang Y, et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. Am J Cardiol. 1999;83(3):367-70. doi:10.1016/s0002-9149(98)00870-4.
14. Ruano M, Silvestre V, Castro R, et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. Obes Surg. 2005;15(5):670-6. doi:10.1381/0960892053923734.
15. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2005;105(3):315-8. doi:10.1016/j.ijcard.2005.02.050.
16. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Am Heart J. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
17. Lin TT, Yang YH, Liao MT, et al. Primary prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. Kidney Int. 2015;88(2):378-85. doi:10.1038/ki.2015.96.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
19. Yao X, Tangri N, Gersh B, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-2632. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
20. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
21. Kirchhof P, Radaideh DM, Young-Hoon Kim MD. Global Safety Analysis of Rivaroxaban: A Pooled Analysis of the Global Prospective, Observational XANTUS Program. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-153. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
22. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández A-I, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508-2521. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
23. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11(2):199-204. doi:10.1007/s11739-015-1326-1.
24. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
25. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
26. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coron Artery Dis. 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
27. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4176

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Голубева И. С., Лапотников В. А., Шляхто Е. В.

В статье рассмотрены вопросы подготовки фельдшеров в системе высшего образования (уровень бакалавриат) в рамках совершенствования непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела. Отмечается отсутствие аналогов квалификации фельдшер среди медицинских работников за рубежом. При этом показана значимость уровня образования для качества оказания медицинской помощи населению. Авторы раскрывают ключевые особенности разработанного проекта образовательного стандарта подготовки фельдшера общей лечебной практики (бакалавра), который включает большой объем практики в вариативной части программы, что позволит готовить специалистов, обладающих трудовыми компетенциями в соответствии с требованиями рынка труда.

Ключевые слова: фельдшер, фельдшер-бакалавр, бакалавриат, прикладной бакалавриат, лечебное дело, аккредитация медицинских специалистов.

Отношения и деятельность. Социально-значимый проект “Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела” поддержан “Фондом президентских грантов”.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Сироткина О. В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-3594-1647, Ищук Т. Н.* — к.м.н., доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7326-8241, Голубева И. С. — зав. департаментом дополнительного профессионального образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0594-4476, Пармон Е. В. — к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0852-631X, Лапотников В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики и сестринского дела Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0696-6095, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tatischuk@mail.ru

ВО — высшее образование, ВУЗ — высшее учебное заведение.

Рукопись получена 03.11.2020
Рецензия получена 16.11.2020
Принята к публикации 17.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Голубева И. С., Лапотников В. А., Шляхто Е. В. Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4176. doi:10.15829/1560-4071-2020-4176

Improvement of continuing medical education

Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Lapotnikov V. A., Shlyakhto E. V.

The article discusses the issues of paramedic bachelor’s degree training in the higher education system. There are no analogues of the paramedic qualification abroad. The significance of the education level for the healthcare quality is shown. The authors demonstrated the key features of the developed educational program of paramedic bachelor’s degree training, which includes a large amount of practice.

Key words: paramedic, paramedic-bachelor, bachelor’s degree, applied bachelor’s degree, general medicine, accreditation of medical specialists.

Relationships and Activities. The socially significant project “Improvement of continuous medical training of medical specialists” is supported by the Presidential grants fund.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Sirotkina O. V. ORCID: 0000-0003-3594-1647, Ischuk T. N.* ORCID: 0000-0001-7326-8241, Golubeva I. S. ORCID: 0000-0003-0594-4476, Parmon E. V. ORCID: 0000-0002-0852-631X, Lapotnikov V. A. ORCID: 0000-0003-0696-6095, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
tatischuk@mail.ru

Received: 03.11.2020 **Revision Received:** 16.11.2020 **Accepted:** 17.11.2020

For citation: Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Lapotnikov V. A., Shlyakhto E. V. Improvement of continuing medical education. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4176. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4176

В этом году в медицинские высшие учебные заведения (ВУЗы) Санкт-Петербурга наблюдался рекордно высокий конкурс. Прирост числа абитуриентов отмечался и в учебные заведения среднего профессионального образования. Согласно информации Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга в 2020г в медицинские колледжи было подано в 2 раза больше заявлений по сравнению с прошлым годом, что можно объяснить возросшей значимостью медицинских специальностей в период пандемии COVID-19. Этот непростой период показал необходимость совершенствования непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела. Внося существенный вклад в ликвидацию кадрового дефицита, прикладной бакалавриат в медицине может выступать новой формой подготовки специалистов лечебного дела с углубленной теоретиче-

ской базой, обладающих расширенными компетенциями для оказания качественной первичной медико-санитарной помощи населению. Подготовка в системе высшего медицинского образования (ВО) сформирует компетенции фельдшеров общей лечебной практики, которые позволят делегировать им полномочия врача в отсутствие врачебного состава и увеличить меру персональной ответственности.

Прикладной бакалавриат в системе непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела

Уровень бакалавриат утвержден в перечне специальностей и направлений подготовки ВО в Российской Федерации приказом Минобрнауки в 2013г [1]. При этом бакалавриат может быть академическим и прикладным, оба рассчитаны на 4 года обучения. Задача подготовки по программам прикладного бакалавриата, которая проходит в ВУЗе, состоит в том, чтобы вместе с дипломом об окончании ВУЗа выпускник получал исчерпывающий всесторонний набор профессиональных компетенций, необходимых для самостоятельной работы без дообучения на рабочем месте и привлечения работодателем дополнительных ресурсов. За последние годы целый ряд профессий значительно усложнился. Если раньше от практиков и специалистов среднего звена требовались лишь технические навыки, то сейчас им необходимо обладать обширной теоретической базой, которую могут предоставить учреждения высшей школы. Это в полной мере актуально и для медицинского образования.

Российское кардиологическое общество в рамках проекта “Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела” провело опрос участковых терапевтов, педиатров, врачей общей практики и фельдшеров об их взаимодействии друг с другом, о функциональных обязанностях врачей и среднего медицинского персонала, о кадровом обеспечении лечебных учреждений, в т.ч. фельдшерско-акушерских пунктов. Большинство респондентов как *среди* врачей, так и *среди* фельдшеров отметили способность фельдшера работать самостоятельно, а при необходимости *и* заменить врача. При этом доля врачей, утвердительно ответивших на вопрос: “Доверили бы Вы своих пациентов с типичными заболеваниями/состояниями в стандартных ситуациях фельдшеру?” составила чуть больше 40%, но когда формулировку дополнили “...при условии подготовки фельдшера в ВУЗе...”, то положительно ответили уже >85% врачей. Примечательно, что >70% опрошенных фельдшеров заявили о своем желании и возможности учиться для получения нового (более высокого) уровня медицинского образования. Кроме того, большинство опрошенных и врачей, и фельдшеров считает, что подготовка фельдшеров в ВУЗах (4 года), расширение их трудовых функций, полномочий и ответственности может частично или полностью решить проблему доступности оказания врачебной первичной медико-санитарной помощи при дефиците врачей в первичном звене здравоохранения.

Аналогов фельдшера нет в системе медицинской помощи зарубежных стран. В Европе и Америке есть парамедик/помощник врача, и зачастую это специалист с не медицинским образованием, а также есть медицинские сестры без ВО и с уровнем бакалавриат. Причем медсестра без ВО занимается именно сестринским уходом, а медсестра-бакалавр — диагностикой и лечением несложных, типичных форм заболеваний. Зарубежные коллеги отмечают, что летальность в отделениях, где большинство медицинских сестер имеет уровень бакалавра, была ниже, чем в отделениях, где сотрудники среднего звена не имели ВО [2, 3]. Эти результаты в полной мере можно экстраполировать к подготовке фельдшера в рамках ВО уровень бакалавриата “лечебное дело”.

В настоящее время в федеральном государственном образовательном стандарте среднего профессионального образования по специальности 31.02.01 Лечебное дело (квалификация углубленной подготовки — фельдшер) [4] и в федеральном государственном образовательном стандарте ВО специалитет специальность 31.05.01 Лечебное дело (квалификация врач-лечебник) [5] очень много общих пунктов в части профессиональных компетенций. Собственно, именно это дает основание для привлечения фельдшеров к выполнению функций участкового врача в соответствии с Порядком возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации отдельных функций лечащего врача [6].

Подготовленный в рамках реализации проекта Российского кардиологического общества “Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела” федеральный государственный образовательный стандарт ВО (ФГОС ВО) уровень бакалавриат направление подготовки 31.03.01 Лечебное дело (проект) содержит характеристику направления подготовки, профессиональной деятельности выпускников, требования к результатам освоения программы, требования к структуре и условиям реализации программы бакалавриата. Отмечается, что при разработке и реализации программы бакалавриата организация ориентируется на конкретный вид (виды) профессиональной деятельности, к которому (которым) готовится бакалавр, исходя из потребностей рынка труда, научно-исследовательских и материально-технических ресурсов организации.

Виды профессиональной деятельности, к которым готовятся выпускники, освоившие программу бакалавриата, включают традиционно медицинскую, организационно-управленческую и исследовательскую деятельность. Особо следует отметить, что выпускник фельдшер-бакалавр должен обладать компетенциями, манипуляционной техникой среднего медицинского



Рис. 1. Взаимодействие специалистов лечебного дела разных уровней образования.
Сокращение: СПО — среднее профессиональное образование.

персонала и владеть определенными трудовыми функциями врача-лечебника. В результате фельдшер общей лечебной практики будет готов осуществлять оказание первичной доврачебной и врачебной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, не сопровождающихся угрозой жизни пациента и не требующих экстренной медицинской помощи в отсутствие врача-терапевта участкового, врача-педиатра участкового, врача общей врачебной практики.

Для качественной подготовки специалистов, способных к самостоятельной работе после окончания обучения и обладающих компетенциями, отвечающими требованиям работодателя, программа прикладного бакалавриата должна содержать основную, базовую часть и вариативную, практико-ориентированную часть, которая выводит на четкую квалификацию выпускника. Соответственно, в проекте ФГОС ВО уровень бакалавриат направление подготовки 31.03.01 Лечебное дело для подготовки фельдшера-бакалавра большое внимание уделено практической подготовке — блок “Практики” 120 з.е. в полном объеме относится к вариативной части программы и включает учебную практику накопительную/коммуникативную — 5 з.е., практику по получению первичных профессиональных умений и навыков, в т.ч. первичных умений “Уход за больными” — 10 з.е., практику по получению первичных профессиональных умений и навыков, в т.ч. первичных умений “Диагностическая” — 31 з.е., и производственную практику (практика по получению первичных профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности “Уход за больными” — 16 з.е., практика по получению первичных профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности “Помощник процедурной медицинской сестры” — 13 з.е., практика по получению первичных профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности “Фельдшера” — 20 з.е., практика по получению первичных профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности “Общая врачебная практика (участкового терапевта)” — 25 з.е.). Таким образом, главное отличие прикладного бакалавриата и подготовки фельдшера с ВО состоит в объеме практики на будущих местах работы, который составляет 50% от общего срока обучения.

Фельдшер-бакалавр не противопоставляет себя квалификации фельдшера со средним профессиональным образованием и врача-лечебника, но интегрирует присущие им отдельные трудовые функции в пользу пациентов (рис. 1). Специалисты всех уровней квалификации лечебного дела найдут свою нишу в системе оказания медицинской помощи населению. Качество бакалаврской образовательной программы и готовность выпускников к трудовой деятельности оценит процедура аккредитации специалистов. Востребованность и эффективность применения квалификации фельдшера-бакалавра на рынке труда будет по достоинству оценена пациентами и работодателями.

Заключение

Таким образом, подготовка фельдшеров на лечебных факультетах медицинских ВУЗов и применение квалификации “фельдшер-бакалавр” обеспечит углубленную подготовку фельдшеров для оказания первичной медико-санитарной помощи в отсутствие врачей, повысит эффективность использования специалистов в системе первичного звена здравоохранения.

Фельдшеры общей лечебной практики станут дополнительным ресурсом обеспечения поликлиник, амбулаторий, фельдшерско-акушерских пунктов, расположенных на отдаленных территориях и в сельской местности, квалифицированными кадрами с трудовыми функциями, ориентированными на диагностику и лечение распространенных типичных заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи в экстренной или неотложной форме, паллиативную помощь.

Трудовые функции фельдшера-бакалавра ориентируют его на обеспечение мобильных (выездных) форм оказания первичной медико-санитарной помощи (мобильные медицинские комплексы), внедрение современных методов диагностики и лечения, маршрутизацию и цифровое управление лечебно-диагностическим процессом, применение телемедицинских технологий, увеличение охвата населения своевременной медицинской помощью.

Отношения и деятельность. Социально-значимый проект “Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела” поддержан “Фондом президентских грантов”.

Литература/References

1. Order of the Ministry of education and science of the Russian Federation of September 12, 2013 N 1061 “On approval of lists of specialties and areas of higher education” (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 12 сентября 2013 г. N 1061 “Об утверждении перечней специальностей и направлений подготовки высшего образования”. https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=326440.
2. Aiken LH, Clarke SP, Silber JH, Sloane D. Hospital nurse staffing, education, and patient mortality. LDI Issue Brief. 2003;9(2):1-4.
3. Aiken LH, Clarke SP, Cheung RB, et al. Educational levels of hospital nurses and surgical patient mortality. JAMA. 2003;290(12):1617-23. doi:10.1001/jama.290.12.1617.
4. Order of the Ministry of education and science of the Russian Federation of may 12, 2014 N 514 “On approval of the Federal state educational standard of secondary vocational education in the specialty 31.02.01 Medical care”. (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 12 мая 2014 г. N 514 “Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 31.02.01 Лечебное дело”. http://base.garant.ru/70679016/#ixzz6cCCtxvxn.
5. Order of the Ministry of education and science of the Russian Federation of February 9, 2016 N 95 “On approval of the Federal state educational standard of higher education in the field of training 31.05.01 Medical business (specialty level)” (with amendments and additions). (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 9 февраля 2016 г. N 95 “Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (уровень специалитета)” (с изменениями и дополнениями). http://base.garant.ru/71345004/#ixzz6cCDROARt.
6. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of March 23, 2012 N 252n “On approval of the Procedure for assigning to a paramedic, midwife by the head of a medical organization when organizing the provision of primary health care and emergency medical care certain functions of the attending physician for direct medical care to the patient during the period of observation and treatment, including the appointment and use of medicines, including narcotic drugs and psychotropic drugs” (with amendments and additions). (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 марта 2012 г. N 252н “Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты” (с изменениями и дополнениями). http://base.garant.ru/70170588/#ixzz6cCDkMH3o.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4167

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED “Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность”

Арутюнов Г. П.[1,2], Арутюнов А. Г.[1,2], Тарловская Е. И.[1,3], Аметов А. С.[4], Виноградова Н. Г.[3], Гарганеева А. А.[5], Глезер М. Г.[6], Жиров И. В.[7], Ильин М. В.[8], Козиолова Н. А.[9], Конради А. О.[10], Лебедева А. Ю.[2], Лопатин Ю. М.[11], Недогода С. В.[11], Салухов В. В.[12], Ситникова М. Ю.[10,13], Терещенко С. Н.[7], Толстов С. Н.[14], Халимов Ю. Ш.[12], Хасанов Н. Р.[15], Чесникова А. И.[16], Гига В.[17], Пакер М.[18]

На состоявшемся 3 сентября 2020г онлайн-совещании с участием международных экспертов были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPEROR-REDUCED и принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-REDUCED.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

[1]Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”, Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет, Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; [4]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; [5]ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия; [6]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; [7]ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия; [8]ФГБОУ ВО Ярославский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Ярославль, Россия; [9]ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия; [10]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [11]ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, Россия; [12]ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; [13]Первый Санкт-Петербургский Медицинский Университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [14]ГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия; [15]ФГБОУ ВО Казанский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Казань, Россия; [16]ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия; [17]Белградский Университет, Белград, Республика Сербия; [18]Бэйлорский Университет, Даллас, США.

Арутюнов Г. П.* — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, председатель Приволжского отделения Евразийской Ассоциации Терапевтов, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Аметов А. С. — д.м.н., профессор, Лауреат Государственной премии БССР, Заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой эндокринологии, Президент Международной программы “Диабет”, ORCID: 0000-0002-7936-7619, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии Приволжского исследовательского медицинского университета, руководитель Городского центра лечения ХСН ГКБ № 38, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, член рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов, директор Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Ильин М. В. — д.м.н., доцент кафедры терапии Института последипломного образования, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации, зав. кафедрой терапии имени профессора Е. Н. Дормидонтова, ORCID: 0000-0001-6278-374X, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член Президиума Российского кардиологического общества, президент некоммерческой общественной организации “Пермское краевое кардиологическое общество”, председатель Пермского отделения EAT, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Конради А. О. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лебедева А. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, член Московской Ассоциации Кардиологов, член Всероссийского и Европейского научного общества кардиологов, Москва, ORCID: 0000-0002-4060-0786, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Салухов В. В. — д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0003-1851-0941, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор кафедры терапии, г.н.с., руководитель НИО сердечной недостаточности; профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Толстов С. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии; зам. главного врача по медицинской части Саратовского областного кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0002-4546-9449, Халимов Ю. Ш. — д.м.н., профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, начальник кафедры военно-полевой терапии, ORCID: 0000-0002-7755-7275, Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. проф. С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Гига В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского факультета, врач-кардиолог кардиологической клиники отделения неинвазивной диагностики клинического центра Сербии, ORCID: 0000-0003-1049-6321, Пакер М. — д.м.н., заслуженный ученый в области кардиологии, Медицинский Центр, ORCID: 0000-0003-1828-2387.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

АРНИ — ингибиторы неприлизина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 27.10.2020
Рецензия получена 09.11.2020
Принята к публикации 16.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., Аметов А.С., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Глезер М.Г., Жиров И.В., Ильин М.В., Козиолова Н.А., Конради А.О., Лебедева А.Ю., Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Салухов В.В., Ситникова М.Ю., Терещенко С.Н., Толстов С.Н., Халимов Ю.Ш., Хасанов Н.Р., Чесникова А.И., Гига В., Пакер М. Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED "Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность". *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4167. doi:10.15829/1560-4071-2020-4167

Resolution of the online meeting of Russian experts on the EMPEROR-REDUCED trial

Arutyunov G.P.[1,2], Arutyunov A.G.[1,2], Tarlovskaya E.I.[1,3], Ametov A.S.[4], Vinogradova N.G.[3], Garganeeva A.A.[5], Glezer M.G.[6], Zhirov I.V.[7], Ilyin M.V.[8], Koziolova N.A.[9], Konradi A.O.[10], Lebedeva A.Yu.[2], Lopatin Yu.M.[11], Nedogoda S.V.[11], Salukhov V.V.[12], Sitnikova M.Yu.[13], Tereshchenko S.N.[7], Tolstov S.N.[14], Khalimov Yu.S.[12], Khasanov N.R.[15], Chesnikova A.I.[16], Giga V.[17], Packer M.[18]

At the online meeting held on September 3, 2020, the results of the international multicenter trial EMPEROR-REDUCED were considered. Number of proposals and recommendations for the further study of cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its practical use in heart failure patients were agreed.

Key words: empagliflozin, heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-REDUCED trial.

Relationships and Activities. The Expert Council was supported by Boehringer Ingelheim.

[1]Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia; [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; [3]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; [4]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; [5]Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; [6]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [7]National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia; [8]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; [9]Perm State Medical University, Perm, Russia; [10]V.A. Almazov National research medical center of Russian Ministry of Healthcare, Saint-Petersburg, Russia; [11]Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [12]S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; [13]Pavlov First State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; [14]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University Russian Ministry of Healthcare, Saratov, Russia; [15]Kazan state medical university, Kazan, Russia; [16]Rostov State Medical University, Rostov, Russia; [17]University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [18]Baylor University, Dallas, USA.

Arutyunov G.P.* ORCID: 0000-0002-6645-2515, Arutyunov A.G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Tarlovskaya E.I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Ametov A.S. ORCID: 0000-0002-7936-7619, Vinogradova N.G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Garganeeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Glezer M.G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Zhirov I.V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Ilyin M.V. ORCID: 0000-0001-6278-374X, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lebedeva A.Yu. ORCID: 0000-0002-4060-0786, Lopatin Yu.M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Salukhov V.V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Sitnikova M.Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Tolstov S.N. ORCID: 0000-0002-4546-9449, Khalimov Yu.S. ORCID: 0000-0002-7755-7275, Khasanov N.R. ORCID: 0000-0002-7760-0763, Chesnikova A.I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Giga V. ORCID: 0000-0003-1049-6321, Packer M. ORCID: 0000-0003-1828-2387.

*Corresponding author: arut@ossn.ru

Received: 27.10.2020 **Revision Received:** 09.11.2020 **Accepted:** 16.11.2020

For citation: Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Ametov A.S., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Glezer M.G., Zhirov I.V., Ilyin M.V., Koziolova N.A., Konradi A.O., Lebedeva A.Yu., Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V., Salukhov V.V., Sitnikova M.Yu., Tereshchenko S.N., Tolstov S.N., Khalimov Yu.S., Khasanov N.R., Chesnikova A.I., Giga V., Packer M. Resolution of the online meeting of Russian experts on the EMPEROR-REDUCED trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4167. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4167

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как одно из сердечно-сосудистых осложнений входит в число наиболее частых причин смерти больных и повторных госпитализаций, представляя большую нагрузку на систему здравоохранения [1, 2]. Несмотря на наличие широкого выбора медикаментов для лечения сердечной недостаточности (СН), прогноз заболевания продолжает оставаться неблагоприятным, даже несмотря на некоторое улучшение выживаемости больных за последнее десятилетие [2]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) достоверно снижают риск СН и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), показывая преимущества, которыми не обладает больше ни одна группа противодиабетических препаратов. В крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях риск госпитализаций по причине СН у пациентов, получавших иНГЛТ-2, был на 30-35% ниже, чем в группе плацебо [3]. Данный эффект был более выражен в группе больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <30% [4]. Кроме того, риск прогрессирования ХБП (включая смерть от почечных причин, начало диализа и трансплантацию почки) был на 35-50% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ-2 в составе современной комбинированной терапии по сравнению с получавшими плацебо [3]. Эти кардиоренальные эффекты нельзя объяснить только глюкозоснижающим действием иНГЛТ-2, т.к. препараты, имеющие большую антигипергликемическую эффективность, не демонстрируют схожие тенденции [5]. В результате этого наблюдения была сформирована гипотеза, что иНГЛТ-2 могут оказывать кардиопротективное и нефропротективное действие независимо от причины поражения сердца или почек, а также независимо от наличия или отсутствия СД [5]. Первым исследованием, в котором была проведена проверка этой гипотезы, стало иссле-

дование Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF) [6]. Авторами было продемонстрировано снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% (p<0,0001) у пациентов независимо от наличия СД. При анализе каждого компонента первичной комбинированной конечной точки риск первого эпизода ухудшения течения СН снизился на 30% (p<0,0001), а риск сердечно-сосудистой смерти — на 18% (p=0,0294) по первичной конечной точке независимо от исходной терапии [6].

Аналогичное исследование, включавшее в т.ч. пациентов с более тяжелой дисфункцией левого желудочка по сравнению с DAPA-HF, несколько позже было проведено для оценки кардиопротективных и нефропротективных эффектов эмпаглифлозина [7].

3 сентября 2020г состоялось онлайн-совещание экспертов России, посвящённое результатам многоцентрового исследования EMPEROR-REDUCED “Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность”, которые были впервые представлены на виртуальном конгрессе Европейского общества кардиологов 29 августа 2020г.

В сообщении приглашенного эксперта профессора М. Пакера, посвященном обзору протокола EMPEROR-REDUCED, были приведены результаты оценки влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и показатели госпитализации, прогрессирование ХБП, качество жизни больных с ХСН. В рандомизированное, двойное слепое с параллельными группами, плацебо-контролируемое исследование было включено 3730 пациентов, 1863 из которых получали эмпаглифлозин, 1867 пациентов — плацебо. Средняя длительность терапии составила 16 мес. Исследование EMPEROR-REDUCED у пациентов с ХСН достигло всех запланированных конечных точек со статистически достоверным результатом. Показано 25% снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность и число госпитализаций по поводу СН — отношение рисков (ОР) 0,75 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,86), p<0,001), что было аналогично данным исследования DAPA-HF.

Эмпаглифлозин по сравнению с плацебо на 31% снижал общее количество госпитализаций по поводу СН. Частота госпитализаций составила 13,2% vs 18,3%, ОР 0,69 (95% ДИ 0,59-0,81), что было также сопоставимо с результатами исследования DAPA-HF — ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-0,83). Выявленная закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходной терапии ХСН, включая применение ингибиторов неприлизина (АРНИ), а также независимо от наличия СД [7]. Общая частота госпитализаций по поводу СН (первичных или повторных) в группе эмпаглифлозина была значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85, p<0,001). Снижение ОР сердечно-сосудистой смерти составило 8% на терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо (ОР 0,92; 95% ДИ 0,75-1,12).

У больных ХСН через 45 дней после окончания приема эмпаглифлозина снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составило 4,2 мл/мин/1,73 м^2 у получавших плацебо против 0,9 мл/мин/1,73 м^2 в группе терапии эмпаглифлозином (95% ДИ 1,8-4,9, p<0,001). Терапия эмпаглифлозином у больных ХСН снижала риск развития почечной комбинированной конечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной СКФ более чем на 40% от исходной) — ОР 0,50 (95% ДИ 0,32-0,77). Результаты исследования EMPEROR-Reduced подтверждают благоприятное воздействие эмпаглифлозина на качество жизни пациентов с СН на фоне сниженной ФВ ЛЖ (изменения на 52 нед. по сравнению с исходным уровнем (95% ДИ) для эмпаглифлозина составили 5,8±0,4 балла, для плацебо — 4,1±0,4 балла, абсолютная разница 1,7 балла (95% ДИ 0,5-3, p=0,0058), по данным канзасского опросника для больных кардиомиопатией, KCCQ.

В ходе состоявшейся дискуссии, в которой активно принимали участие приглашенные спикеры профессор М. Пакер и профессор В. Гига, и обмена мнениями были обсуждены следующие вопросы:

1. Какие факторы будут определять выбор терапии пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ)?

Эксперты отметили, что по данным исследований EMPEROR-REDUCED и DAPA-HF иНГЛТ-2 обладают определенными преимуществами по сравнению с традиционными четырьмя классами препаратов для лечения ХСН (бета-адреноблокаторами, ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, АРНИ). К таковым преимуществам относятся однократный прием препарата в одной рекомендованной дозе, что исключает необходимость титрования препаратов, отсутствие существенного влияния на гемодинамику, наличие доказанного кардиопротективного и нефропротективного действия. Тем не менее, ограничивающими применение иНГЛТ-2 факторами являются отсутствие данных об их применении у больных с острой декомпенсацией ХСН, а также при ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, ХСН 1 функционального класса по NYHA или у больных, имеющих СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2. Было также обращено внимание на более низкую частоту урогенитальных инфекций по сравнению с предыдущими исследованиями, в которые были включены пациенты с СД.

Вместе с тем, оценка анамнеза пациента по вероятности развития урогенитальных инфекций представилась целесообразной.

2. На каком этапе лечения пациентов с СНнФВ начало терапии эмпаглифлозином будет наиболее подходящим: на амбулаторном этапе или максимально рано в стационаре?

По результатам обсуждения результатов исследований EMPEROR-REDUCED и DAPA-HF экспертами предложены следующие фенотипы пациентов, которым показано применение иНГЛТ-2:

А) пациент с ХСН стабильного течения, независимо от факта наличия или отсутствия СД 2 типа с ФВ ЛЖ <40%, СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2, принимающий блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина или АРНИ), бета-блокатор и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, должен также получать иНГЛТ-2;

Б) пациент с ХСН стабильного течения с ФВ ЛЖ <40%, сопутствующей ХБП с альбуминурией или без нее и СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2, независимо от наличия СД, — добавить иНГЛТ-2;

В) пациент с ХСН стабильного течения, с ФВ ЛЖ <40%, СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 и артериальной гипотензией — разработать и утвердить отдельный протокол по ведению пациента с ХСН и артериальным давлением <90 мм рт.ст. или рассмотреть иНГЛТ-2 в качестве следующей линии терапии;

Г) пациент с ХСН стабильного течения, с ФВ ЛЖ <30%, СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 и применяемой схемой лечения базовыми препаратами — добавить к схеме терапии иНГЛТ-2.

3. Как результаты исследования EMPEROR-REDUCED могут повлиять на рекомендации по терапии ХСН в будущем?

Эксперты считают нужным пересмотреть статус иНГЛТ-2, которые на данный момент являются гипогликемическими средствами, что указано в инструкции по медицинскому применению. Мнение основано на данных исследований DAPA-HF и EMPEROR-REDUCED, открывающих целесообразность применения иНГЛТ-2 у больных без СД и продемонстрировавших органопротективные свойства данного класса препаратов.

В настоящее время в клинических рекомендациях по ХСН пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина/АРНИ, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов, дополнительно рекомендован препарат класса иНГЛТ-2 дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Эксперты считают, что ввиду новых данных исследований EMPEROR-REDUCED появилось обоснование включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению ХСН (после получения регистрационного удостоверения по новым показаниям). С учетом результатов, фармакотерапию ХСН целесообразно рассматривать в виде квадротерапии, т.е. схемы, включающей 4 группы основных (снижающих риски сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций из-за СН) препаратов — АРНИ, а в случае невозможности их назначения — иАПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, а также бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и иНГЛТ-2. В медико-экономических стандартах лечения ХСН должна быть регламентирована частота применения данного класса препаратов.

4. Какой специалист должен назначить иНГЛТ-2 пациенту с СНнФВ?

Эксперты выразили общее мнение, что иНГЛТ-2 должны быть назначены в соответствии с показаниями к применению и вышеуказанными рекомендациями любым из специалистов — врачом-терапевтом, кардиологом или эндокринологом, с учетом известных ограничений и в интересах пациента.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было признано, что:

1. Исследование EMPEROR-REDUCED, в котором участвовали 3730 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ <40%, продемонстрировало существенное положительное многофакторное влияние препарата из группы иНГЛТ-2 эмпаглифлозина на риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН, риск снижения функции почек и количество госпитализаций независимо от наличия СД.

2. Исследование EMPEROR-REDUCED продемонстрировало, что у больных ХСН эмпаглифлозин снижал риск как первой, так и повторных госпитализаций по поводу СН независимо от наличия СД или основной терапии ХСН.

3. Исследование EMPEROR-REDUCED продемонстрировало, что в группах больных ХСН с разной функцией почек эмпаглифлозин снижал риск развития комбинированной конечной почечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной СКФ >40% от исходной), а также уменьшал темп прогрессирования ХБП.

4. Исследование EMPEROR-REDUCED продемонстрировало, что у больных ХСН прием эмпаглифлозина не вызывает существенного увеличения частоты неблагоприятных явлений, за исключением неосложненных генитальных инфекций.

Результаты исследований EMPEROR-REDUCED и DAPA-HF носят взаимодополняющий характер и достаточны для того, чтобы рекомендовать иНГЛТ-2 как новый стандарт для пациентов с ХСНнФВ, получающих базовую терапию СНнФВ.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

Ввиду данных, полученных в исследовании EMPEROR-REDUCED, появилось обоснование расширить список препаратов класса иНГЛТ-2 для лечения СНнФВ и включить эмпаглифлозин наряду с дапаглифлозином в клинические рекомендации и стандарты по лечению ХСН. При этом в примечаниях необходимо указать, что применение эмпаглифлозина у пациентов с ХСН без СД возможно после регистрации данного показания.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

Литература/References

1. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. Eur J Heart Fail. 2017;19(9):1119-1127. doi:10.1002/ejhf.709.
2. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fai. 2019;21(11):1306-1325. doi:10.1002/ejhf.1594.
3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
4. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care. 2020;43(3):508-511. doi:10.2337/dci19-0074.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3915

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение

Лутохина Ю. А.[1], Благова О. В.[1], Седов В. П.[1], Зайденов В. А.[2], Недоступ А. В.[1]

Цель. Оценить возможности дифференциальной диагностики у больной с сочетанием ишемической болезни сердца и миокардита и результаты поэтапного лечения (включая иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и коронарное стентирование).
Материал и методы. У пациентки 56 лет с гипертонической болезнью, ожирением (индекс массы тела =31,6 кг/м^2), сахарным диабетом и псориазом после перенесенной респираторной вирусной инфекции возникла одышка, нараставшая вплоть до необходимости пребывания в положении ортопноэ. При первичной эхокардиографии выявлены дилатация левых отделов сердца, фракция выброса (ФВ) 21%, при коронарографии — стенозы передней нисходящей артерии 75%, огибающей артерии 80%, правой коронарной артерии (ПКА) 70%. По месту жительства выполнено стентирование ПКА, начата кардиотропная и диуретическая терапия, однако сохранялись одышка и низкая толерантность к физическим нагрузкам.
Результаты. В анализе крови антитела к антигенам эндотелия 1:320, к антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры 1:80, к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:320 (N≤1:40). При перфузионной томосцинтиграфии миокарда отмечено диффузно неравномерное распределение индикатора. Признаков рубцового поражения миокарда, показаний к дальнейшей реваскуляризации не выявлено. При магниторезонансной томографии сердца подтверждены снижение сократимости левого желудочка (ФВ 37%), его умеренная дилатация. Биопсия не выполнялась ввиду двойной антиагрегантной терапии. Состояние расценено как инфекционно-иммунный миокардит. Начата ИСТ азатиоприном 150 мг/сут., отмечено купирование одышки, стабильное нарастание ФВ до 50-52%. Течение заболевания осложнилось развитием синдрома слабости синусового узла с паузами до 6 сек и предобморочными состояниями; имплантирован электрокардиостимулятор. Спустя 5 лет от начала ИСТ вновь появились приступы удушья в отсутствие данных за обострение миокардита. В качестве их причины диагностирована ишемия вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза (стеноз ствола левой коронарной артерии 75%). Симптомы регрессировали после проведения повторного коронарного стентирования.
Заключение. Наличие умеренного коронарного атеросклероза в отсутствие признаков ишемии и инфаркта миокарда не должно рассматриваться как единственная причина выраженной систолической дисфункции миокарда. Диагностика и лечение миокардита в сочетании с ишемической болезнью сердца проводятся по обычным принципам и позволяют добиться улучшения систолической функции левого желудочка и контроля над симптомами хронической сердечной недостаточности. При наличии такого сочетания причины ухудшения состояния и показания к различным видам лечения должны дифференцированно пересматриваться на каждом этапе болезни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, миокардит, антикардиальные антитела, хроническая сердечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [2]ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Лутохина Ю. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайденов В. А. — к.м.н., врач, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lebedeva12@gmail.com

АД — артериальное давление, АНФ — специфический антинуклеарный фактор к ядрам кардиомиоцитов, Ат — антикардиальные антитела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магниторезонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХМ — Холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.05.2020
Рецензия получена 06.06.2020
Принята к публикации 29.06.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Лутохина Ю. А., Благова О. В., Седов В. П., Зайденов В. А., Недоступ А. В. Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3915. doi:10.15829/1560-4071-2020-3915

Combination of chronic myocarditis and progressive coronary artery disease: differential diagnosis and stepwise treatment

Lutokhina Yu. A.[1], Blagova O. V.[1], Sedov V. P.[1], Zaydenov V. A.[2], Nedostup A. V.[1]

Aim. To assess the differential diagnosis in a patient with a combination of coronary artery disease and myocarditis and the results of stepwise treatment (including immunosuppressive therapy (IST), and coronary stenting).
Material and methods. A 56-year-old female patient with hypertension, obesity (body mass index, 31,6 kg/m^2), diabetes and psoriasis developed shortness of breath after a respiratory viral infection. Primary echocardiography revealed left heart dilatation, ejection fraction (EF) of 21%. Coronary angiography revealed anterior descending artery stenosis of 75%, circumflex artery — 80%, right coronary artery (RCA) — 70%. RCA stenting was performed and cardiovascular and diuretic therapy was started. However, shortness of breath and low exercise tolerance persisted.
Results. In the blood test, anti-endothelial cell antibodies were 1:320, anti-cardiomyocyte and anti-smooth muscle antibodies — 1:80, anti-cardiac

conduction system fibers — 1:320 (N≤1:40). During myocardial perfusion scintigraphy with computed tomography, an uneven distribution of the indicator was noted. Signs of myocardial scarring and indications for further revascularization were not revealed. Cardiac magnetic resonance imaging confirmed a decrease in left ventricular (LV) contractility (LVEF 37%) and moderate dilatation. Biopsy was not performed due to dual antiplatelet therapy. The condition is regarded as infectious-immune myocarditis. IST was started with azathioprine 150 mg/day. We noted dyspnea relief and a stable increase in LVEF to 50-52%. The clinical course was complicated by sick sinus syndrome with pauses up to 6 seconds and presyncope; a pacemaker was implanted. After 5 years from the onset of IST, dyspnea episodes reappeared without exacerbation of myocarditis. As their cause, ischemia was diagnosed due to the progression of coronary atherosclerosis. Symptoms regressed after repeated coronary stenting.

Conclusion. The presence of moderate coronary atherosclerosis without signs of ischemia and myocardial infarction should not be considered as the only cause of severe systolic myocardial dysfunction. Diagnosis and treatment of myocarditis in combination with coronary artery disease is carried out according to the standard principles and can improve LV systolic function and control the heart failure symptoms.

Key words: coronary artery disease, myocarditis, anticardiac antibodies, heart failure, immunosuppressive therapy.

Relationships and Activities: none.

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [2]City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Zaydenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Corresponding author: lebedeva12@gmail.com

Received: 18.05.2020 **Revision Received:** 06.06.2020 **Accepted:** 29.06.2020

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Sedov V. P., Zaydenov V. A., Nedostup A. V. Combination of chronic myocarditis and progressive coronary artery disease: differential diagnosis and stepwise treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3915. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3915

В современной кардиологии в последние годы особое внимание уделяется не только всестороннему изучению отдельных заболеваний, но и сочетанию нескольких нозологий. При этом сочетание различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) нередко существенно меняет подход к диагностике и лечению пациента, а также оказывает важное влияние на прогноз. Стенокардия — самая часто встречающаяся форма ишемической болезни сердца (ИБС). Ее распространенность увеличивается в популяции с возрастом: с 5-7% у женщин 45-64 лет до 10-12% среди женщин в возрасте 65-85 лет, и с 4-7% среди мужчин 45-64 лет до 12-14% среди мужчин в возрасте 65-85 лет [1]. Миокардит является наиболее распространенным заболеванием миокарда. По некоторым оценкам, на его долю приходится до 10% пациентов с ССЗ в Российской Федерации [2]. Таким образом, сочетание ИБС и миокардита вполне вероятно встретить в повседневной клинической практике, и при ведении таких больных крайне важно принимать во внимание оба этих заболевания. Об этом и пойдет речь в статье.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 56 лет, впервые поступила в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В.Н. Виноградова в декабре 2013г с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, боли в левом плече, возникающие при умеренной физической нагрузке, проходящие в покое в пределах 15 мин, эпизоды повышения артериального давления (АД) до 170 и 110 мм рт.ст., выраженную общую слабость, тревожность.

Семейный анамнез по ССЗ не отягощен.

Из анамнеза жизни. С детства и до 50 лет страдала частыми ангинами и бронхитами. С 1986г отмечается волнообразное течение псориаза. В 2007г (в 50 лет) впервые выявлен сахарный диабет (СД) 2 типа, в связи с чем получает пероральную сахароснижающую терапию, однако гликированный гемоглобин находится на уровне 9% (при индивидуальном целевом уровне гликированного гемоглобина <7,5%). По профессии архитектор, в настоящее время на пенсии. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Анамнез заболевания. Приблизительно с 42 лет появились эпизоды подъемов АД максимально до 160-170 и 110 мм рт.ст. Эпизодически принимала антигипертензивные препараты (престариум, конкор) с неполным эффектом. С осени 2012г впервые появились непродолжительные эпизоды одышки при умеренных физических нагрузках и боли в левом плече. Не обследовалась. В марте 2013г перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с субфебрильной температурой, сохранявшейся на протяжении 3 нед. После курса антибактериальной терапии температура нормализовалась, однако появилась одышка, которая затем самостоятельно регрессировала в течение нескольких недель. Амбулаторно была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), при которой обнаружено незначительное увеличение полости левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) составила 51%.

Ухудшение состояния с 22.09.2013, когда после употребления большого количества жидкости появилась сильная одышка, которая быстро нарастала вплоть до необходимости нахождения в вынужденном положении ортопноэ. При компьютерной томографии грудной клетки выявлены небольшое количество жидкости в правой плевральной полости, кальциноз аорты, коронарных артерий. Госпитализирована в отделение пульмонологии, где высказано предположение о кардиогенной природе одышки. При повторной ЭхоКГ ФВ составила 21%, определялись гипоакинез переднеперегородочного сегмента, дилатация левых камер сердца. При коронарографии: 75% стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) на всем протяжении, 80% стеноз устья огибающей артерии (ОА), стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальной трети до

70%; 14.10.2013 выполнено стентирование ПКА. Получала фуросемид, дигоксин, розувастатин, тикагрелор, аспирин, периндоприл, при выписке ФВ составила 33%. После госпитализации одышка сохранялась, толерантность к физическим нагрузкам оставалась низкой, по-прежнему возникали эпизоды болей в левом плече вне связи с физическими нагрузками. Обратилась в отделение кардиологии ФТК для дальнейшего обследования и лечения.

При осмотре. Рост 164 см, вес 85 кг, индекс массы тела =31,6 кг/м^2. Конституция гиперстеническая. Псориатические бляшки на локтях и дорсальных поверхностях стоп. Пастозность голеней и стоп. Частота дыхательных движений 28 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд./мин. АД 150 и 90 мм рт.ст. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена.

Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи — без особенностей. Антикардиальные антитела (Ат): специфический антинуклеарный фактор к ядрам кардиомиоцитов (АНФ) — нет (в норме отсутствует), Ат к антигенам эндотелия 1:320, Ат к антигенам кардиомиоцитов 1:80, Ат к антигенам гладкой мускулатуры 1:80, Ат к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:320 (в норме не превышают 1:40). Геном кардиотропных вирусов (вирусы герпетической группы, парвовирус B19) в крови не выявлен.

На электрокардиографии (ЭКГ) (рис. 1) регистрировалась атриовентрикулярная блокада I степени (PQ 240 мс), отмечались признаки гипертрофии левого предсердия и ЛЖ, недостаточное нарастание зубцов R в отведениях V_1-V_3, обращали на себя внимание комплексы QS в III и aVF (без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими ЭКГ, в т.ч. от 1987г). При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (ХМ) в течение всей записи регистрировалась атриовентрикулярная блокада I степени с максимальным удлинением PQ до 260 мс, фоновая депрессия сегмента ST до 1 мм без диагностически значимой динамики.

При ЭхоКГ отмечено незначительное расширение левых отделов сердца (конечный диастолический размер, КДР) ЛЖ 5,9 см, конечный диастолический объем 152 мл, левое предсердие 80 мл), ФВ ЛЖ составила 39%. Нарушений локальной сократимости не выявлено. При перфузионной томосцинтиграфии миокарда визуализировалось включение индикатора в миокард ЛЖ с диффузно неравномерным распределением, что характерно для некоронарогенного поражения миокарда. Признаки рубцового поражения миокарда не выявлены. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца стент проходим, в области боковой стенки ЛЖ определялась повышенная трабекулярность без достижения критериев некомпактного миокарда, контрастирование миокарда в артериальную фазу неравномерное, особенно, в области боковой стенки, в отсроченную фазу отчетливых участков накопления в миокарде нет.

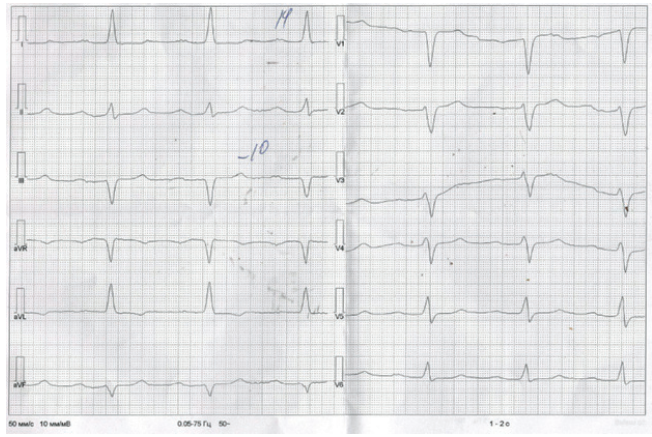


Рис. 1. ЭКГ пациентки (описание в тексте).

Для исключения некомпактного миокарда, рубцового поражения проведена магниторезонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием: подтверждены умеренная дилатация ЛЖ (КДР 5,8 см, конечный диастолический объем 111 мл/м^2 при норме до 92 мл/м^2), снижение его сократимости (ФВ 37%) без четких зон отсроченного контрастирования миокарда. Данных за некомпактный миокард не получено. Гипертрофии миокарда нет (толщина межжелудочковой перегородки 11-12 мм, задней стенки — 10 мм), масса миокарда на верхней границе нормы.

Предоставленные пациенткой коронарограммы (до и после стентирования) были консультированы директором ФТК, профессором В.А. Сулимовым: имеющиеся у больной стенозы были существенно завышены при интерпретации результатов коронарограммы по месту жительства; степень стеноза ПНА, устья ОА не превышает 50-60%, дальнейшая реваскуляризация не требуется. Более того, стеноз ПКА также не превышал 50-60%, в связи с чем показания к его стентированию были сомнительны, и процедура не привела к улучшению состояния пациентки.

Таким образом, диагноз ИБС при наличии значимого коронарного атеросклероза был высоковероятным. Боли в левом плече, возникающие при физической нагрузке и проходящие в покое, были расценены как стенокардия. Проведение нагрузочных проб в связи с выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) не представлялось возможным, данных за перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) при сцинтиграфии, ЭхоКГ, МСКТ и МРТ не получено, изменения на ЭКГ псевдоинфарктного характера отмечаются в течение многих лет, а умеренная степень коронарного атеросклероза не объясняла выраженной дисфункции ЛЖ.

С учетом относительно позднего для первичной кардиомиопатии возраста развития декомпенсации, четкой

Таблица 1

Результаты наблюдения за пациенткой М. в динамике

Параметр	Декабрь 2013г	Май 2014г	Декабрь 2014г	Декабрь 2015г	Май 2016г	Ноябрь 2017г	Май 2018г	Май 2019г
АНФ (N нет)	нет	нет	нет	1:320	1:80	1:160	1:40	1:40
АтЭ (N 1:40)	1:320	1:80	1:80	1:80	1:80	1:160	1:80	1:80
АтКМЦ (N 1:40)	1:80	1:160	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80
АтГМК (N 1:40)	1:80	1:160	1:80	1:160	1:160	1:80	1:80	1:80
АтВПС (N 1:40)	1:320	1:320	1:160	1:160	1:160	1:80	1:80	1:80
Одышка	+++	++	+	++	–	–	–	++
ФВ ЛЖ, %	21→39	47	49	41	52	50	51	41→50
Доза азатиоприна (мг/сут.)	150	150	50	150	150	150	100	150

Сокращения: АНФ — специфический антинуклеарный фактор к ядрам кардиомиоцитов, АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, АтКМЦ — Ат к антигенам кардиомиоцитов, АтГМК — Ат к антигенам кладкой мускулатуры, АтВПС — Ат к антигенам волокон проводящей системы сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

связи нарастания симптомов сердечной недостаточности с перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, отягощенного иммунного статуса (псориаз), быстрого развития диффузной дисфункции миокарда со снижением ФВ до 21%, высоких титров Ат (к антигенам эндотелия и проводящей системы сердца 1:320), неравномерного контрастирования миокарда в артериальную фазу при МСКТ сердца, диффузного неравномерного нарушения перфузии по данным сцинтиграфии миокарда, состояние расценено как инфекционно-иммунный миокардит. В связи с необходимостью продолжения двойной антиагрегантной терапии до октября 2014г проведение биопсии миокарда было сопряжено с высоким риском. Четких данных за первичную кардиомиопатию (в частности, некомпактный миокард) при МСКТ и МРТ не получено, отсутствие отсроченного накопления не исключало миокардита.

С учетом умеренной степени активности миокардита (отсутствия АНФ, высоких титров Ат к кардиомиоцитам) и наличия относительных противопоказаний к стероидной терапии (ожирение, субкомпенсированный СД) начата монотерапия азатиоприном (150 мг/сут.). Подобраны оптимальные дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β-блокаторов (фозиноприл 20 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут.), диуретиков (спиронолактон 50 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут. внутривенно с переходом на прием торасемида 10 мг/сут.). В результате лечения отмечено уменьшение одышки на фоне стабильно положительного диуреза, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, значительное улучшение общего самочувствия.

С начала 2014г появились эпизоды головокружений, редкие предобморочные состояния. В мае 2014г обратилась в ФТК. Отмечена отчетливая положительная динамика: уменьшение одышки, возрастание ФВ до 46-48%, уменьшение КДР ЛЖ до 5,3 см, несмотря на прибавку в весе 9 кг. При ХМ на фоне приема 2,5 мг бисопролола отмечено 49 пауз >2 сек, макс. 2,3 сек, частые эпизоды постэкстрасистолической депрессии синусового узла. Доза бисопролола снижена до 1,25 мг/сут., на фоне чего зарегистрированы лишь единичные эпизоды синоатриальной блокады в ночное время. Сохранялись признаки умеренной активности миокардита (табл. 1), терапия азатиоприном продолжена в прежней дозе. При ультразвуковой допплерографии выявлены гемодинамически значимые стенозы внутренних сонных артерий (справа до 50%, слева до 60%). В декабре 2014г отмечено снижение титров Ат, доза азатиоприна уменьшена до 50 мг/сут. При ХМ зарегистрированы 195 пауз (максимальная продолжительность 3,78 сек), в связи с чем бисопролол полностью отменен. Чувствовала себя удовлетворительно в течение последующего года.

В декабре 2015г появилась и постепенно наросла одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, госпитализирована в ФТК. При ЭхоКГ выявлено снижение ФВ до 41% без дилатации ЛЖ. Нагрузочные пробы не проводились в связи с одышкой, от проведения чреспищеводной электростимуляции сердца для исключения ишемии миокарда больная отказалась. При ХМ без β-блокаторов зарегистрированы эпизоды синоатриальной блокады II степени с паузами до 2,5 сек в сочетании с синусовой тахикардией. Учитывая необходимость терапии β-блокаторами (по поводу ХСН, гипертонии, ИБС), максимальные паузы 3,78 сек и обмороки в анамнезе, рекомендована имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). С учетом существенного нарастания титров Ат (табл. 1) ухудшение состояния расценено как следствие обострения миокардита, доза азатиоприна вновь увеличена до 150 мг/сут. (переносимость хорошая, отмечен также регресс псориаза).

В январе 2016г по месту жительства имплантирован ЭКС. Непосредственно перед имплантацией аппарата при ХМ регистрировались паузы до 6,25 сек (рис. 2). После имплантации ЭКС была возобновлена терапия бисопрололом 2,5 мг. Самочувствие улучшилось: перестали беспокоить эпизоды головокружения, уменьшилась одышка, вновь возросла толерантность к физическим нагрузкам, ФВ стабилизировалась на уровне 50-52%.

Состояние больной оставалось стабильным вплоть до декабря 2018г (табл. 1), когда отметила нарастание одышки, ощущение “кома за грудиной” без четкой связи с физическими нагрузками. При ЭхоКГ, выполненной по месту жительства в январе 2019г, ФВ ЛЖ составила 41%. В мае 2019г вновь госпитализирована в ФТК для исключения обострения миокардита. По данным ЭхоКГ, проведенной в клинике, ФВ составила 50%, не отмечено нарастания титра Ат, что потребовало поиска других причин ухудшения состояния. В связи с наличием факторов риска ИБС и верифицированного коронарного атеросклероза проведен нагрузочный тест — проба положительная (максимальная мощность нагрузки: 4,4 МЕТ (50 Вт); исходная ЧСС: 90 уд./мин; максимальная ЧСС 148 уд./мин; во время проведения теста появилось чувство тяжести за грудиной, сопровождавшееся изменениями на ЭКГ: горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V_5-V_6 до 0,16 мВ). Нарастание эпизодов одышки расценено как эквивалент стенокардии. Рекомендовано проведение повторной коронарографии по месту жительства.

В ноябре 2019г при коронарографии выявлен 75% стеноз ствола левой коронарной артерии, стеноз проксимальной трети ПНА 50%, ОА — без значимых стенозов, ПКА — стеноз в проксимальной трети 30%, стент в средней трети без признаков рестеноза. Рекомендовано проведение аортокоронарного шунтирования, от которого больная отказалась, в связи с чем в декабре 2019г было успешно выполнено бифуркационное стентирование ствола по методике Culotte. После этого отметила существенное улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки и исчезновения дискомфорта за грудиной.

Обсуждение

В представленном клиническом случае продемонстрировано одновременное наличие у больной двух заболеваний: хронического инфекционно-иммунного миокардита среднетяжелого течения, средней степени иммунологической активности, длительно леченного азатиоприном, и ИБС. И то и другое заболевание в равной степени определяют прогноз пациентки. В то же время в разные периоды в формировании клинической картины ведущую роль играли либо миокардит, либо прогрессирование ИБС.

Изначально явления ХСН у больной были расценены именно как проявление ИБС, несмотря на четкую связь появления симптомов с перенесенной инфекцией, быстрое снижение ФВ и дилатацию левых отделов, умеренную степень стенозов коронарных артерий и отсутствие верифицированной ишемии. Пациентке было выполнено стентирование ПКА, однако значимой положительной динамики в состоянии не отмечалось. Только после начала базисной терапии миокардита удалось добиться существенного прироста ФВ (с 21-39% до 52%), нормализации размеров камер сердца и контроля

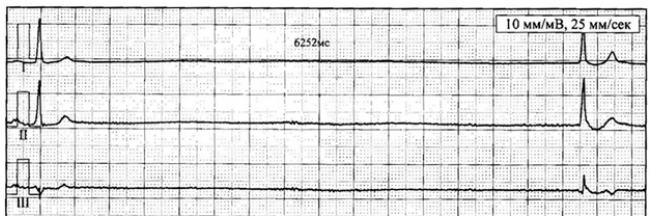


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторирования ЭКГ (объяснения в тексте).

над симптомами ХСН. Нарушения автоматизма синусового узда, которые отмечались с самого начала, могут быть как проявлением миокардита, так и ИБС. Однако восстановленный кровоток по ПКА (проходимый стент), одновременное снижение ФВ и нарастание титров Ат делают миокардит более вероятной причиной прогрессирования расстройств автоматизма. Во всяком случае, на тактику лечения (определение показаний к имплантации ЭКС) природа пауз не повлияла.

Что касается последнего ухудшения самочувствия больной, то ее длительный анамнез по миокардиту заставил врачей по месту жительства, исходно диагностировавших ИБС, расценить отрицательную динамику как нарастание активности миокардита. Она была вновь направлена в ФТК для определения дальнейшей тактики ведения, но причина, напротив, оказалась более “банальной”: при нагрузочной пробе верифицирована ишемия миокарда, обусловленная прогрессированием коронарного атеросклероза у пациентки с гипертонической болезнью, ожирением и не в полной мере контролируемым СД. Своевременное патогенетическое лечение (реваскуляризация) вновь позволило добиться стабилизации состояния на хорошем уровне.

Учитывая высокую распространенность и миокардита, и ИБС, сочетание этих двух нозологий вполне вероятно. Тем не менее, в литературе крайне мало данных на этот счет. Встречается много публикаций об инфарктоподобном варианте миокардита, однако о сочетании миокардита и “классической” ИБС удалось обнаружить лишь несколько публикаций. Группой японских ученых описан пациент с длительным анамнезом ИБС с многососудистым поражением, причиной острой декомпенсации ХСН у которого стал морфологически верифицированный лимфоцитарный фульминантный миокардит, сперва расцененный как острый коронарный синдром [3]. Основной посыл авторов совпадает с нашим: наличие у больного верифицированной ИБС может затруднять своевременную диагностику миокардита и следует иметь в виду присоединение миокардита как одну из причин ухудшения состояния ранее стабильного пациента с ИБС.

В 1999г учеными из Италии описано 7 пациентов с распространенным коронарным атеросклерозом, бивентрикулярной сердечной недостаточностью и дилатацией правого желудочка и ЛЖ без предшествующего ИМ. У всех этих больных при биопсии миокарда был диагностирован активный лимфоцитарный мио-

кардит в соответствии с Далласскими критериями, кроме того, у двух пациентов отмечалось повышение титров Ат. Двоим пациентам, помимо классического лечения ХСН, была назначена иммуносупрессивная терапия миокардита сочетанием преднизолона и азатиоприна, и через 8 мес. у них отмечено существенное увеличение ФВ ЛЖ (с 15% до 50% и с 20% до 38%), в то время как у 5 больных без иммуносупрессивной терапии ФВ осталась низкой и один из них умер [4].

Мы неоднократно наблюдали случаи сочетания различных форм ИБС и миокардита. При наблюдении за более чем 600 больными с миокардитом нами выделены два варианта инфарктоподобного миокардита (благоприятный и неблагоприятный), описаны многочисленные формы микроваскулярной ишемии в рамках миокардита без развития некроза [5, 6], случаи истинного сочетания ИБС (в т.ч. осложненной ИМ) с морфологически верифицированным миокардитом, а также случаи развития миокардита после ИМ [7]. В последней ситуации речь может идти о развитии вторичного иммунного воспаления, которое следует назвать миокардиальным вариантом синдрома Дресслера.

Неоднократно приходилось также писать о неоднозначности и неоправданном зачастую использовании клинического термина “ишемическая кардиомиопатия”, который, к сожалению, стал применяться и патологоанатомами вместо гораздо более правильного и понятного в их области диагноза “мелкоочаговый кардиосклероз”. Под ишемической кардиомиопатией сегодня чаще всего понимают выраженное постинфарктное ремоделирование ЛЖ с дилатацией его полости и прогрессирующим снижением ФВ, однако в 1970г этот термин был предложен для обозначения синдрома дилатационной кардиомиопатии у больных с многососудистым коронарным атеросклерозом независимо от ИМ в анамнезе. При этом остаются неясными причины развития кардиомиопатии лишь у небольшой части пациентов с ИБС. Очевидно, что помимо хронической ишемии должны иметь место особые факторы, которые присутствуют не у всех, — вероятно, генетические.

В представленном случае у нас нет оснований думать о развитии истинной ишемической кардиомиопатии по целому ряду причин: исходно не было не только ИМ и тяжелого многососудистого поражения (по оценке В.А. Сулимова, степень стенозов была еще меньше, чем описано в больнице по месту жительства), но и верифицированной ишемии; значительное улучшение состояния и возрастание систолической функции ЛЖ были достигнуты в отсутствие полной реваскуляризации миокарда; до имплантации ЭКС (т.е. на протяжении первых трёх лет болезни) β-блокаторы использовались лишь в минимальной дозе и затем были вынужденно отменены, что не позволяет говорить об оптимальной медикаментозной терапии ИБС и ХСН; выраженный клинический эффект был достигнут назначением азатиоприна.

Таким образом, при развитии у пациентов с коронарным атеросклерозом без признаков перенесенного ИМ “необъяснимой” бивентрикулярной ХСН следует всегда помнить о необходимости активно диагностировать и лечить миокардит.

Заключение

Наличие умеренного коронарного атеросклероза в отсутствие признаков ишемии и ИМ не должно рассматриваться как единственная причина выраженной систолической дисфункции миокарда. У больных с верифицированной ИБС ухудшение состояния в виде нарастания симптомов ХСН со значительным снижением ФВ и дилатацией камер сердца может быть обусловлено не только прогрессированием коронарного атеросклероза, но и наличием миокардита. Диагностика и лечение миокардита проводятся по обычным принципам и позволяют добиться улучшения систолической функции ЛЖ и контроля над симптомами ХСН. Активный миокардит и ИБС в равной степени определяют прогноз пациента и в равной степени требуют лечения. При наличии такого сочетания причины ухудшения состояния и показания к различным видам лечения должны дифференцированно переоцениваться на каждом этапе болезни.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. Paleyev NR, Paleyev FN. Non-coronarogenic myocardial diseases and their classification. Russ J Cardiol. 2009;(3):5-9. (In Russ.) Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. Российский кардиологический журнал. 2009;(3):5-9.
3. Fujita S, Okamoto R, Takamura T, et al. Fulminant myocarditis in a patient with severe coronary artery disease. J Cardiol Cases. 2013;9(1):15-7. doi:10.1016/j.jccase.2013.08.010.
4. Frustaci A, Chimenti C, Maseri A. Global biventricular dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease may be caused by myocarditis. Circulation. 1999;99(10):1295-9. doi:10.1161/01.cir.99.10.1295.
5. Nedostup AV, Blagova OV, Kogan EA, et al. Myocardial vasculitis: nosologic unit, clinical picture, diagnostics, treatment. Kardiologija i Cardiovasc Surg. 2011;4(3):85-92. (In Russ.) Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А. и др. Миокардиальный васкулит: нозологическая принадлежность, клиническая картина, диагностика, лечение. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011;4(3):85-92.
6. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). Russ J Cardiol. 2014;(5):13-22. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). Российский кардиологический журнал. 2014;(5):13-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.
7. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Msk.: Geotar-Media, 2019. p. 884. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. Мск.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. p.884. ISBN: 978-5-9704-4743-7.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4046

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда: разбор клинического случая и обсуждение проблемы

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С., Евдокимова Л. С., Хомуло А. Д., Рождественская М. В.

В статье описан клинический случай острого повреждения миокарда, которое развилось на фоне системной воспалительной реакции у пациента с обострением хронического тонзиллита, не имевшего признаков атеросклероза в коронарных артериях и патологических изменений при магнитно-резонансной томографии сердца. Представлены дифференциальный диагноз и обсуждение проблемы острого неишемического повреждения миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острое повреждение миокарда, магнитно-резонансная томография, миокардит.

Отношения и деятельность: нет.

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

Болдуева С. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Евдокимов Д. С. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Евдокимова Л. С. — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-7731-0109, Хомуло А. Д. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-1918-5661, Рождественская М. В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-6298-547X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanaboldueva@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОРЛ — острая ревматическая лихорадка, СВР — системная воспалительная реакция, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 04.08.2020
Рецензия получена 10.08.2020
Принята к публикации 07.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Болдуева С. А., Евдокимов Д. С., Евдокимова Л. С., Хомуло А. Д., Рождественская М. В. Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда: разбор клинического случая и обсуждение проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4046. doi:10.15829/1560-4071-2020-4046

Differential diagnosis of acute myocardial injury: a case report and discussion

Boldueva S. A., Evdokimov D. S., Evdokimova L. S., Khomulo A. D., Rozhdestvenskaya M. V.

The article describes a case report of acute myocardial injury developed against the background of systemic inflammatory response in a patient with chronic tonsillitis exacerbation, who had no signs of coronary artery atherosclerosis and pathological changes according to cardiac magnetic resonance imaging. The differential diagnosis and discussion of the problem of acute non-ischemic myocardial injury are presented.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial injury, magnetic resonance imaging, myocarditis.

Relationships and Activities: none.

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Boldueva S. A.* ORCID: 0000-0002-1898-084X, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Evdokimova L. S. ORCID: 0000-0002-7731-0109, Khomulo A. D. ORCID: 0000-0002-1918-5661, Rozhdestvenskaya M. V. ORCID: 0000-0002-6298-547X.

*Corresponding author: svetlanaboldueva@mail.ru

Received: 04.08.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 07.09.2020

For citation: Boldueva S. A., Evdokimov D. S., Evdokimova L. S., Khomulo A. D., Rozhdestvenskaya M. V. Differential diagnosis of acute myocardial injury: a case report and discussion. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4046. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4046

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ), существует множество причин острого повреждения миокарда, связанных как непосредственно с ишемией миокарда, так и с другими неишемическими причинами, например миокардитом, сепсисом, хронической болезнью почек и другими [1]. Установить причину повреждения миокарда бывает достаточно сложно, требуется выполнение высокотехнологичных методов обследования, которые также не всегда могут дать четкий ответ на вопрос о причине повреждения. Представляем клиническое наблюдение острого повреждения миокарда, обусловленного системной воспалительной реакцией (СВР), возникшей на фоне обострения хронического тонзиллита.

Пациент Ф. 44 лет поступил 09.02.2020 в отделение кардиореанимации СЗГМУ им. И. И. Мечникова переводом из городской инфекционной больницы

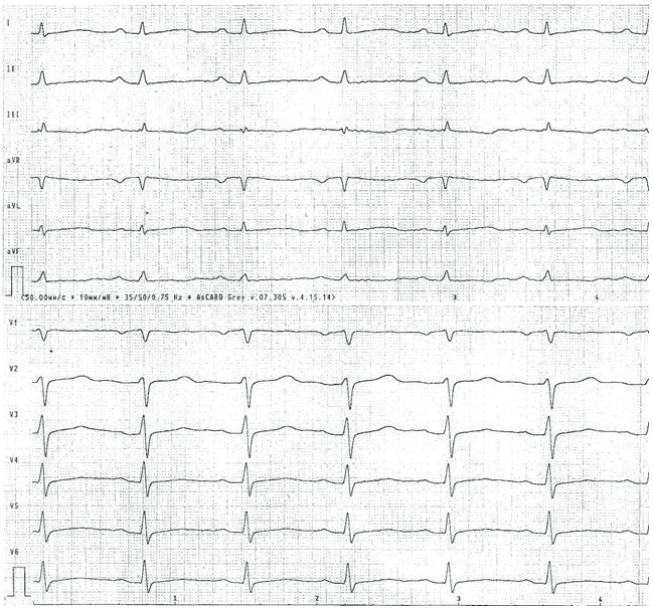


Рис. 1. ЭКГ при поступлении в отделение кардиореанимации.

им. С. П. Боткина с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST от 08.02.2020, лакунарная ангина.

При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, озноб, боль в горле, усиливающуюся при глотании.

Считает себя больным с вечера 05.02.2020, когда около 19 ч почувствовал резкую слабость, появился озноб, температура тела повысилась до 37,4° С. Спустя два часа возникли жалобы на выраженную боль в горле, усиливающуюся при глотании, ломоту в мышцах тела; температура тела повысилась до 40,5° С. Пациент начал полоскать горло антисептиками, принимать парацетамол. На фоне приёма парацетамола (500 мг) температура на несколько часов снизилась до 39,2° С, со слов, за 2 дня принял около 10 таблеток. При самостоятельном осмотре глотки увидел белый, густой налет на миндалинах, выраженную гиперемию небных миндалин и мягкого неба. С 07.02.2020, учитывая сохраняющиеся боль в горле и повышение температуры тела до 39-40° С, возникновение интенсивной ломоты в коленных суставах, самостоятельно начал прием амоксиклава по 500 мг х 2 раза/сут. 08.02.2020 отметил резкое снижение температуры тела до 37,4° С, в дальнейшем температуру выше 38° С не отмечал. В тот же день около 15 ч внезапно появилась жгучая боль за грудиной средней интенсивности, с иррадиацией в левое плечо, левую руку и межлопаточное пространство. Пациент принял две таблетки нурофена, интенсивность боли несколько уменьшилась. В 18:00 после дневного сна и выполнения незначительной физической нагрузки возобновились боли давяще-сжимающего характера за грудиной, иррадиирующие в левое плечо и левую руку, межлопаточное пространство, боль усиливалась, когда пациент вставал. Была вызвана “скорая помощь”, снята электрокардиограмма (ЭКГ), со слов больного изменений на ЭКГ не было, неоднократный сублингвальный прием нитратов болевого синдрома не купировал и пациент был госпитализирован в городскую инфекционную больницу им. С. П. Боткина с диагнозом “лакунарная ангина”. Болевой синдром в грудной клетке прошел к моменту госпитализации и больше не рецидивировал. Пациент осмотрен оториноларингологом, диагноз обострения хронического тонзиллита подтвержден, взяты мазки на дифтерию, оказавшиеся отрицательными. Учитывая жалобы на боль в грудной клетке пациент был осмотрен кардиологом, взят анализ крови на тропонин Т, который оказался повышенным — 750 пг/мл (при норме до 100 пг/мл), в связи с чем пациент был переведен в кардиореанимационное отделение СЗГМУ им. И. И. Мечникова 09.02.2020 с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, лакунарная ангина.

Из анамнеза жизни известно, что в течение последних лет 4-5 раз в год болел ангинами, около 3 лет артериальная гипертензия с максимальными цифрами 150/90 мм рт.ст., постоянной гипотензивной терапии не получал. Аллергологический анамнез спокойный, эпидемиологический анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена. Вредные привычки: курил 24 года по 1 пачке в сут. (индекс курения — 24), алкоголь употребляет умеренно.

Объективно при осмотре состояние средней степени тяжести, сознание ясное. При термометрии температура тела — 37,3° С. Конституция гиперстеническая, имеется ожирение 1 степени (индекс массы тела — 31,6 кг/м^2). Артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Пульс ритмичный, 80 уд./мин, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, шумов нет. Частота дыхания — 16 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. При осмотре глотки — выраженная гиперемия зева, миндалины увеличены, покрыты белым налетом. В остальном при осмотре по системам органов — без особенностей.

На ЭКГ при поступлении в кардиореанимацию: синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд./мин, в отведениях I, II, aVL, aVF, V4-6 регистрируются сглаженные зубцы Т (рис. 1). Тропонин Т — 903,3 пг/мл, (норма до 100 пг/мл) с последующим закономерным снижением и нормализацией к 7 сут. При эхокардиографии (ЭхоКГ): фракция выброса методом Симпсона — 57,6%, конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) — 51 мм, конечно-систолический размер ЛЖ — 33 мм, масса миокарда ЛЖ — 140,5 г, объем левого предсердия — 35 мл, диаметр нижней полой вены — 11 мм, расчетное давление в легочной артерии — 22 мм рт.ст., зон

нарушения локальной сократимости не выявлено, клапанный аппарат без значимых изменений, избыточной жидкости в полости перикарда нет.

Учитывая отсутствие болевого синдрома при поступлении, типичных изменений ЭКГ и зон нарушения сократимости при ЭхоКГ, а также наличие острого инфекционного заболевания, от проведения коронарографии в день поступления было решено воздержаться.

В клиническом анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз: лейкоцитов 12,2*10^9/л, нейтрофилов 9,2*10^9/л. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение следующих показателей: аспартатаминотрансферазы до 78 Ед/л, креатинфосфокиназы до 540 Ед/л, креатинфосфокиназы МВ до 55 Ед/л, С-реактивного белка до 138,8 мг/л. Глюкоза крови была 6,1 ммоль/л, креатинин — 95 мкмоль/л, мочевина — 5,9 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин — 4,7 ммоль/л, триглицериды — 3 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 0,4 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,92 ммоль/л; коэффициент атерогенности 10,7. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 10.02.2020 очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

В общем анализе мочи: относительная плотность — 1,015, белок 0,58 г/л, эритроцитов до 87/мкл, лейкоцитов — 27/мкл, переходный эпителий — 6/мкл, зернистых цилиндров 3 ед/мл.

Представление о больном при поступлении: у пациента 44 лет с явлениями метаболического синдрома на фоне обострения хронического тонзиллита, протекавшего с фебрильной лихорадкой и выраженной интоксикацией, развился длительный болевой синдром в грудной клетке, похожий на ангинозный, но не сопровождавшийся типичными изменениями ЭКГ и нарушениями сократимости ЛЖ, но сочетавшийся с повышением уровня тропонина, исследованного в динамике. Необходимо проводить дифференциальный диагноз между острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) (ангина, артралгии, общевоспалительный синдром, болевой синдром в грудной клетке, который может быть проявлением миоперикардита, развившегося, однако, в первые дни болезни, что не является характерным для ОРЛ), ОКС без подъема сегмента ST и острым повреждением миокарда на фоне инфекционного процесса. Для уточнения характера поражения почек (острый гломерулонефрит? острый интерстициальный нефрит на фоне избыточного приема нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков? изменения мочи на фоне общевоспалительного синдрома?) требуется дообследование.

По данным посева мазка из ротоглотки и миндалин выявлен сливной рост *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus epidermidis*. Антитела к стрептолизину-О не обнаружены. Также был определен уровень С3-комплемента — 1,3 г/л (норма: 0,9-1,8 г/л). При исследовании венозной крови уровень циркулирующих иммунных комплексов — 14 Ед (норма: 50-80 Ед).

На ЭКГ на второй день госпитализации: синусовый ритм с ЧСС 86 уд./мин, в сравнении с ЭКГ от 09.02.2020 без существенных изменений. Повторная ЭхоКГ через 3 дня после поступления — без динамики.

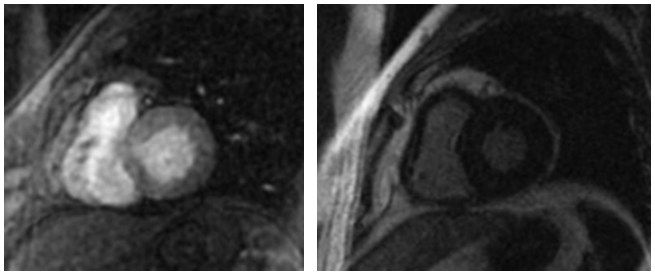
В повторных анализах мочи на 3 сут. госпитализации: относительная плотность мочи — 1,020, белка — 0,3 г/л, эритроцитов — 138/мкл, сгустков эритроцитов — 5/мкл, лейкоцитов — 19/мкл, переходный эпителий — 4/мкл, гиалиновых цилиндров — 2 ед/мл. Общий анализ мочи на 5 сут. нормализовался. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоцитов — 300 клеток/мл, эритроцитов — 675 клеток/мл, цилиндры — 10 ед/мл. Суточная потеря белка составила 0,95 г/л.

Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек — паренхима почек однородная, эхогенность не изменена, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Конкременты не лоцируются. Заключение: при ЭхоКГ патологические изменения почек не выявлены.

Таким образом, по результатам проведенных исследований данных за ОРЛ не получено: из “больших признаков” подозрение на миоперикардит не подтвердилось, о чем подробнее будет сказано ниже, “малые признаки” — артралгия, лихорадка, повышение С-реактивного белка имелись, однако бета-гемолитический стрептококк группы А не обнаружен, антистрептококковые антитела отсутствуют. Доказательств в пользу острого гломерулонефрита (отсутствие острого нефритического синдрома), нормальные значения комплемента, быстрая нормализация показателей мочи, имевшихся в первые дни болезни на фоне инфекции, а также — острого интерстициального нефрита (адекватный диурез, нормальная относительная плотность мочи и уровень креатинина, быстрая нормализация мочевого осадка) — также не было. Преходящие изменения в анализах мочи укладывались в картину общевоспалительного синдрома.

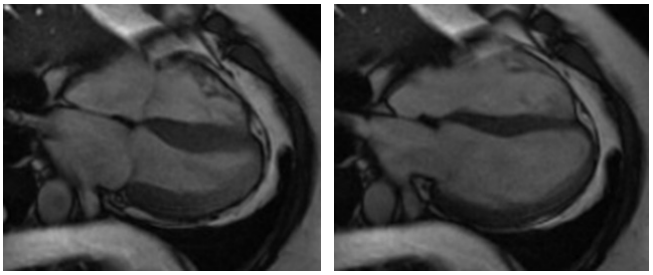
В связи с подозрением на ОКС без подъема ST у больного с признаками метаболического синдрома и факторами сердечно-сосудистого риска после нормализации температуры тела была проведена коронарография, при которой изменений в коронарных артериях (КА) не обнаружено.

Для исключения миокардита и ишемических некрозов миокарда 17.02.2020 была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием: фракция выброса — 69%, камеры сердца не расширены, сократительная способность сохранена, нарушений локальной сокра-



А Б

Рис. 2. МРТ сердца, короткая ось. Перфузия миокарда (**А**), отсутствие участков нарушения перфузии и отсроченное контрастирование миокарда (**Б**), отсутствие участков накопления контрастного препарата.



А Б

Рис. 3. МРТ сердца, четырехкамерный вид. Исследование в систолу (**А**) и в диастолу (**Б**), отсутствие зон нарушения сократимости.

тимости не выявлено. МРТ-признаков отека миокарда не обнаружено (рис. 2, 3). На отсроченных постконтрастных изображениях патологического накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ не выявлено. Заключение: МРТ — данных за отек миокарда ЛЖ не получено, воспалительные и постишемические изменения не выявлены.

Таким образом, после исключения миокардита и ИМ, наиболее вероятным объяснением повышения тропонина стало острое обратимое повреждение миокарда вследствие СВР на фоне тяжелого бактериального тонзиллита.

В стационаре пациент получал следующую терапию: амоксициллин + клавулановая кислота, двойная дезагрегантная терапия (до коронарографии), статины, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось: лихорадка отсутствовала, боли в грудной клетке не рецидивировали, одышки, перебоев в сердце, слабости пациент не отмечал, ангина находилась в стадии разрешения. Клинический анализ крови, С-реактивный белок и трансаминазы нормализовались к 5 сут. госпитализации. При выписке больному было рекомендовано дообследование на предмет выявления стеатогепатита, контроль анализов мочи на фоне лихорадки для исключения болезни Берже, постоянный прием статинов и гипотензивных препаратов, устранение факторов сердечно-сосудистого риска.

Обсуждение

Больной с выраженным обострением хронического тонзиллита поступил в кардиореанимационное отделение с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в связи с перенесенным болевым синдромом в грудной клетке и повышенным тропонином. Болевой синдром хоть и напоминал ангинозный, но развился на фоне выраженных артралгий и интоксикации, отвечал на прием нестероидных противовоспалительных средств, а не нитратов, продолжался долго, около 6 ч, и при этом не было типичных изменений ЭКГ и нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ при повторных исследованиях. При коронарографии КА были без признаков атеросклероза, по результатам МРТ сердца данных за перенесенный ИМ также получено не было.

Предположение об ОРЛ с развитием миоперикардита было не очень убедительным с самого начала в связи с возникновением болей рано, на 3 день болезни, и впоследствии не подтвердилось по данным лабораторных исследований. Шума трения перикарда и специфических для перикардита изменений ЭКГ также не было. Наконец, миокардит по результатам МРТ сердца с контрастированием выявлен не был. Таким образом, болевой синдром мог объясняться мышечными болями на фоне лихорадки и острого инфекционного процесса.

Тогда остается вопрос, чем же был обусловлен наблюдавшийся у больного вираж тропонина? На наш взгляд, данный феномен у пациента можно объяснить острым повреждением миокарда на фоне СВР, развившейся вследствие бактериальной инфекции. О выраженности системного воспалительного ответа, помимо длительной лихорадки, нейтрофильного лейкоцитоза и высокого С-реактивного белка, свидетельствовали также имевшиеся у пациента при поступлении изменения в моче и реакция со стороны печени (повышение трансаминаз).

Как следует из недавних европейских и отечественных документов, повышение уровня тропонинов далеко не всегда свидетельствует об ОКС и, при отсутствии других признаков ишемии, может отражать повреждение миокарда, острое или хроническое, которое, в свою очередь, развивается по разным причинам [1].

Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда и ОКС бывает непроста. Помимо тропонинов, в первую очередь, следует учитывать наличие признаков острой ишемии миокарда: клиническая картина, соответствующие изменения на ЭКГ, зоны локальных нарушений сократимости миокарда с помощью визуализирующих методов, и, безусловно, — данные коронарографии. В случае тромбоза КА на фоне выраженных атеросклеротических изме-

нений при ангиографии диагностических проблем, как правило, нет, и речь идет об ИМ 1 типа.

При отсутствии значимых (>50%) изменений КА и явлений острого тромбоза, но наличии *признаков ишемии и повышения тропонина* — речь пойдет о так называемом ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). ИМБОКА — это рабочий диагноз, требующий поиска причины ИМ или его "масок": миокардит, синдром такоцубо и др. [2].

Следует иметь в виду, что одной из причин ИМБОКА может быть повреждение небольшой атеросклеротической бляшки с развитием тромбоза, признаки которого по данным коронароангиографии могут отсутствовать вследствие спонтанного тромболизиса; в этом случае диагноз подтверждается внутрикоронарными визуализирующими методами: внутрикоронарное УЗИ или оптическая когерентная томография. При такой информации рабочий диагноз ИМБОКА должен быть трансформирован в диагноз ИМ 1 типа. Другой вариант ИМБОКА имеет место, когда в предполагаемой инфаркт-связанной КА нет значимых атеросклеротических изменений и/или признаков тромбоза, но ишемия может объясняться остро развившимся несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, возникающих, например, из-за спазма КА, аритмии, на фоне тяжелого гипертонического криза и т.д. При этой ситуации окончательным диагнозом будет ИМ 2 типа [1].

Далеко не всегда удается сразу установить причину ИМБОКА, учитывая отсутствие широкой доступности внутрикоронарных способов визуализации. В таком случае ключевым методом диагностики является МРТ сердца, позволяющая визуализировать зону ишемического некроза при ИМ, в т.ч. и при гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшке, а также исключить миокардит и другие причины повреждения миокарда, например, синдром такоцубо, амилоидоз, саркоидоз и прочие [1, 2].

Если же клинических симптомов ОКС и признаков ишемического повреждения по данным ЭКГ и ЭхоКГ не имеется, повышение тропонинов может объясняться острым или хроническим повреждением миокарда, которое возникает при таких состояниях, как сепсис, терминальная хроническая болезнь почек, тяжелая дыхательная недостаточность и другие [1]. Можно добавить, что у пациентов с COVID-19 и тяжелым поражением легких описаны случаи острого повреждения миокарда, усугубляющие прогноз заболевания [3].

В нашем наблюдении у больного имелась бактериальная инфекция, сопровождающаяся СВР. По мнению экспертов, такая реакция организма при сепсисе и других инфекционных процессах может быть самостоятельной причиной повреждения миокарда. Как известно, основными медиаторами воспаления, обладающими прямым цитотоксическим действием, являются фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6, которые в большом количестве присутствуют в крови пациентов с сепсисом и другими тяжелыми инфекциями [4]. В норме определенная часть внутриклеточного тропонина находится в связанном состоянии с миофиламентами, а некоторая — свободно располагается в цитозоле клетки. Повышение содержания тропонина в крови может быть связано не только с некрозом кардиомиоцитов, сопровождающимся разрывом миофиламентов, но и с утечкой цитозольного тропонинового пула из-за повышения проницаемости сарколеммы, возникающей за счет действия эндотоксинов, цитокинов, а также активных радикалов кислорода [5].

Проблема ишемических и неишемических повреждений миокарда является относительно новой для современной кардиологии и далеко не все вопросы к настоящему времени разрешены. Так, например, насколько чувствителен метод МРТ в выявлении острых ишемических повреждений миокарда и дифференциальной диагностике их с миокардитом? Особенно, если такие повреждения невелики по объему вовлеченного миокарда. Так, по данным ряда авторов, у 10-20% пациентов с ИМБОКА не находили изменений при МРТ сердца [6]. Возможно, имеют значение сроки выполнения МРТ [6].

Еще менее изученным является вопрос, можно ли с помощью МРТ сердца визуализировать повреждения миокарда, возникающие при сепсисе и СВР, когда имеется повышение тропонинов? Какой характер имеет это повреждение? Ведь, как известно, термин "повреждение" является общепатологическим понятием и включает в себя множество фенотипов. В исследовании Siddiqui Y, et al. (2013) изучалась группа пациентов с повышенным тропонином I на фоне сепсиса или СВР и было обнаружено увеличение времени T2-релаксации эпикардиального слоя миокарда, что говорит о неишемическом обратимом механизме повреждения миокарда за счет воспаления или развития тканевого ацидоза [7]. Похожие результаты получили и Takasu O, et al. (2013) при анализе сердец погибших пациентов с сепсисом. Авторами выявлено, что в "септических сердцах" отсутствовали признаки необратимого острого повреждения и гибели клеток, т.е. признаки некроза, но имелось очаговое, по мнению авторов, потенциально обратимое повреждение митохондрий кардиомиоцитов [8].

Таким образом, вопросы дифференциальной диагностики ОКС и острого повреждения миокарда, а также механизмы последнего, в т.ч. и на фоне системной воспалительной реакции, требуют дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):7-21. (In Russ.) Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019;(6):7-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
2. Boldueva SA, Feoktistova VS. Myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis (MINOCA): review (part 1): definithion, epidemiology, main clinical forms. Emergency Cardiology. 2019;3-4:4-14. (In Russ.) Болдуева С.А., Феоктистова В.С. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Обзор данных литературы (часть I): понятие, эпидемиология, основные клинические формы. Неотложная кардиология. 2019;3-4:4-14. doi:10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2020.82.51.001.
3. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance. (Last update: 28 May 2020).
4. Kumar A, Kumar A, Paladugu B, et al. Transforming growth factor-beta 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and human septic shock serum. CritCareMed. 2007;35(2):358-64. doi:10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4.
5. Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. Crit Care. 2006;10(4):224. doi:10.1186/cc4991.
6. Collste O, Sorensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. J Int Med. 2013;273(2):189-96. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x.
7. Siddiqui Y, Crouser ED, Raman SV. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis. Am J RespirCrit Care Med. 2013;188(8):1037-9. doi:10.1164/rccm.201304-0744LE.
8. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(5):509-17. doi:10.1164/rccm.201211-1983OC.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3942

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей

Вайханская Т. Г.[1], Курушко Т. В.[1], Персидских Ю. А.[1], Сивицкая Л. Н.[2]

Предсердная кардиомиопатия (ПКМ) — это достаточно часто встречающаяся, но клинически недооцениваемая патология, для которой характерно увеличение размеров предсердий и их дисфункция. Ранее ПКМ традиционно считалась первичным расстройством, но в 2016г эта концепция была пересмотрена международными экспертами во главе с рабочей группой Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) с включением позиции вторичного ремоделирования предсердий. В согласованном документе EHRA детально представлены аспекты анатомии, патофизиологии предсердий, предложены дефиниции ПКМ, гистологическая классификация, изложены молекулярные механизмы, влияющие на развитие предсердной аритмии, обозначены проблемы персонифицированного лечения и оптимизации показаний к катетерной абляции.

Аспекты практического применения предложенной системы классификации ПКМ, обоснованной с позиций патогистологической морфологии, вопросы клинической значимости новой концепции ПКМ и потенциальной роли этой информации для практического врача в выборе контроля ритма/частоты при фибрилляции предсердий и профилактике тромбоэмболических осложнений представлены в данной статье. В качестве иллюстративного материала продемонстрированы два клинических наблюдения ПКМ с “первичным” и “вторичным” ремоделированием предсердий (семейная форма ПКМ, ассоциированной с мутацией в гене *NPPA*, вызывающей первичный дефект структуры и функции предсердий; и случай “вторичной” ПКМ, обусловленной длительным периодом суправентрикулярной тахиаритмии, детерминированной мутацией в гене *SCN1B*).

Ключевые слова: ремоделирование предсердий, предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, электромеханическая дисфункция предсердий, ген *NPPA*.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; [2]ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Персидских Ю. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0003-0279-912X, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaikh@mail.ru

АВ — атриовентрикулярная, АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МД — мышечная дистрофия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАК — пероральные антикоагулянты, ПКМ — предсердная кардиомиопатия, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ПЖ — правый желудочек, РЧА — радиочастотная аблация, СВ — суправентрикулярная, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФПКМ — фиброзная предсердная кардиомиопатия, ХМ — Холтер-мониторинг, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — англ. next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Рукопись получена 02.06.2020
Рецензия получена 02.07.2020
Принята к публикации 09.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Вайханская Т. Г., Курушко Т. В., Персидских Ю. А., Сивицкая Л. Н. Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3942. doi:10.15829/1560-4071-2020-3942

Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history

Vaikhanskaya T. G.[1], Kurushko T. V.[1], Persianskikh Yu. A.[1], Sivitskaya L. N.[2]

Atrial cardiomyopathy (ACM) is a relatively common but clinically underestimated disorder, which is characterized by an increased atrial size and dysfunction. Previously, ACM was considered a primary disorder, but in 2016 this concept was revised by European Heart Rhythm Association (EHRA) working group with inclusion of secondary atrial remodeling. The EHRA document details aspects of atrial anatomy and pathophysiology, proposes definitions of ACM, histological classification, outlines the molecular mechanisms of atrial arrhythmia and the problems of personalized treatment and optimization of indications for catheter ablation.

Practical application of the proposed ACM classification system, the clinical significance of novel ACM concept and the potential role of this information for a practitioner are presented in this article. Two clinical cases of ACM with “primary” (familial form of ACM due to *NPPA* gene mutation with primary defect in atrial structure and function) and “secondary” atrial remodeling (ACM caused by a long-term supraventricular tachyarrhythmias due to *SCN1B* gene mutation).

Key words: atrial remodeling, atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, atrial electromechanical dysfunction, *NPPA* gene.

Relationships and Activities: none.

[1]Republican Science-Practical Centre “Cardiology”, Minsk; [2]Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Persianskikh Yu. A. ORCID: 0000-0003-0279-912X, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 02.06.2020 **Revision Received:** 02.07.2020 **Accepted:** 09.07.2020

For citation: Vaikhanskaya T. G., Kurushko T. V., Persianskikh Yu. A., Sivitskaya L. N. Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3942. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3942

В последние годы в научном сообществе значительно повысился интерес к изучению структурных и электромеханических предсердных аномалий как маркеров неблагоприятного клинического прогноза в различных группах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нозология, терминология и дефиниции "предсердной кардиомиопатии" сегодня являются предметом для продолжающихся научных дискуссий. Однако тот факт, что предсердная кардиомиопатия (ПКМ) — это достаточно часто встречающаяся, но клинически все еще недооцениваемая патология, для которой характерно увеличение размеров предсердий и их дисфункция, у большинства исследователей не вызывает сомнений.

Первое сообщение о семейной форме фиброзной предсердной кардиомиопатии (ФПКМ) было представлено Williams D, et al. (1972) при длительном наблюдении членов семьи с предсердной эктопией и атриовентрикулярной (АВ) блокадой, когда у трех из пяти братьев и сестер были выявлены прогрессирующие симптомы хроно-, дромо- и инотропной дисфункции предсердий [1]. Позже многие исследователи сообщали о гистопатологических изменениях в предсердиях (воспаление, интерстициальный или очаговый фиброз), которые наблюдались у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при отсутствии структурных причин аритмии, таких как клапанные пороки сердца или сердечная недостаточность (СН) [2, 3]. Kottkamp H, et al. (2012) впервые определили ФПКМ как независимую и прогрессирующую ПКМ — "специфическое заболевание с фиброзным поражением предсердий, которое не может быть обусловлено возрастом, болезнью сердца или наличием мерцательной аритмии" [4]. Авторы предположили, что специфическая форма ФПКМ является распространенным патологическим проявлением всех форм ФП, но вызвана первичным процессом в миоцитах предсердий, вне зависимости от аритмии. В 2016г эксперты рабочей группы Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Общества сердечного ритма (HRS), Азиатско-тихоокеанского общества сердечного ритма (APHRS) и Латиноамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (SOLAECE) предложили новые дефиниции ПКМ как "любой комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, воздействующих на предсердия и способствующих развитию клинически значимых проявлений" [5]. Это определение напоминает концепцию аритмогенного ремоделирования предсердий, определяемую как "любое изменение структуры или функции предсердий, которое способствует развитию предсердных аритмий" [6]. Однако новый элемент дефиниций ПКМ отражает потенциально важное положение — неблагоприятные последствия электромеханических нарушений в предсердиях могут совершенно не зависеть от предсердных аритмий. Это очень важный нюанс, подчеркивающий тот факт, что риск мозговых тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при наличии ПКМ может не зависеть от возникновения/развития ФП. Второе отличие состоит в том, что терминологический подтекст ремоделирования предсердий включает предположение о том, что предсердия были нормальными до того, как они подверглись каким-либо внешним воздействиям. Так, ПКМ может быть обусловлена первичными процессами в предсердиях — структурными, электрическими и функциональными нарушениями, характерными для части генетических болезней (например, вследствие мутаций в генах *MYL4* или *NPP*A [7, 8]), а также "вторичными" аритмогенными изменениями, вызванными изолированной ФП (с широким спектром генетических вариантов) и другими факторами риска ФП, вызывающими структурное ремоделирование миокарда [9, 10].

ПКМ — орфанная или распространенная патология?

Известно, что многие заболевания (гипертензия, клапанные пороки, СН, диабет, миокардит) или состояния (старение, курение, ожирение, метаболические нарушения) вызывают или способствуют развитию ПКМ [11]. Однако изменения в предсердиях, вызываемые этими заболеваниями, не являются строго специфичными для ПКМ (хотя патологические изменения имеют много общего) — локализация, распространенность и степень патологического ремоделирования предсердий зависят от длительности и тяжести течения болезни, от модификации многих других сопутствующих факторов, вызывающих значительные индивидуальные различия. Прогрессирование субстрата ремоделирования зависит от множества факторов, влияющих на реакцию кардиомиоцитов в ответ на электрические, механические, гемодинамические и метаболические стресс-воздействия. Некоторые компоненты ремоделирования предсердий являются обратимыми (адаптивными), тогда как другие являются перманентными (дезадаптивными). Прогрессирование предсердного повреждения вследствие основного заболевания сердца является основным патогенетическим фактором. Исследования последних лет продемонстрировали эффективность профилактики ФП с помощью успешного управления такими модифицируемыми факторами риска, как синдром обструктивного апноэ во сне, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия и дислипидемия [12-15]. Устранение этих нарушений способствовало предотвращению дальнейшего повреждения предсердий, и наоборот, утяжеление/дополнение факторов риска было связано с рецидивами и персистенцией ФП с прогрессированием патологического субстрата, что свидетельствует в поддержку постулата Wijffels-Allessie, согласно которому "ФП порождает ФП" [16].

Однако кроме того, что некоторые патологические процессы могут влиять на предсердия очень избирательно (например, ремоделирование, вызванное ФП), существуют и другие менее специфичные механизмы, которые вызывают изменения не только предсердий, но и желудочков в большей или меньшей степени (первичные кардиомиопатии, АГ, мышечные дистрофии (МД), амилоидоз, миокардиты) [17].

Таким образом, ПКМ ассоциирована со множеством причин, вызывающих или способствующих патологическому ремоделированию предсердий; наиболее частые причины — изолированная ФП, СН, АГ, миокардит, клапанные пороки сердца, сахарный диабет (СД), ожирение, амилоидоз, наследственные МД. Основные этиологические, клинические и морфометрические особенности ремоделирования предсердий, приводящих к электромеханической дисфункции и ПКМ, представлены в таблице 1 [5].

В 2016г эксперты рабочей группы EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE разработали консенсусный документ с детальным представлением предсердной анатомии, физиологии и патологии, дефиниций с гистологической классификацией ПКМ, молекулярных механизмов, влияющих на развитие аритмии, методов визуализации и картирования, где также обозначили проблемные вопросы персонифицированного лечения и оптимизации показаний к катетерной абляции. Авторы предложили гистологическую (патофизиологическую) классификацию с использованием аббревиатуры EHRAS (E от EHRA, HR от HRS, A от APHRS, S от SOLEACE) для определения 4 классов ПКМ [1]: I — преимущественно миоцит-зависимый тип (первичные изменения кардиомиоцитов); II — преимущественно фибробласт-зависимый тип (фиброзные изменения миокарда); III — смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип; и IV — тип, обусловленный инфильтрацией неколлагеновыми отложениями (табл. 2) [5].

Эта простая классификация отражает доминирующую морфологическую патологию при различных клинических и патофизиологических ситуациях, классы EHRAS (миоцит-зависимый, фибробласт-зависимый, смешанный и не связанный с коллагеновыми отложениями) соответствуют их гистопатологической характеристике. Однако как минимум две проблемы ограничивают применение этой классификации в клинической практике. Во-первых, система основана на гистологической интерпретации, требующей анализа образцов тканей предсердий для верификации, что в большинстве случаев технически невозможно выполнить. Во-вторых, существует значительное совпадение (перекрест) между классами EHRAS в пределах почти каждой этиологической категории ПКМ (табл. 1). Например, гистопатологическая характеристика клапанных пороков сердца может иметь признаки всех четырех классов; патоморфологические признаки АГ, СД и МД будут перекрываться в пределах трех классов. Только предсердный амилоидоз будет соответствовать одному классу (класс IV). В то время как I класс часто наблюдается у пациентов с генетически детерминированной ФП и СД, II класс характерен для предсердного ремоделирования при старении и курении (табл. 1). У пациентов с хронической СН тип ремоделирования соответствует классу III или II, в то время как класс IV часто наблюдается при изолированном поражении предсердий (жировая инфильтрация при ожирении, амилоидоз, гранулематоз и заболевания, которые сопровождаются воспалительными инфильтратами или гликосфинголипидными отложениями) [5].

Клиническое применение новой концепции с давней историей

На первый взгляд, классификация ПКМ представляется достаточно умозрительной и мало пригодной для практикующего врача, т.к. для большинства пациентов невозможно однозначно определить класс EHRAS без гистопатологической оценки, но даже если фенотип пациента однозначно отнесен к определенной категории I или IV класса, не совсем понятно, что следует предпринимать в дальнейшем и как правильно использовать эту информацию.

Однако если учесть, что все перечисленные классы ПКМ имеют один общий признак — электромеханическую дисфункцию предсердий, обусловленную структурным, механическим и электрическим ремоделированием, а эти изменения чаще всего приводят к развитию предсердной аритмии — ФП [5-7], которая ассоциирована с повышенным риском развития ТЭО, декомпенсации СН и смертности вследствие инсульта [11, 13-20], вполне ожидаемо, что анализ этиологии ПКМ, оценка показателей предсердной гемодинамики (спекл-трекинг, тканевой допплер), макроскопическое определение степени фиброза предсердий при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и выявление прокоагуляционного статуса пациентов будут иметь важное прогностическое и терапевтическое значение.

Так, на рисунке 1 представлены основные факторы тромбоэмболического риска, которые используются при стратификации риска пациентов с ФП для обоснованного назначения терапии пероральными антикоагулянтами (ОАК).

Сегодня широко применяется в практике оценочная шкала риска CHA_2DS_2-VASc, включающая предикторы (СН, АГ, возраст от 65 до 74 лет, возраст 75 лет и старше, женский пол, СД, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, ТЭО, сосудистые заболевания), которые определяют принятие решения о назначении ОАК согласно общепринятым текущим рекомендациям [20, 21]. Из-

Таблица 1

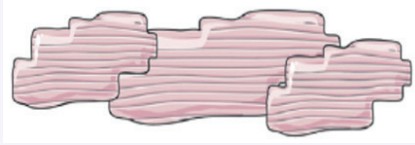
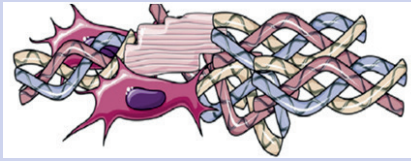
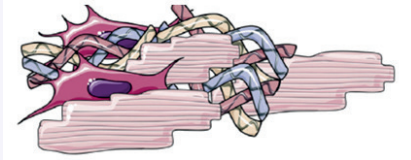
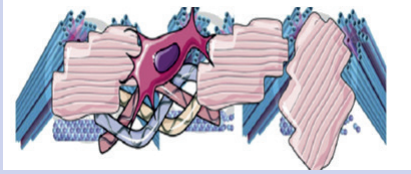
Этиология, структура и характеристика основных фенотипов ПКМ

Этиологическая категория ПКМ	Клинические и/или морфометрические особенности ремоделирования предсердий	Класс EHRAS
ФП (изолированная)	Морфометрия предсердий при длительно персистирующей ФП: гипертрофия кардиомиоцитов, миоцитолиз, интерстициальный фиброз и снижение экспрессии коннексина-43	I, II, III
Ожирение	Увеличение индекса массы тела на каждую единицу ассоциируется с повышением риска ФП на 3,5-5,3%	III, IV
СН	Ассоциированный с СН предсердный фенотип отличается ранним развитием фиброза предсердий (в большей степени, чем в желудочках). Компоненты ремоделирования (изменения ионного тока, коннексина), в отличие от ФП-индуцированного ремоделирования, не сопровождаются снижением потенциала действия и замедлением проводимости	II, III, IV
Клапанные пороки сердца	Стеноз и/или недостаточность митрального клапана, аортальный стеноз связаны со структурным ремоделированием предсердий и склонностью к ФП	I, II, III, IV
Миокардит	ФП примерно в 30% случаев является частью клинической картины миокардита	III, IV
Обструктивное апноэ во сне	Неблагоприятное влияние на проводящую функцию (замедление предсердной проводимости) с повышением предрасположенности к ФП	I, III
СД	СД является независимым фактором риска развития и прогрессирования ФП	I, III, IV
АГ	АГ ассоциирована с увеличением левого предсердия и изменениями зубца P на ЭКГ (доминирует отрицательная фаза в отведении V1), которые являются предикторами риска ФП	I, II, III
Старение	Аномалии проводимости, увеличение рефрактерного периода вследствие фиброзных изменений предсердий	II
Мутации в гене *NPPA*	Фенотип биатриальной дилатации с предсердной эктопией и ФП (мутация Arg150Gln в гене *NPPA*). Ассоциация *NPPA* вариантов (S64R и A117V) с ФП	I, II, III
Изолированный предсердный амилоидоз	Наиболее распространенная форма возрастного или старческого амилоидоза, который ограничен поражением предсердий	IV
Генетические нарушения реполяризации	Комбинированные гетерозиготные мутации в генах альфа- субъединицы натриевого канала (*SCN5A*) и коннексина-40 (*GJA5*). Мутации в субъединицах калиевых каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCND3* и *KCNE5*) и мутации с потерей функции в гене *SCN5A* были идентифицированы у пациентов с ФП. Мутации с усилением функции в гене *KCNJ8* ассоциированы с ФП и ранней реполяризацией	I
Лекарственная индукция ФП	— Бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота) — Инотропные средства (дофамин, добутамин, допексамин, арбутамин, эноксимон, милринон, левосимендан) — Вазодилататоры (изосорбид, лозартан, флосеквинан) — Ацетилхолин и антихолинергические средства (атропин) — Диуретики (тиазиды) — Симпатомиметики (псевдоэфедрин, альбутерол, орицентреналин, сальбутамол, сальметерол) — Ксантины (аминофиллин, теофиллин) — Противосудорожные препараты (лакозамид, палиперидон) — Антидепрессанты (флуоксетин, транилципромин) — Противомигренозные средства (ондазетрон, суматриптан) — Антипсихотики (клозапин, локсапин, оланзапин) — Холиномиметики (физостигмин, донепезил) — Агонисты дофамина (апоморфин) — Антрациклины (доксорубицин, митоксантрон) — Антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин) — Ингибиторы тирозинкиназы (цетуксимаб, сорафениб, сунитиниб) и топоизомеразы (амсакрин, этопозид) — Моноклональные антитела (алемтузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб) — Цитокины и иммуномодуляторы (азатиоприн, интерферон-гамма, интерлейкин-2, леналидомид) — Препараты для лечения эректильной дисфункция (силденафил, тадалафил, варденафил) — Анаболические андрогенные стероиды	I, II, III, IV
Наследственная МД	При наследственных МД, обусловленных дегенерацией миоцитов с жировым или фиброзным замещением, в патологический процесс вовлекается сердце: — МД Дюшена и МД Беккера (ДКМП, ген дистрофин); — Миотоническая дистрофия, тип 1 (дефекты проведения, ген МД-протеинкиназы — *DMPK*); — МД Эмери-Дрейфуса (ДКМП с дефектами проведения, гены эмерина и ламина A/C); — Конечностно-поясная МД (ДКМП с дефектами проводимости, гены ламина A/C и саркогликанов)	I, II, III, IV

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МД — мышечная дистрофия, ПКМ — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 2

Классификационная система EHRAS для оценки ПКМ

Классы EHRAS	Схематическое изображение субстрата предсердного	Гистологическая характеристика
I. Преимущественно кардиомиоцит-зависимый тип (ФП, СД, генетические аномалии мембран K- и Na- каналов).		Морфологические изменения кардиомиоцитов (гипертрофия, миоцитолиз); без фиброза и интерстициальных изменений.
II. Преимущественно фибробласт-зависимый тип (старение, курение).		Преимущественно фиброзные изменения; кардиомиоциты не изменены.
III. Смешанный тип — кардиомиоцит- и фибробласт-зависимый (СН, клапанные пороки).		Комбинация изменений кардиомиоцитов (гипертрофия, миоцитолиз) и фиброзные изменения.
IV. ПКМ, обусловленная преимущественной инфильтрацией неколлагеновыми депозитами (отложения амилоида, гликосфинго-липидов, гранулемы и воспалительные инфильтраты).		Изменение интерстиция без накопления коллагеновых волокон: IVa — накопление амилоида IVf — жировая инфильтрация IVi — воспалительные клетки IVo — др. интерстициальные изменения.

Сокращения: ПКМ — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

вестно, что все эти предикторы ТЭО также являются независимыми факторами риска и основными причинами развития ПКМ. Следуя логике, клинические решения по поводу назначения ОАК терапии при ФП клиницисты принимают не на основании оценки ФП как таковой (например, с учетом давности аритмии, механизмов ФП — ре-ентри или триггерного, частоты сокращения предсердий/желудочков во время аритмии, субстрат-зависимой морфологии и т.д.), а скорее на основании сопутствующих состояний и заболеваний, ассоциированных в т.ч. и с ПКМ.

Подтверждением этой гипотезы являются результаты исследований, свидетельствующих об отсутствии абсолютной синхронизации эпизодов ФП и инсульта [21-25]. Выводы авторов о том, что ПКМ является независимым фактором риска мозговых ТЭО, противоречат классическому сценарию нарушения мозгового кровообращения вследствие эмболизации тромбами из ушка левого предсердия (ЛП) в уязвимом периоде, сопутствующем эпизоду кардиоверсии. Так, в исследовании ASSERT (оценка связи асимптомной ФП и инсульта у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) на основании девайс-мониторинга предсердного ритма) было выявлено, что события ФП наблюдались в течение 30 дней до инсульта только у 8% пациентов, а у 16% жертв мозговых ТЭО пароксизмы ФП развивались уже после нарушения мозгового кровообращения, в то время как у 49% пациентов с церебральным ТЭО субклинические эпизоды ФП не наблюдались [24, 25]. Отсутствие временных взаимосвязей между возникновением ФП и церебральными ТЭО также было продемонстрировано в исследовании IMPACT (оценка риска инсульта у пациентов с имплантированными ICD/CRT-D устройствами) [26]. Одним из возможных объяснений этого феномена являются структурные механизмы атриального ремо-



Рис. 1. Схематическое представление основных факторов риска инсульта (факторы риска включены в оценочные шкалы $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc и совпадают с факторами риска и причинами ПКМ).

делирования с инотропной и эндотелиальной дисфункцией предсердий, повышающей риск развития инсульта даже при отсутствии ФП. Подтверждением прямой связи между ПКМ и мозговыми ТЭО служат хорошо известные заболевания с преимущественным поражением предсердий — сердечный амилоидоз и болезнь Фабри, связанные с повышенным риском ТЭО, включая инсульт (несмотря на сохранность синусового ритма и отсутствие пароксизмов ФП), что обусловлено серьезными нарушениями сократительной функции предсердий [27]. Мутации в гене легкой цепи миозина (*MYL4*) также вызывают ПКМ с тяжелой сократительной дисфункцией предсердий [7-9] и высоким риском развития инсульта [8]. ПКМ с аутосомно-рецессивным типом наследования хорошо изучена у пациентов с гомозиготной мутацией гена *NPPA* p.Arg150Gln, приводящей к структурному повреждению предсердного натрийуретического белка (ANP) [28]. Фенотип характеризуется значительной бипредсердной дилатацией (иногда до гигантских размеров), наджелудочковыми аритмиями с прогрессирующей потерей синусовой и предсердной электрической активности при стабильно нормальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). Таким пациентам часто требуется имплантация ЭКС и длительная антикоагулянтная терапия из-за высокого риска ТЭО. Дилатация и структурные изменения (фиброз) предсердий связаны с потерей антигипертрофического эффекта предсердного пептида ANP [28].

Изучение потенциальных причин ПКМ, лучшее понимание патогенеза и взаимосвязей аритмогенеза с анатомией, структурой и функцией предсердий могут быть уже сегодня востребованы для прогнозирования неблагоприятных исходов и для профилактики мозговых ТЭО у пациентов с ФП. Для этого необходимо разработать клинические инструменты для проведения необходимых сегодня исследований, которые в конечном итоге определят практическую и прогностическую ценность концепции ПКМ. Поиск клинических инструментов и тактики лечения ПКМ представлен далее на примерах двух клинических наблюдений: 1) случай семейной формы ПКМ, детерминированной мутацией в гене *NPPA*, вызывающей “первичный” генетический дефект в структуре и функции предсердий, и 2) случай “вторичного” ремоделирования предсердий, ассоциированного с длительным аритмическим фактором — суправентрикулярной (СВ) тахиаритмией, в т.ч. с ФП, связанной с мутацией в гене *SCN1B*.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Н., 1993 г.р., впервые обратилась к кардиологу в 2019г с жалобами на приступы учащенного сердцебиения и одышку при ускоренной ходьбе. Обследование сердца было инициировано врачом-гинекологом в результате клинического поиска нарушений репродуктивной системы пациентки.

В результате электрокардиологического (ЭКГ) обследования (12 канальная поверхностная ЭКГ) были зарегистрированы: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 73 уд./мин и АВ-блокадой 1 ст. (интервал PQ 210 мс), признаки дилатации обоих предсердий с межпредсердной блокадой 3 ст. (рис. 2 А), поворот электрической оси сердца против часовой стрелки во фронтальной плоскости (qR в I и aVL), признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки выраженной бипредсердной дилатации без снижения систолической функции желудочков: передне-задний размер ЛП 44/68 мм, индексированный к площади поверхности тела (ППТ) объем ЛП (иЛПО) 73,5 мл/м^2; передне-задний размер правого предсердия (ПП) 47/68 мм, объем ПП 129 мл, индексированный объем ПП (иППО) 74 мл/м^2; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 42 мм, конечно-систолический диаметр ЛЖ 31 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ (Simpson) 83 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 36 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 56%, индекс массы миокарда ЛЖ 85,7 г/м^2, митральная регургитация 1-2 ст.; фракция изменения площади правого желудочка (ПЖ) 41%, TAPSE 14 мм, трикуспидальная регургитация 2 ст., объем и градиент трикуспидальной регургитации, соответственно, 18 мл и 30 мм рт.ст.; давление в легочной артерии среднее/систолическое 32,5/50 мм рт.ст. У пациентки обнаружены признаки незначительного снижения локальной сократимости в базальных и средних передне-перегородочных сегментах ЛЖ (GLS=-14,9%) и диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа: скорость раннего наполнения ЛЖ (Е) 0,87 м/с, скорость позднего наполнения (А) — 0,29 м/с, соотношение Е/А =3; время замедления раннего диастолического наполнения (DT) 105 мс; скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (e`) 12 см/с; соотношение Е/e` =7,25. Для анализа систолической функции предсердий с помощью тканевого метода спекл-трекинг (speckle-tracking) проведена количественная оценка скорости продольной деформации и систолической динамики предсердий. Пик систолической деформации ЛП составил 9,8% (норма 53,1±12,0%), пиковая скорость систолической деформации — 0,3 с-1 (или 0,3 1/с) при референсных значениях 1,7±0,3 с-1 (рис. 2 Б, В).

Признаки бипредсердной кардиомегалии выявлены при R-графии органов грудной клетки (рис. 2 Г). Выраженное расширение предсердий с нормальными показателями глобальной сократительной функции желудочков (ФВ ЛЖ 72%, ФВ ПЖ 64%) были подтверждены результатами МРТ сердца: индексирован-

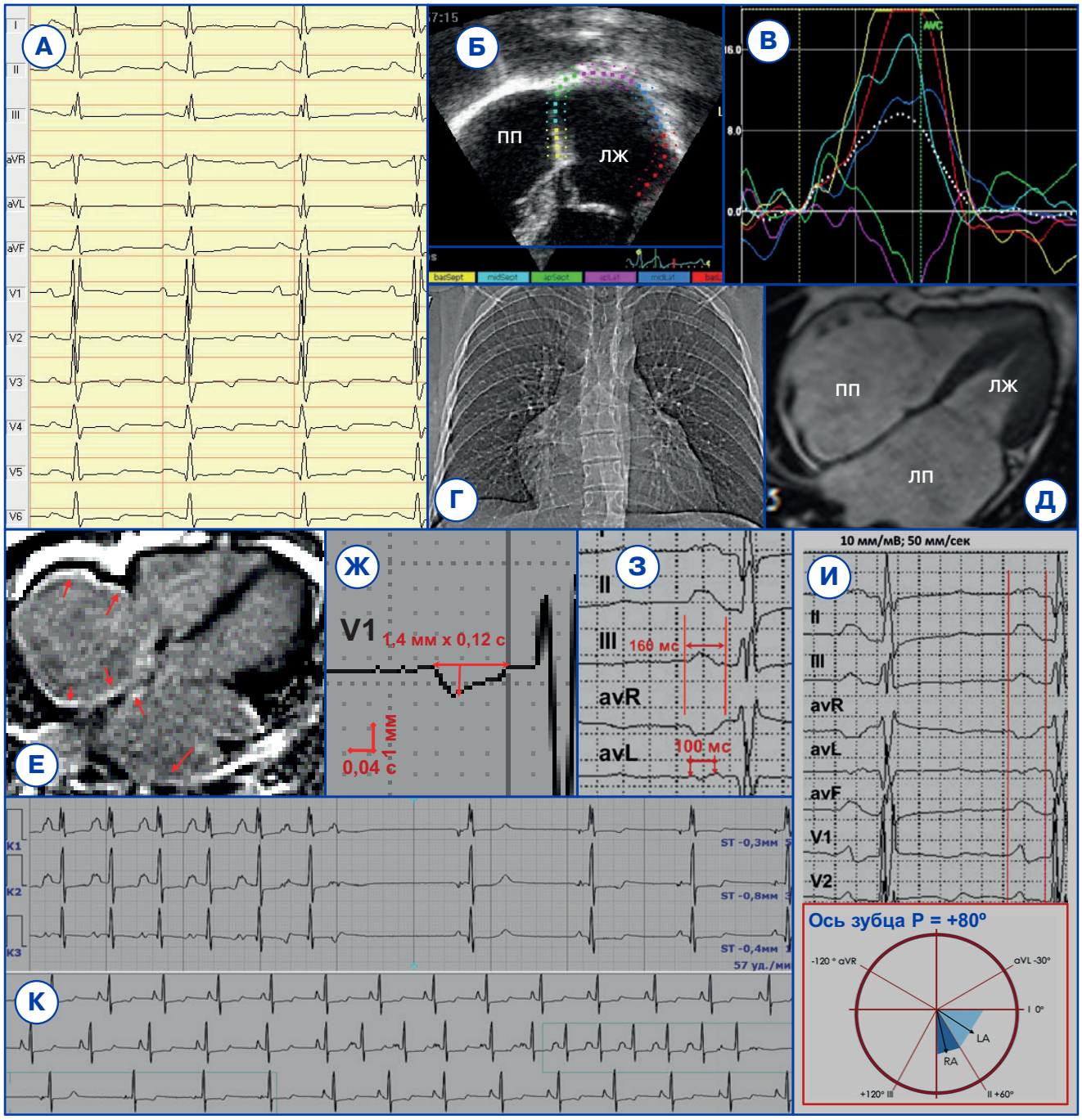


Рис. 2. Репрезентативные фрагменты ЭКГ, ХМ, пре- и пост-контрастной МРТ, R-графические признаки бипредсердной кардиомегалии у пробанда Н. (клинический случай 1):

А) аномальная ЭКГ: широкий и двухфазный зубец Р с признаками межпредсердной блокады и дилатации обоих предсердий, фрагментация QRS, псевдо-рубцовый Q зубец в отведениях I и aVL; **Б**) оценка ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ; **В**) признаки значительного снижения пика систолической деформации ЛП (PALS, peak atrial longitudinal strain 9,8%); **Г**) рентгенологические признаки бипредсердной кардиомегалии; **Д**) МРТ кино-последовательность в 4-х камерном режиме по длинной оси в фазу поздней диастолы предсердий с признаками выраженной дилатации обоих предсердий; **Е**) признаки задержки контраста в свободных стенках обоих дилатированных предсердий и в области межпредсердной перегородки в отсроченную фазу МРТ сканирования (зоны фиброза в миокарде предсердий указаны стрелками); **Ж**) увеличение показателя интегральной площади терминальной активности Р-волны до 0,168 мм*с (негативная составляющая зубца Р в отведении V1 вычисляется умножением длительности (с) и глубины (мм) отрицательного отклонения конечной фазы Р зубца: $\int P^{-}$=1,4 мм×0,12 с=0,168 мм*с); **З**) увеличение продолжительности аномального зубца Р до 160 мс в отведении III; двухфазные Р-волны в отведениях I, II, III, aVL; длительность 100 мс между двумя пиками бифазной Р-волны в отведении aVL; **И**) шестиосевая система (отведение I — 0°, II — +60°, aVF — +90°, aVR — -150°, aVL — -30°), представляющая нормальную ось Р-волны (0-75°); аномальная ось Р-волны на ЭКГ пробанда равна +80° (определена с помощью измерения положительных и отрицательных отклонений зубца Р во всех шести отведениях от конечностей с расчетом векторного направления электрической активности по шестиосевой модели); **К**) фрагмент ХМ с эпизодом неустойчивой предсердной тахикардии и постэктопическим угнетением функции синусового узла с выскальзывающим/замещающим эктопическим предсердным ритмом.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие.

ные к ППТ продольно-поперечные размеры ЛП 3,8/3,4 см/м^2 и ПП 4,0/3,5 см/м^2 (рис. 2 Д). При оценке пре- и пост-контрастной МРТ сердца признаков отека и критериев болезней накопления не выявлено, тканевые характеристики миокарда ЛЖ и ПЖ — без отклонений от нормы и без задержки парамагнитного препарата в миокарде желудочков. Накопление контрастного вещества (признак фиброза) обнаружено в стенках обоих предсердий (50% объема миокарда ПП, 30% — ЛП) и в межпредсердной перегородке в отсроченную фазу сканирования (рис. 2 Е).

При серийном Холтер-мониторинге (ХМ) зарегистрирована СВ экстрасистолия (индекс эктопии 9-17% в сут.) — одиночная, парная и групповая с постэктопическим угнетением функции синусового узла и выскальзывающими предсердными/узловыми сокращениями/ритмами (рис. 3 К); среднесуточная ЧСС не превышала 65-67 уд./мин, наблюдались эпизоды интермиттирующей АВ-блокады 1 ст. (PQ 210-270 мс) и транзиторные изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST-T), вероятно, вследствие объемной перегрузки. Гипопластических и других аномалий коронарного русла (по данным R-селективной ангиографии) не обнаружено.

Таким образом, у пациентки выявлены признаки выраженного структурного ремоделирования предсердий (значительная дилатация и фиброз ЛП, ПП), электромеханическая атриальная дисфункция с синдромом Байеса [29] (межпредсердная блокада 3 ст. и суправентрикулярная аритмия): длительность Р зубца составила 160 мс (норма до 120 мс); двухфазная волна Р, визуализируемая во всех отведениях, с максимальной длительностью 100 мс между двумя пиками Р в отведении aVL (рис. 2 З); длительность конечной отрицательной фазы зубца Р в отведении V1 составила 120 мс (0,12 с), амплитуда — -1,4 мм, интегральная площадь терминальной активности Р-волны — 0,168 мм*с: негативная составляющая Р зубца $\int P^-_{V1}$=1,4 мм×0,12 с=0,168 мм*с (рис. 2 Ж), это значительное отклонение от нормы, свидетельствующее о дилатации ЛП; в норме значение интегральной площади негативного Р зубца не превышает 0,04 мм*с). Электрическая ось зубца Р составила +80° по оценке в шестиосевой модели, представленной на рисунке 2 И, в норме угол оси Р варьирует от 0° до 75°.

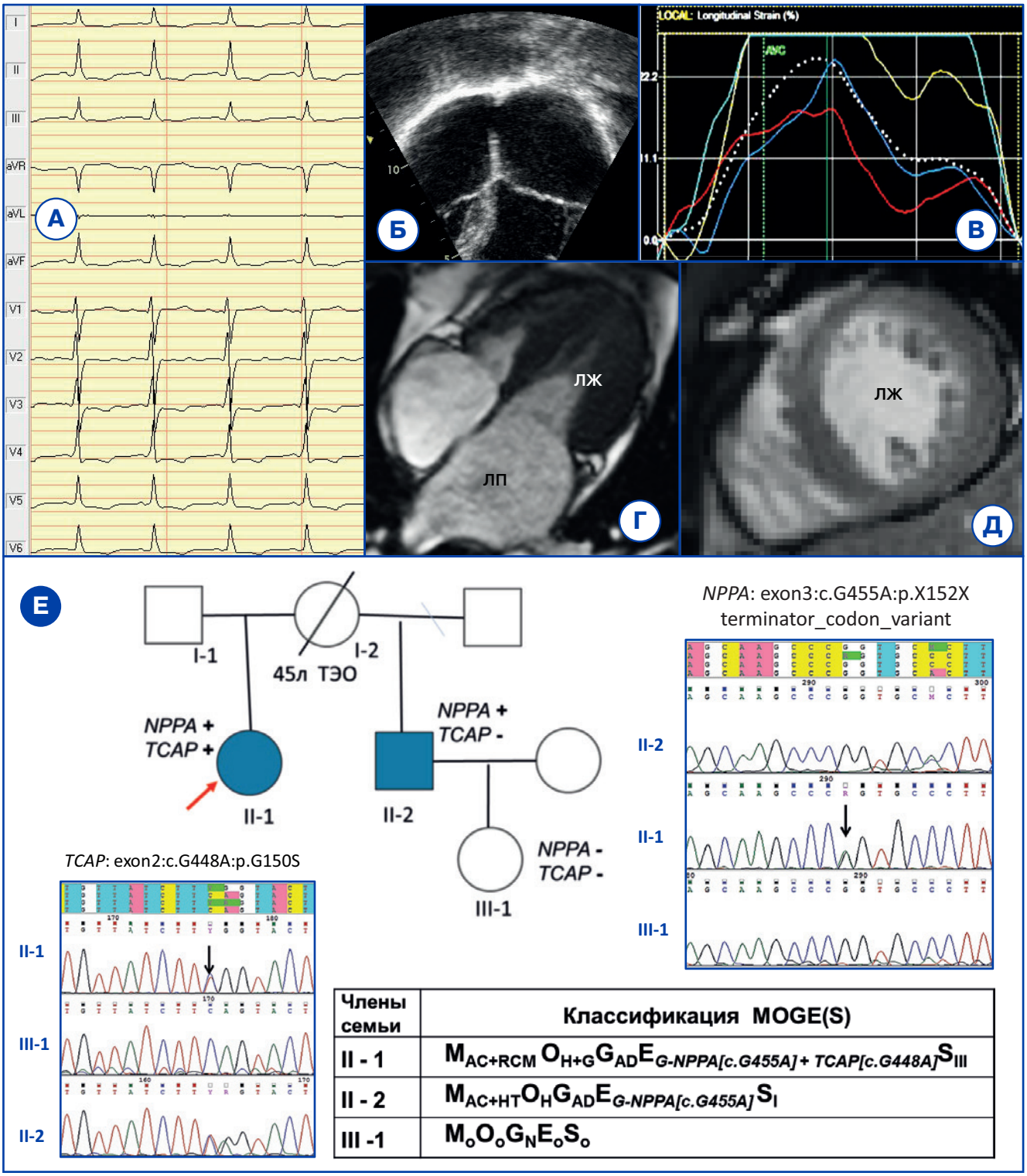
В плазме крови пациентки обнаружено повышение уровня биомаркера миокардиального стресса — NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид) до 326 пг/мл (норма — 5-125 пг/мл) и снижение уровня предсердного натрийуретического пропептида (proANP) — 0,67 нмоль/мл (норма — 1,1-2,0 нмоль/мл).

С учетом наличия у пациентки электромеханической дисфункции значительно дилатированных предсердий с признаками ПКМ (дифференциальный диагноз — рестриктивная кардиомиопатия) и отягощенной наследственности (рецидивирующие мозговые ТЭО у матери с 45-летнего возраста и драматическое развитие СН с ФП и фатальным инсультом в возрасте 49 лет), проведен семейный каскадный скрининг и генетическое тестирование.

Генотипирование пробанда Н. (II:1) и доступных для обследования членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов таргетной панели (NGS) у пациентки Н. выявлены (и подтверждены прямым методом Сэнгера) два варианта неизвестной клинической значимости: с. G448A (rs762850913) во 2-ом экзоне гена телетонина (*TCAP*) и с.G455A (rs755829943) в 3-ем экзоне гена предсердного натрийуретического пептида (*NPPA)*. Обнаружено носительство идентичной мутации в гене *NPPA* с похожим фенотипом бипредсердной дилатации и синдромом Байеса у сводного (по матери) брата пробанда — положительный результат генотип-фенотип сегрегации. Характерные ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ признаки ПКМ у брата пробанда представлены на рисунке 3. Генеалогическое древо, результаты секвенирования фрагментов 2-го экзона гена *TCAP*, 3-го экзона *NPPA* у членов семьи пробанда и клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 3 Е.

Ген *NPPA* кодирует синтез предсердного натрийуретического пептида (ANP), который играет ключевую роль в поддержании гомеостаза посредством регуляции механизмов натрийуреза, диуреза и вазодилатации; наряду с регуляцией внутрисосудистого объема крови и тонуса сосудов, принимает участие в модификации функций ионных каналов и способствует предотвращению электрического ремоделирования предсердий (за счет увеличения скорости внутрипредсердной проводимости и сокращения эффективного рефрактерного периода ПП) [28]. ANP также принимает участие в механизмах развития и наступления беременности, способствуя инвазии трофобласта и ремоделированию маточной спиральной артерии. Мутации в гене *NPPA*, приводящие к снижению циркулирующего уровня ANP, вызывают нарушение всех этих механизмов. В исследованиях на моделях *in vivo* (мыши с нокаутом генов), длительное воздействие низкого уровня ANP приводило к повреждению миоцитов с развитием обширных зон фиброза и значительной дилатации предсердий [30].

В представленном случае у пробанда Н. наблюдались тяжелые проявления мутации *NPPA* — кардиомиопатия предсердий с выраженной дилатацией и биатриальным фиброзом, СВ аритмией и репродуктивной дисфункцией (при отсутствии анатомических,



Члены семьи	Классификация MOGE(S)
II - 1	$M_{AC+RCM}O_{H+G}G_{AD}E_{G\text{-}NPPA[c.G455A]+TCAP[c.G448A]}S_{III}$
II - 2	$M_{AC+HT}O_{H}G_{AD}E_{G\text{-}NPPA[c.G455A]}S_{I}$
III -1	$M_{o}O_{o}G_{N}E_{o}S_{o}$

Рис. 3. Репрезентативные фрагменты ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ обследования родственника пробанда Н., родословная семьи Н., результаты секвенирования генов *NPPA*, *TCAP* и клинические диагнозы в классификации MOGE(S):

А) 12 канальная ЭКГ брата пробанда Н. с расширенным и двухфазным зубцом Р в отведениях II, III, aVF; **Б**) признаки преимущественной дилатации ЛП по данным ЭхоКГ; **В**) оценка ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ: признаки незначительного снижения пика систолической деформации ЛП (peak atrial longitudinal strain 22,4%); **Г**) МРТ кино-последовательность в 4-камерном режиме по длинной оси в фазу поздней диастолы предсердий с признаками выраженной дилатации ЛП; **Д**) постконтрастное Т1-взвешенное МРТ изображение в двухкамерной проекции по короткой оси демонстрирует нормальные размеры полости ЛЖ и ПЖ без признаков отсроченного накопления контраста и признаки гипертрабекулярности ЛЖ (без критериев некомпактности миокарда) у брата пробанда Н.; **Е**) генеалогическое древо семьи Н., результаты секвенирования генов *NPPA* и *TCAP* у членов семьи и клинические диагнозы по классификации MOGE(S).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие.

гормональных, иммунологических, эндокринных и др. причин). С учетом генетического статуса, низкой систолической функции значительно дилатированных предсердий, эндотелиальной атриальной дисфункции с протромботическими изменениями (повышение уровня фактора Виллебранда) и нарастающих признаков СН (легкая сократительная и выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ, CHA_2DS_2-VASc — 2 балла) пациентке назначили ОАК вместе с базовой терапией СН.

Клиническое наблюдение 2

Пациент С., муж., 1965 г.р., без сопутствующих АГ, ИБС, СД и ожирения, без анамнеза вредных привычек. С возраста 30 лет у пациента наблюдались асимптомные СВ аритмии (умеренная синусовая брадикардия с выскальзывающими предсердными и узловыми ритмами, СВ экстрасистолия) и пролапс митрального клапана 2 ст. Симптомные аритмии в виде пароксизмальной ФП появились в возрасте 53 лет, и в 2019г пациент обратился за медицинской помощью в РНПЦК с жалобами на быстро развивающуюся резистентность к стратегии “таблетка в кармане” с применением антиаритмических препаратов 1С класса и к парентеральным противоаритмическим препаратам с необходимостью в повторных электрических кардиоверсиях. При обследовании у пациента впервые (в возрасте 54 лет) выявлены признаки дилатации ЛП с нарушением атриальной систолической динамики и электрические (синдром Байеса) критерии ремоделирования ЛП, характерные для ПКМ.

На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 82 уд./мин, АВ-блокада 1 ст. (интервал PQ 240 мс), признаки дилатации ЛП с межпредсердной блокадой 3 ст. (рис. 4 А) и длительностью двухфазной волны Р в отведениях I, II, III, aVF >195 мс, отклонение влево электрической оси Р (угол — -33°), Р-негативный интеграл в отведении V1 составил 0,144 мм*с (амплитуда Р отрицательного отклонения — -1,2 мм, длительность — 0,11 с).

При серийном ХМ выявлены эпизоды АВ-блокады 1 ст. и транзиторной блокады правой ножки пучка Гиса, эпизоды устойчивого и неустойчивого узлового ритма на фоне умеренной хронотропной дисфункции синусового узла, зарегистрирована многофокусная предсердная эктопическая активность (индекс эктопии до 30-45% в сут.) — одиночные, парные и групповые СВ экстрасистолы с эпизодами предсердной тахикардии Галавардина-Хофмана (рис. 4 Б) и неустойчивые пароксизмы ФП (рис. 4 В).

По данным ЭхоКГ выявлены признаки значительной дилатации ЛП (рис. 4 Г): передне-задний размер ЛП 50/55 мм, иЛПО (к ППТ) 57 мл/м^2; передне-задний размер ПП 40/47 мм, иППО 28 мл/м^2; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 58 мм, конечно-систолический диаметр ЛЖ 39 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ (Simpson) 156 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 70 мл, индексированный к ППТ объем ЛЖ 91 мл/м^2, индекс массы миокарда ЛЖ 98,3 г/м^2, пролапс митрального клапана 2 ст. (А2 =8 мм, А3 =7 мм, Р2 =6 мм, Р3 =7 мм) с митральной регургитацией 2-3 ст.; фракция изменения площади ПЖ 47%, TAPSE 22 мм, трикуспидальная регургитация 1 ст.; давление в легочной артерии среднее/систолическое 17/25 мм рт.ст.; нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда желудочков не выявлено (GLS — -17,6%, ФВ ЛЖ 56%), признаки умеренной диастолической дисфункции ЛЖ: Е — 0,64 м/с, А – 0,29 м/с, соотношение Е/А =2,21; DT — 231 мс; e` — 16 см/с; соотношение Е/e` =4. При количественной оценке продольной деформации и систолической динамики предсердий в режиме спекл-трекинг (рис. 4 Г, Д, Е, Ж) выявлено снижение сократительной функции ЛП: пик систолической тканевой деформации ЛП составил 11% (норма 53,1±12,0%), пиковая скорость систолической деформации — 0,7с$^{-1}$ (в норме 1,7±0,3 с$^{-1}$, или 1/с).

В результате МРТ исследования выявлено расширение полости предсердий, преимущественно ЛП (рис. 4 З, И): индексированные к ППТ продольно-поперечные размеры ЛП 3,7/3,5 см/м^2 и ПП 3,4/2,9 см/м^2. Накопления контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования в желудочках и предсердиях не обнаружено, тканевые характеристики миокарда, локальная и глобальная сократимость желудочков (ФВ ЛЖ 58%, ФВ ПЖ 69%) были в норме.

По данным R-селективной ангиографии атеросклеротического поражения коронарного русла и гипоплазии артерий правого венечного бассейна не обнаружено.

С учетом низкой эффективности неинвазивных вмешательств по контролю ритма и наличия структурных и электромеханических признаков ПКМ, при выборе тактики лечения для пациента был рассмотрен метод эндокардиальной радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен. Перед проведением РЧА была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ: признаков наличия тромбов в ушке ЛП не обнаружено, но отмечалось выраженное (3 ст.) спонтанное контрастирование; площадь ушка ЛП составила 7,8 см^2, пиковая скорость кровотока — 0,47 м/с. Контроль частоты и ритма после проведения успешной инвазивной процедуры был достигнут назначением профилактической дозы бета-блокатора. С учетом шкалы CHA_2DS_2-VASc (2 балла) и повышения фактора Виллебранда, наличия в анамнезе варикозной болезни и рецидивирующих венозных ТЭО нижних конечностей, пациенту проведена эндовенозная лазерная коагуляция ветвей большой подкожной вены и назначена профилактическая ОАК терапия.

В связи с наличием у пациента семейной формы ПКМ с аритмическим синдромом (отягощенная наследственность по материнской линии — синдром

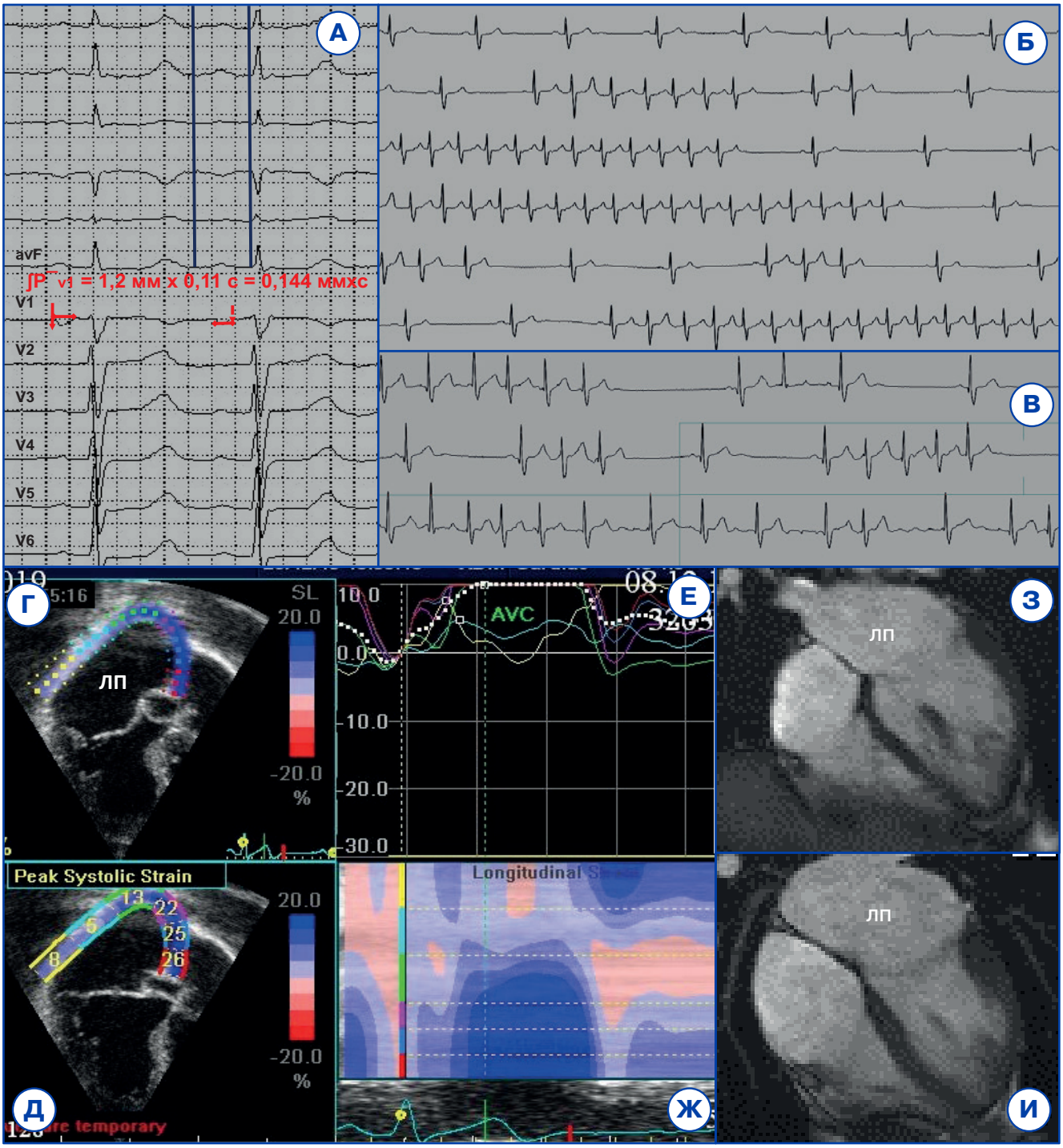


Рис. 4. Репрезентативные фрагменты ЭКГ и ХМ с признаками синдрома Байеса, характерные для ПКМ особенности ЭхоКГ и МРТ у пробанда С. (клинический случай 2): **А**) 12 канальная ЭКГ с расширенным и двухфазным зубцом Р в отведениях I, II, III, aVF; с увеличенным показателем интегральной площади терминальной активности Р-волны в отведении V1 до 0,144 мм*с (интеграл отрицательного отклонения конечной фазы зубца Р в V1: ∫P¯=1,2 мм×0,11 с=0,144 мм*с); **Б**) фрагмент ХМ с непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардией; **В**) фрагмент ХМ с пароксизмом ФП; (**Г**, **Д**, **Е**, **Ж**) признаки преимущественной дилатации ЛП со снижением систолического пика продольной деформации свободной стенки ЛП в режиме спекл-трекинг ЭхоКГ; **З**) МРТ кино-последовательности по длинной оси в 4-камерном режиме в фазах поздней систолы предсердий и в фазе диастолы предсердий (**И**) с признаками дилатации ЛП.
Сокращение: ЛП — левое предсердие.

синусового узла с имплантацией ЭКС, ФП, дилатация и дисфункция ЛП, аритмии и фатальный инсульт у бабушки в возрасте 50 лет), проведен семейный каскадный скрининг и генетическое тестирование.

Генотипирование пробанда С. (II:1) и доступных для обследования членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное со-

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров ЭхоКГ, ЭКГ и лабораторных биомаркеров у пациентов с ПКМ I и III типа по классификации EHRAS

Показатель	Пробанд Н. (ген *NPPA*)	Родственник (ген *NPPA*)	Пробанд С. (*SCN1B* ген)
Диастолические ЭхоКГ параметры трансмитральной гемодинамики			
Пик митрального потока Е, скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения, м/с	0,87	0,72	0,64
Пик митрального потока А, скорость трансмитрального потока в систолу предсердий, м/с	0,29	0,37	0,24
Соотношение Е/А, ед. (норма <2)	3	1,95	2,21
Время замедления митральной волны DT, мс	105	146	231
Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области перегородки e'_{sept}, см/с (норма <7 см/с)	12	9	16
Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области боковой стенки e'_{lat}, см/с (норма <10 см/с)	14	9	20
Соотношение Е/е' — отношение пикового значения митрального потока Е к среднему значению скоростей движения митрального клапана в септальных и боковых областях, ед. (норма Е/е' <14)	6,7	8	4
Индекс объема ЛП по отношению к ППТ, мл/м^2 (норма иЛПО <34 мл/м^2)	73,5	44	57
Индекс объема ПП по отношению к ППТ, мл/м^2 (норма иППО <34 мл/м^2)	74	32	28
ЭхоКГ показатели сократительной функции ЛЖ и ЛП (продольная деформация ЛЖ и ЛП в режиме спекл-трекинг)			
Продольная деформация ЛЖ (GLS, global longitudinal strain), -% (норма -21,5±2,1%)	-14,9	-17,2	-18,1
Максимальная скорость деформации ЛП, с-1 или 1/с (норма 1,7±0,3 с-1)	0,2	0,9	0,5
Пик систолической деформации ЛП, % (норма 53±12%)	9,8	22,4	10,1
ЭКГ признаки дилатации ЛП и межпредсердной блокады (синдром Байеса)			
Интервал PQ, мс	210	180	240
Длительность двухфазной Р-волны, мс	180	135	195
Ось Р-волны, град. (норма 0-75°)	80	-30	-33
Интеграл отрицательного отклонения Р-волны в отведении V1, мм*с (норма ⩽0,04 мм*с)	0,158	0,088	0,144
Биомаркеры миокардиального стресса и эндотелиальной дисфункции			
NT-proBNP, пг/мл (норма <125 пг/мл)	326	107	115
proANP, нмоль/мл (норма 1,1-2,0 нмоль/мл)	0,67	0,84	3,13
Фактор Виллебранда, МЕ/дл (50-150 МЕ/дл)	165	-	179
Риск по шкале CHA_2DS_2-VASc, балл	2	0	2

Сокращения: иЛПО — индекс объема левого предсердия, иППО — индекс объема правого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

гласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов таргетной панели (NGS) у пациента С. выявлен и верифицирован вариант c.C35A (p.A12E, NM_001037) в первом экзоне гена *SCN1B*. Идентичная мутация выявлена у матери пробанда. Ген *SCN1B* кодирует субъединицу бета-1 натриевого канала, мутации в этом гене ассоциированы с нарушениями сердечного ритма (ФП) и проводимости, которые наблюдались в семье пробанда С.

Таким образом, в клинической практике крайне важно учитывать возможные этиологические факторы ПКМ, поскольку причины ПКМ могут иметь четкие диагностические, прогностические и терапевтические последствия. Например, мутации в генах *MYL4* и *NPPA* приводят к специфической ПКМ — быстро прогрессирующей, с хроно-, дромо- и инотропной дисфункцией предсердий, с высоким риском развития ФП, мозговых ТЭО и потребностью в терапии ОАК или имплантации ЭКС [6-9, 28].

Сравнительная характеристика электромеханической дисфункции предсердий, параметров диастолической и сократительной функции ЛЖ, лабораторных биомаркеров у членов семьи пробанда Н. с ПКМ класса III EHRAS (носители *NPPA* мутации) и пациента с ПКМ класса I EHRAS (носитель *SCNB1* мутации) представлены в таблице 3.

Основные клинико-прогностические факторы ПКМ в представленных клинических наблюдениях (табл. 3) обусловлены степенью выраженности механической и электрической дисфункции предсердий, их структурной перестройкой (фиброз), прокоагуляционным статусом и предсердной эндотелиальной дисфункцией. Так, более тяжелый фенотип ПКМ с ранней манифестацией заболевания наблюдался в 1-м случае (пробанд Н.) с первичным ремоделированием предсердий, обусловленным мутацией в *NPPA*. В качестве неинвазивного клинического инструмента для оценки ПКМ использовались: ЭхоКГ с анализом функции ЛП (определение Е/е`, индексированная оценка объемов предсердий, оценка предсердной ткани

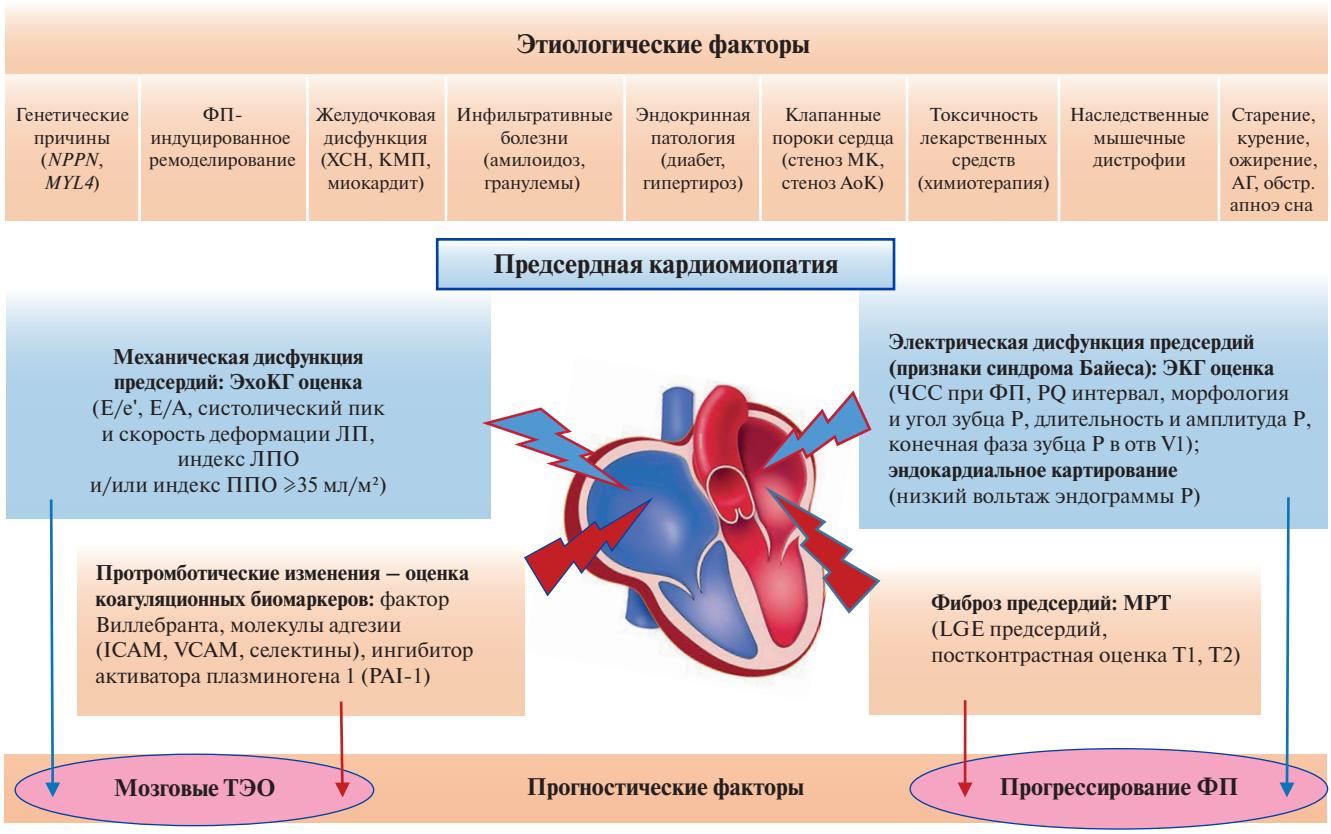


Рис. 5. Этиологические, клинические и прогностические факторы ПКМ.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АоК — аортальный клапан, КМП — кардиомиопатия, ЛП — левое предсердие, ЛПО — объем левого предсердия, МК — митральный клапан, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППО — объем правого предсердия, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

в режиме спекл-трекинг с определением систолического пика и скорости деформации), поверхностная ЭКГ-12 с анализом маркеров предсердной электрической дисфункции (межпредсердная блокада Байеса [29] с удлинением PQ, расширением и двухфазностью волны P, увеличение интеграла негативной конечной фазы зубца P в отведении V1, аномальная электрическая ось зубца P) и МРТ (оценка фиброза), которые имеют важное диагностическое и прогностическое значение для оценки риска развития СВ аритмий, в т.ч. ФП.

Эндотелиальная дисфункция предсердий с активацией системы свертывания и увеличением синтеза протромботических тканевых факторов в эндокарде ЛП, таких как: ингибитор активатора плазминогена (PAI) 1, фактор Виллебранда (vWF), молекулы адгезии (ICAM, VCAM, селектины) и изменения в суперсемействе рецепторов TNF, такие как CD40/CD154, которые контролируют взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [31, 32], являются важными дополнительными факторами риска мозговых ТЭО, ассоциированных с ПКМ.

Таким образом, на рисунке 5 представлены основные диагностические элементы, которые могут быть использованы в научно-практических исследованиях для формирования интегрального представления, клинически значимого для верификации, классификации, лечения и прогнозирования осложнений ПКМ.

Как показывает практика, стратегически важной клинической задачей при выборе тактики лечения и в определении прогноза является этиологическая верификация ПКМ. Так, мутации в генах *MYL4* или *NPPA* детерминируют тяжелые, быстро прогрессирующие формы ПКМ с высоким риском ФП, СН и мозговых ТЭО [6-9, 28]; также важно учитывать/контролировать токсичность определенных лекарственных препаратов и их побочные эффекты при назначении соответствующего специфического лечения (табл. 1); не менее важным фактором, способствующим улучшению прогноза ПКМ, является коррекция ожирения, эндокринных нарушений (диабет, гипо- и гипертироз) и инфильтративных расстройств (амилоидоз). Положительное влияние снижения веса при ожирении и модификации других фактора риска ФП

было продемонстрировано в рандомизированных исследованиях REVERSE-AF и HUNT [33, 34].

Так, на индивидуальный прогноз пациента с ФП оказывают влияние, с одной стороны, факторы риска ТЭО, с другой стороны, факторы, которые вызывают или поддерживают нарушение сердечного ритма (рис. 5). Основной причиной прогрессирования ФП от пароксизмальной до постоянной или длительно персистирующей обычно является сама аритмия. Помимо фокусных триггеров, которые часто расположены в устьях легочных вен, множественные петли ре-ентри, фибриллярная проводимость и электрическая диссоциация между эпикардиальным и эндокардиальным слоями оказывают влияние на возникновение и сохранение ФП [35, 36]. Общим для этих механизмов является то, что они зависят от электрических и структурных изменений в предсердиях, которые наблюдаются при ПКМ.

Таким образом, важным клиническим, высокочувствительным инструментом оценки дисфункции предсердий является ЭКГ-анализ (удлинение интервала PQ [37], увеличение длительности волны P, увеличение интеграла отрицательной конечной фазы зубца P в отведении V1 и аномальная электрическая ось зубца P [38]), а также низкий вольтаж эндограммы при эндокардиальном картировании [39]. ЭхоКГ визуализация является высокоспецифичным методом оценки структуры и функции предсердий: трансмитральный спектральный и тканевой допплер с определением E/e`, индексированная оценка объемов предсердий, оценка фиброзной ткани в режиме 3D спекл-трекинг с определением систолического пика и скорости деформации [40]. Неинвазивная количественная оценка фиброза предсердий, играющего важную роль в патофизиологии ФП и тесно связанного с рецидивирующим течением ФП, может быть проведена при МРТ с контрастным усилением [41, 42]. В дополнение к технике оценки отсроченного накопления контрастного вещества, позволяющей выявить замещающий фиброз, пре- и пост-контрастное T1-картирование может быть использовано для количественной оценки диффузного интерстициального фиброза. Обычно эти методы широко применяются для визуализации желудочков, а оценка тонкостенных предсердий несколько ограничена техническими проблемами в достижении адекватного разрешения изображений. Однако в результате проведенного многоцентрового исследования (с оценкой взаимосвязи степени фиброза ЛП с результатами РЧА устьев легочных вен при ФП) авторы установили, что количественная МРТ оценка фиброза предсердий может играть ключевую роль в отборе пациентов для катетерной аблации ФП [43-45]. Так, риск рецидивирующей ФП увеличивался на 15% при фиброзе I стадии (<10% предсердной стенки) и до 69% при фиброзе IV стадии (⩾30% предсердной стенки) [43].

Обсуждение

Для проведения исследований, определяющих (в конечном итоге) практическую и прогностическую ценность концепции ПКМ, сегодня востребованы высокочувствительные и специфичные клинические инструменты для ранней диагностики электромеханической дисфункции предсердий и определения четких прогностических факторов риска кардиоваскулярных осложнений.

Если ПКМ является значительным фактором риска развития инсульта, независимо от ФП, как идентифицировать пациентов с повышенным риском развития ТЭО (но без ФП в анамнезе) для ОАК профилактики? В исследовании Wolsk E, et al. (2015) оценочная шкала CHA_2DS_2-VASc была определена в качестве независимого фактора риска ТЭО при отсутствии какой-либо истории ФП у пациентов с СН [46]. Похожие результаты по оценке прогностической значимости шкалы CHA_2DS_2-VASc продемонстрировали исследования Belen E, et al. (2016) при оценке спонтанного контрастирования ЛП у пациентов с ревматическим митральным стенозом и отсутствием ФП в анамнезе, которые имели высокий риск тромбообразования в полости ЛП и ТЭО, несмотря на синусовый ритм [47]. Известно, что пациенты с механическими клапанными протезами и значительным митральным стенозом не защищены адекватно ОАК прямого действия и нуждаются в антикоагулянтной терапии варфарином [22]. Могут ли быть другие группы пациентов, которым следует назначать варфарин для предотвращения ТЭО при выявлении специфических признаков ПКМ? [48]. Можно ли идентифицировать пациентов, которым требуются более агрессивные подходы к профилактике ТЭО, такие как комбинация антиагреганта с ОАК или использование предсердных окклюдеров для закрытия ушек предсердий? Изучение, анализ и возможности применения ПКМ-специфичных признаков для оценки высокого риска ТЭО и необходимой профилактической ОАК терапии у пациентов с синусовым ритмом, должны быть проведены в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Комбинированная оценка этиологических факторов и признаков, ассоциированных с ПКМ, может быть полезной информацией при выборе стартовой медикаментозной терапии, в то время как анализ степени фиброза, электрических свойств и функции ЛП могут иметь решающее значение при выборе инвазивных методов лечения. Так, электромеханические и структурные (фиброз) маркеры ПКМ продемонстрировали прогностическую значимость в оценке риска рецидивирования ФП после катетерной РЧА в ряде исследований [49-51]. Результаты этих исследований дополняют наши знания, показывают связь между ремоделированием предсердий и эффективностью РЧА.

Можно ли использовать эти предикторы для прогнозирования исходов у пациентов, для которых РЧА будет неоправданной, и тем самым избавить их от риска и неудобств ненужной процедуры? Могут ли характерные признаки ПКМ использоваться для выбора оптимального метода катетерной абляции для конкретного пациента?

В соответствии с текущими рекомендациями рекомендуется проводить РЧА в качестве лечения второй линии при непереносимости или неэффективности антиаритмических препаратов. В качестве лечения первой линии показания ограничиваются только пароксизмальной ФП. Согласно этим рекомендациям, к лечению с помощью метода РЧА, как правило, врачи прибегают после более длительного периода консервативной терапии ФП. Разработка инструментов и методов для определения маркеров ПКМ может позволить избежать несоответствия между оптимальным периодом для проведения РЧА и временем выполнения РЧА в соответствии с четким субстрат-ориентированным процессом диагностики и лечения ФП.

Заключение

Таким образом, для комплексного и индивидуально адаптированного подхода к лечению, включающему оптимальную ОАК терапию, интервенционные абляционные подходы (с учетом типа и степени тяжести ПКМ) и, возможно, генетически обоснованные подходы в будущем, необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования.

Концептуальная переоценка и классификация ПКМ имеют важное значение для прогнозирования и персонифицированной стратегии лечения с учетом этиологии, морфопатогенеза, гено- и фенотипа. И хотя генетические детерминанты ПКМ сегодня мало изучены, в последнее десятилетие были предприняты значительные усилия для выявления генетических причин развития ФП, которая является как осложнением ПКМ, так и её распространенной причиной. Изучение генетической основы первичных дефектов структуры и функции предсердий, а также генетического вклада иной сердечной патологии и других сопутствующих заболеваний, неблагоприятных факторов среды и образа жизни, которые приводят ко вторичному ремоделированию предсердий, совершенствование инвазивных и неинвазивных технологий визуализации субстрата ремоделирования предсердий будут способствовать созданию новых алгоритмов риск-стратификации таких осложнений, как ФП, СН и ТЭО.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. Br Heart J. 1972;34(2):205.
2. Hensey M, O'Neill L, Mahon C, et al. A review of the anatomical and histological attributes of the left atrial appendage with descriptive pathological examination of morphology and histology. J Atr Fibrillation. 2018;10(6):1650-5. doi:10.4022/jafib.1650.
3. Mueller KL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2160-72. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.049.
4. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(7):797-9. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02341.X.
5. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace. 2016;18(10):1455-90. doi:10.1093/europace/euw161.
6. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):2335-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
7. Nattel S. Close connections between contraction and rhythm: a new genetic cause of atrial fibrillation/cardiomyopathy and what it can teach us. Eur Heart J. 2017;38:35-7. doi:10.1093/eurheartj/ehw457.
8. Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, et al. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early onset familial atrial fibrillation. Eur Heart J. 2017;38:27-34. doi:10.1093/eurheartj/ehw379.
9. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, et al. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. Heart Lung Circ. 2017;26:894-901. doi:10.1016/j.hlc.2017.04.008.
10. Pérez-Serra A, Campuzano O, Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics. Curr Opin Cardiol. 2017;32(3):246-52. doi:10.1097/hco.0000000000000387.
11. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. Circulation. 2017;136(6):583-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
12. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electro-anatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
13. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
14. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25:930-8. doi:10.1111/jce.12468.
15. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2899-906. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.047.
16. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995;92:1954-68. doi:10.1161/01.cir.92.7.1954.
17. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015;8:295-303. doi:10.1161/circheartfailure.114.001667.
18. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. Circulation. 2019;139:760-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
19. Gebreyohannes EA, Tegegn HG, Bhagavathula AS, et al. Poor outcomes associated with antithrombotic potential undertreatment in patients with atrial fibrillation: a retrospective cohort study. Value in Health. 2017;20(9):A625-A626. doi:10.1016/j.jval.2017.08.1377.
20. Habibi M, Zareian M, Ambale Venkatesh B, et al. Left atrial mechanical function and incident ischemic cerebrovascular events independent of AF: insights from the MESA study. J Am Coll Cardiol Img. 2019;12:2417-27. doi:10.1016/j.jcmg.2019.02.021.
21. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA_2DS_2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(6):651-8. doi:10.1177/2047487318759858.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
23. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt S, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:1040-7. doi:10.1161/circep.114.003057.
24. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation. 2014;129:2094-9. doi:10.1161/circulationaha.113.007825.

25. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J. 2017;38:1339-44. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
26. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. Eur Heart J. 2015;36:1660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv115.
27. Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events. Scand J Rheumatol. 2005;34:315-9. doi:10.1080/03009740510015203.
28. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of natriuretic peptide precursor A. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6:27-36. doi:10.1161/circgenetics.112.963520.
29. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. J Electrocardiol. 2012;45(5):445-51. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.029.
30. Cheng C, Liu H, Tan C, et al. Mutation in NPPA causes atrial fibrillation by activating inflammation and cardiac fibrosis in a knock-in rat model. FASEB J. 2019;33(8):8878-91. doi:10.1096/fj.201802455RRR.
31. Pellegrino PL, Brunetti ND, De Gennaro L, et al. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. Intern Emerg Med. 2013;8:123-8. doi:10.1007/s11739-011-0557-z.
32. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. Thromb Res. 2008;122:85-90. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.008.
33. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREVEntion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. Europace. 2018;20(12):1929-35. doi:10.1093/europace/euy117.
34. Feng T, Vegard M, Strand LB, et al. Weight and weight change and risk of atrial fibrillation: the HUNT study. Eur Heart J. 2019;40:2859-66. doi:10.1093/eurheartj/ehz390.
35. AlTurki A, Marafi M, Russo V, et al. Subclinical atrial fibrillation and risk of stroke: past, present and future. Medicina. 2019;55:611-29. doi:10.3390/medicina55100611.
36. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):222-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.013.
37. Park J, Kim TH, Lee JS, et al. Prolonged PR interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001277. doi:10.1161/jaha.114.001277.
38. Chen LY and Soliman EZ. P Wave Indices Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. Front Cardiovasc Med. 2019;6:53-9. doi:10.3389/fcvm.2019.00053.
39. Müller P, Makimoto H, Dietrich JW, et al. Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. Europace. 2018;20(FI_3):f359-f365. doi:10.1093/europace/eux172.
40. Lim DJ, Ambale-Ventakesh B, Ostovaneh MR, et al. Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study. Eur Heart J: Cardiovascular Imaging. 2019;20(9):979-87. doi:10.1093/ehjci/jez176.
41. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N, et al. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. JACC: Clinical Electrophysiology. 2017;3(8):791-802. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.004.
42. Higuchi K, Cates J, Gardner G, et al. The spatial distribution of late gadolinium enhancement of left atrial magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2018;4(1):49-58. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.016.
43. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA. 2014;311:498-506. doi:10.1001/jama.2014.3
44. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, et al. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2017;40:199-212. doi:10.1111/pace.13015.
45. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2018;4(1):17-29. doi:10.1016/j.jacep.2017.07.019.
46. Wolsk E, Lamberts M, Hansen ML, et al. Thromboembolic risk stratification of patients hospitalized with heart failure in sinus rhythm: a nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2015;17:828-36. doi:10.1002/ejhf.309.
47. Belen E, Ozal E, Pusuroglu H. Association of the CHA_2DS_2-VASc score with left atrial spontaneous echo contrast: a cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. Heart Vessels. 2016;31:1537-43. doi:10.1007/s00380-015-0759-9.
48. Baranchuk A, Alexander B, Cinier G, et al. Bayes' syndrome: time to consider early anticoagulation? North Clin Istanb. 2018;5:370-8. doi:10.14744/2Fnci.2017.60251.
49. Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, et al. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28:642-50. doi:10.1111/jce.13211.
50. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1311-21. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.758.
51. Pranata R, Chintya V, Raharjo SB, et al. Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. Systematic review and meta-analysis. J Arrhythm. 2019;36(2):289-94. doi:10.1002/joa3.12294.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4080

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, ассоциированный с микст-флорой, осложненный септической пневмонией, на фоне обострения перекрестного синдрома и декомпенсации сахарного диабета

Обрезан А. А.[1,2], Кучерявенко Ю. М.[2], Маликов К. Н.[2,3], Долгушев Д. А.[2]

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, трикуспидальный клапан, микст-флора, сепсис, септическая пневмония, перекрестный синдром, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург; [2]ООО Международный Медицинский Центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург; [3]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Обрезан А. А.* — медицинский брат, ORCID: 0000-0001-6007-3824, Кучерявенко Ю. М. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-6922-8746, Маликов К. Н. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4896-1516, Долгушев Д. А. — к.м.н., врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-2732-8079.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): obrezan2@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, СКВ — системная красная волчанка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, РА — ревматоидный артрит, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Рукопись получена 28.08.2020
Рецензия получена 12.09.2020
Принята к публикации 13.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Обрезан А. А., Кучерявенко Ю. М., Маликов К. Н., Долгушев Д. А. Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, ассоциированный с микст-флорой, осложненный септической пневмонией, на фоне обострения перекрестного синдрома и декомпенсации сахарного диабета. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4080. doi:10.15829/1560-4071-2020-4080

Tricuspid valve infective endocarditis with mixed infection, complicated by septic pneumonia, on the background of exacerbation of overlap syndrome and decompensated diabetes

Obrezan A. A.[1,2], Kucheryavenko Yu. M.[2], Malikov K. N.[2,3], Dolgushev D. A.[2]

Key words: infective endocarditis, tricuspid valve, mixed flora, sepsis, septic pneumonia, overlap syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, diabetes.

[1]Saint Petersburg State University, St. Petersburg; [2]LLC International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg; [3]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Relationships and Activities: none.

Obrezan A. A.* ORCID: 0000-0001-6007-3824, Kucheryavenko Yu. M. ORCID: 0000-0002-6922-8746, Malikov K. N. ORCID: 0000-0003-4896-1516, Dolgushev D. A. ORCID: 0000-0002-2732-8079.

*Corresponding author:
obrezan2@yandex.ru

Received: 28.08.2020 **Revision Received:** 12.09.2020 **Accepted:** 13.10.2020

For citation: Obrezan A. A., Kucheryavenko Yu. M., Malikov K. N., Dolgushev D. A. Tricuspid valve infective endocarditis with mixed infection, complicated by septic pneumonia, on the background of exacerbation of overlap syndrome and decompensated diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4080. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4080

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — грозное заболевание, характеризующееся крайне неблагоприятным прогнозом при естественном течении и недостаточно эффективных лечебных мероприятиях. В России заболеваемость ИЭ достигает 46,3 человека на 1 млн населения, однако есть основания полагать, что эти данные сильно занижены. Во-первых, значимой части случаев отказывается в регистрации, а во-вторых, своевременно заподозрить возможно далеко не каждый эпизод. Диагностика ИЭ представляет значительные трудности в связи с ярко выраженным полиморфизмом клиники, широким спектром возбудителей, ростом доли полимикробной флоры в генезе заболевания и ее значимой антибиотикорезистентностью. Особая проблема данного заболевания связана с неуклонным ростом ИЭ интактных клапанов в течение последних десятилетий на фоне общего увеличения заболеваемости в 3-4 раза [1-3]. В данной статье описан уникальный случай инфекционного эндокардита, ассоциированного с полирезистентной микст-флорой, протекавшего на фоне обострения аутоиммунной патологии и повлёкшего за собой серьезные осложнения. К пациенту был применен междисциплинарный подход, максимально задей-

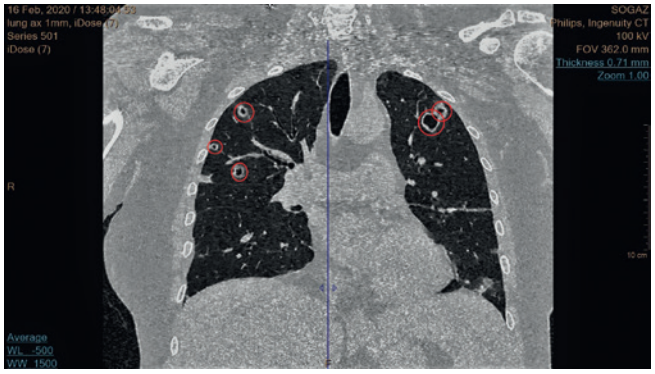


Рис. 1. Септическая эмболия легких, разнокалиберные полости деструкции.

ствованы возможные ресурсы лечебного учреждения, в результате чего была оказана своевременная высокотехнологичная медицинская помощь.

Женщина 53 лет госпитализирована экстренно, спустя 10 дней от начала заболевания, в связи с резким ухудшением самочувствия. Жалобы на кашель со скудной слизистой мокротой, лихорадку до 38° С, нестерпимые боли в крупных и мелких суставах, сильную скованность, вплоть до невозможности движений, выраженную жажду. Анамнез отягощен наличием артериальной гипертензии (АГ), аутоиммунных заболеваний — ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). Предполагается тяжелая внегоспитальная пневмония с клиническими проявлениями сепсиса, на фоне обострения аутоиммунной патологии. Первичный скрининг на туберкулез отрицательный. На электрокардиограмме ритм синусовый с частотой 85 уд./мин. Увеличение левого предсердия, гипертрофия левого желудочка.

По данным компьютерной томографии (КТ) в обоих легких, субплеврально множественные разнокалиберные (0,5-3 см) полости деструкции, имеющие неровные контуры, хорошо выраженные стенки. Некоторые с периферическим уплотнением интерстиция по типу “матового стекла”. КТ картина интерпретирована как септическая эмболия легких (рис. 1).

В связи с тяжелым общим состоянием, выраженной гипергликемией, подозрением на сепсис пациентка переведена в реанимацию.

Предварительный диагноз:

Основное заболевание: Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. CURB651 балл. Дыхательная недостаточность 1 степени.

Конкурирующее заболевание: Перекрестный синдром. РА, серопозитивный, суставная форма, рентген-стадия 1 в сочетании с СКВ, с поражением кожи, суставов. Иммунологический синдром, обострение.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь (ГБ) 2 стадии, АГ 2 степени, сердечно-сосудистый риск высокий. Сахарный диабет (СД) 2 типа, декомпенсация.

Определена следующая тактика: комбинированная антибиотикотерапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, коррекция гипергликемии, кислотно-основного состояния, гидробаланса, верификация сепсиса, поиск источника септической эмболии легких и входных ворот инфекции, определение вида возбудителя.

При лабораторной диагностике выраженный лейкоцитоз 32х10*9/Л, сдвиг лейкограммы влево (70%), увеличение скорости оседания эритроцитов до 70 мм/ч, тромбоцитопения 40х10*9/Л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 300 мг/л, гипербилирубинемия 27,3 мкмоль/л за счет прямой фракции, гиперкреатининемия 134 мкмоль/л, гипергликемия 37 ммоль/л, гипоальбуминемия 22,3 г/л, прокальцитонин 2-10 мг/л, тропонин 29,8 пг/мл, гипертриглицеридемия 8,3 ммоль/л, повышение мочевины до 26,5 ммоль/л, снижение СКФ до 38,7 мл/мин.

В анализе мочи глюкозурия 137 ммоль/л, лейкоцитурия 70 кл/мкл. При микроскопии лейкоциты 30-50 ед. в п/зр, эритроциты 15-20 ед. в п/зр, гиалиновые цилиндры 1-2 в п/зр, наличие бактерий (+++), почкующихся дрожжевых клеток (+++).

Выполнены посевы биологических жидкостей. В моче обнаружены *Candida parapsilosis* 1*105 КОЕ/мл и *Klebsiella pneumoniae* 1*103 КОЕ/мл. *Candida parapsilosis* чувствительная к флуконазолу, кетоконазолу и миконазолу. *Klebsiella pneumoniae* чувствительная к амоксиклаву, ципрофлоксацину и гентамицину. В крови обнаружен *Staphylococcus aureus*, чувствительный к левофлоксацину, тетрациклину и ванкомицину, устойчивый к бензилпенициллину.

Инициирована комбинированная терапия: флуконазол 400 мг/сут., амоксициллин+клавулановая кислота 1,2 г 3 раза/сут. + метронидазол 500 мг 2 раза/сут. Коррекция гипергликемии постоянным микроструйным введением инсулина 4 ед./ч. Гастропротекция омепразолом 40 мг/сут. Профилактика тромбоэмболических осложнений надропарином кальция 0,9 мл. Продолжена базовая терапия метилпреднизолоном 8 мг/сут. Стимуляция диуреза фуросемидом 40 мг/сут., торасемидом 10 мг/сут. Гипотензивная терапия валсартаном 80 мг/сут., бисопрололом 5 мг/сут. Муколитическая терапия ацетилцистеином 600 мг/сут. Учитывая десатурацию до 84%, использована неинвазивная высокопоточная вентиляция легких с параметрами: FiO255%, 30 л/мин.

По результатам чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) на предсердной поверхности всех створок трикуспидального клапана множественные высокоподвижные образования максимальными размерами 2,1*0,8 см, вероятнее всего вегетации (рис. 2). Высокий тромбоэмболический риск.

Гинекологом обнаружен пузырно-влагалищный свищ. Определена хроническая инфекция мочеполовых путей, ассоциированная с *Candida parapsilosis* 1*10e5 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* 1*10e3 КОЕ/мл.

Стоматологом определено обострение хронического периодонтита, ротовая полость нуждается в санации. Результат посева содержимого десневого кармана — обильный рост *Candida albicans*. Назначена обработка полости рта клотримазолом 3 раза/сут. Рекомендовано хирургическое вмешательство.

При фибробронхоскопии выполнена санация бронхиального дерева, в главные бронхи введено 250 мг флуимуцила. Промывные воды взяты на бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам, галактоманнановый тест.

По результатам комплексного обследования произведена коррекция диагнозов.

Основное заболевание: Острый эндокардит с поражением трикуспидального клапана на фоне иммунодефицитного состояния.

Конкурирующее заболевание:

1. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. CURB65 1 балл. 2. Генерализованный периодонтит, обострение. 3. Пузырно-влагалищный свищ. Хроническая инфекция мочеполовых путей, ассоциированная с *Candida parapsilosis* 1*10e5 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* 1*10e3 КОЕ/мл. Хроническая болезнь почек стадии С3а (СКФ 51,8 мл/мин/1,73 м^2).

Диагноз осложнений: синдром системной воспалительной реакции, APACEII 16 баллов (риск смерти 23,5%), SOFA 8 баллов.

Дыхательная недостаточность 1 степени.

Фоновое заболевание:

1. Перекрестный синдром: РА, серопозитивный, суставная форма, рентген-стадия 1 в сочетании с СКВ с поражением кожи, суставов, иммунологическим синдромом. 2. СД 2 типа, впервые выявленный, выраженная декомпенсация.

Сопутствующие заболевания: ГБ III стадии, АГ 2 степени, сердечно-сосудистый риск высокий.

При бактериологическом исследовании мокроты, промывных вод — обильный рост *Staphylococcus aureus* 1*106 КОЕ/мл, чувствительного к линезолиду. Входными воротами для *Candida parapsilosis* и *Klebsiella pneumoniae* представлена мочеполовая система, для *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* — ротовая полость. Источник септической эмболии — вегетации створок трикуспидального клапана. Лабораторный контроль производился каждые двое суток. ЧП-ЭхоКГ каждые трое суток. Ежедневная санационная фибробронхоскопия. Из-за нарастающей тромбоцитопении (до 11х10*9/Л) надропарин кальция заменен на фондопаринукс 5 мг/сут. Дважды осуществлена трансфузия тромбоцитарной взвеси. Повторные бактериологические исследования давали неоднозначные результаты. Сохранялась фебрильная лихорадка, отсутствовало улучшение клинической картины, отмечалось повышение острофазовых белков. Произведена эскалация антибактериальной

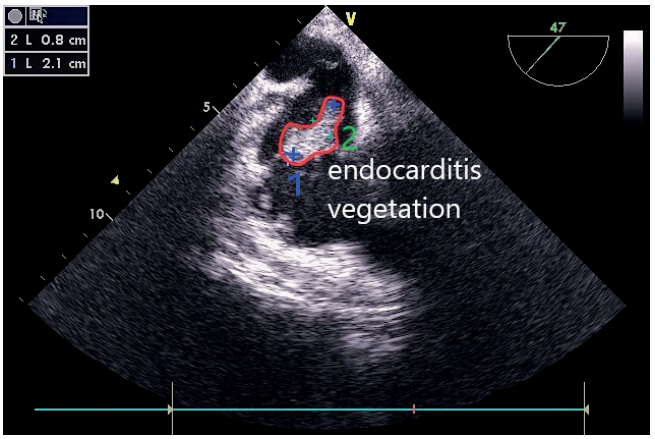


Рис. 2. Высокоподвижные образования на поверхности трикуспидального клапана.

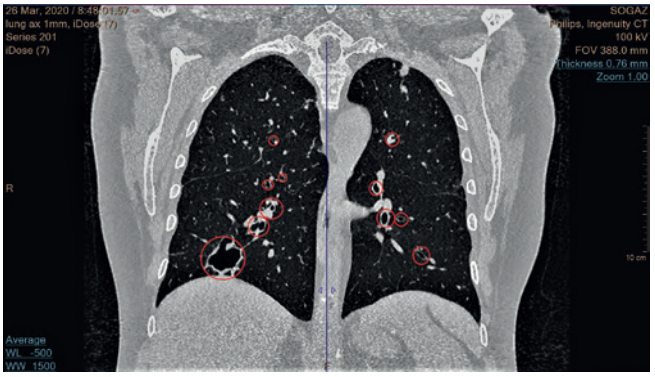


Рис. 3. Ухудшение КТ-картины септической легочной эмболии.

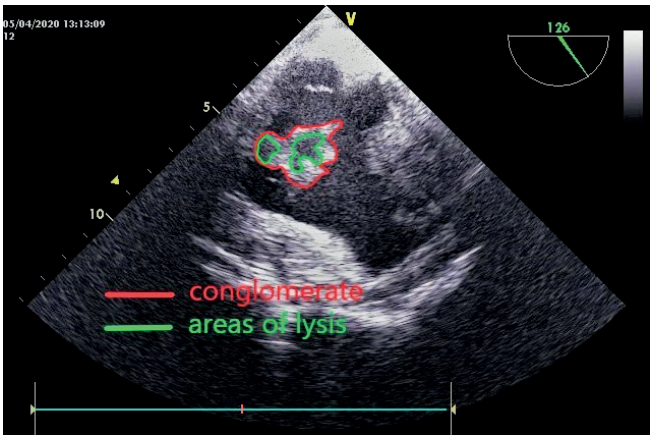


Рис. 4. Конгломерат, участки просветлений. Вероятный тромбэндокардит.

терапии на схему меропенем 3 г/сут. + линезолид 1200 мг/сут. На этом фоне слабоположительная динамика, *Candida parapsilosis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* исчезли из биологических жидкостей, однако *Staphylococcus aureus* продолжал обнаруживаться в крови, сохранялся субфебрилитет. Это послужило основанием замены линезолида на даптомицин 500 мг/сут. Лабораторно постепенное уменьшение тром-

боцитопении, снижение уровня СРБ, прокальцитонин <0,5 пг/мл, уменьшение продуктов азотистого обмена. Достигнута стойкая апирексия, значимое улучшение клинической картины. Бактериологические исследования давали стойкий отрицательный результат. В связи с нормализацией газообмена, высокопоточная инсуффляция приостановлена. Постепенное снижение гликемии до 10,3 ммоль/л. Стимуляция диуреза отменена. Спустя 12 сут. пациентка в стабильном состоянии переведена в стационар.

Выполнена контрольная КТ легких (рис. 3). Количество полостей деструкции с обеих сторон увеличилось, заполнены воздухом. Во всех сегментах обширные участки инфильтрации по типу "матового стекла". В обеих плевральных полостях появилась жидкость. Данные изменения являются следствием неизбежных малых тромбоэмболических событий.

На контрольной ЧП-ЭхоКГ уменьшение вегетаций, образование конгломерата с просветлениями, предположительно, лизис тромботических масс на фоне антикоагулянтной терапии (рис. 4). Тромбоэмболический риск оставался высоким.

Ежедневно проводились реабилитационные мероприятия, коррекция гликемического профиля. Проведено стоматологическое хирургическое вмешательство. Получена консультация кардиохирурга о плановом протезировании трикуспидального клапана. Проведя в клинике 28 койко-дней, пациентка выписана в кардиохирургический стационар для предоперационного обследования.

Принятие согласительных документов, определяющих оптимальные стратегии ведения пациентов с эндокардитом, значимо помогает в работе практикующего врача. Курация пациентки основывалась на актуальных рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2015г и была подкреплена богатым практическим опытом наших специалистов. Следует отметить, что вопросы антибиотикотерапии ИЭ являются одними из самых сложных и дискуссионных среди всех стратегических аспектов лечения. Принятие решения о выборе антимикробных препаратов требует учета таких важных факторов, как антибиотикорезистентность и побочные эффекты терапии, включая развитие анафилактических реакций [4, 5].

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
2. Tyurin VP. Infective endocarditis. M.: GAOTAR-Media, 2012, p.368. (In Russ.) Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. с. 368. ISBN: 978-5-9704-2080-5.
3. Zarudskiy AA, Krivoshapova II, Prisyazhnyuk EI, et al. Infectious endocarditis at the present stage: clinical and epidemiological characteristics of the disease. Modern problems of science and education. 2018;3:18. (In Russ.) Зарудский А. А., Кривошапова И. И., Присяжнюк Е. И. и др. Инфекционный эндокардит на современном этапе: клинико-эпидемиологическая характеристика заболевания. Современные проблемы науки и образования. 2018;3:18.
4. Belov BS, Tarasova GM. Antibacterial therapy and prevention of infectious endocarditis in modern conditions. Effective pharmacotherapy. 2019;15:52-8. (In Russ.) Белов Б. С., Тарасова Г. М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. Эффективная фармакотерапия. 2019;15:52-8. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58.
5. Loyola-Rodriguez JP, Franco-Miranda A, Loyola-Leyva A, el al. Prevention of infective endocarditis and bacterial resistance to antibiotics: A brief review. Spec Care Dentist. 2019;39(6):603-9. doi:10.1111/scd.12415.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4175

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени

Кобалава Ж. Д.[1], Лазарев П. В.[1], Вацик М. В.[2]

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются широко распространенными и взаимосвязанными заболеваниями, сочетание которых ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, может зависеть от функции почек ввиду особенности фармакокинетики указанных препаратов. В обзоре рассмотрены актуальные сведения о роли почек в патогенезе ишемических и геморрагических событий, методах оценки функции почек и связанных с ними классификационных вопросах, а также сравнительных особенностях применения варфарина и ППОАК, включая отдельные препараты, у пациентов с ФП и различной степенью нарушения функции почек на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и реальной клинической практики. Отдельно обсуждается использование ППОАК в контексте ухудшения функции почек в динамике, супранормальной функции почек, их влияние на почечные исходы. Проанализировано содержание международных рекомендательных документов по антикоагулянтной терапии при ФП и нарушении функции почек.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, гемодиализ, фармакокинетика.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов, Москва; [2]ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Лазарев П. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-4769-5834, Вацик М. В. — к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zkobalava@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, КлКр — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКр — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 19.10.2020
Рецензия получена 03.11.2020
Принята к публикации 10.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В. Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4175. doi:10.15829/1560-4071-2020-4175

New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction

Kobalava Zh. D.[1], Lazarev P. V.[1], Vatsik M. V.[2]

Atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) are common and interrelated diseases, the combination of which is associated with a poor prognosis. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) used to prevent thromboembolic complications of AF may depend on renal function due to the specific pharmacokinetics of these drugs. This review considers current data on the role of kidneys in the pathogenesis of ischemic and bleeding events, methods of renal function assessment and related classification issues, as well as comparison of warfarin and DOAC therapy, in patients with AF and renal dysfunction of different stages based on the results of randomized controlled trials and actual clinical practice. DOAC use in the context of dynamic deterioration of renal function, supranormal renal function, and their effect on renal outcomes is discussed. International guidelines on anticoagulant therapy in AF and renal dysfunction were analyzed.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, hemodialysis, pharmacokinetics.

Relationships and Activities: none.

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; [2]V. V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D.* ORCID: 0000-0003-1126-4282, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Vatsik M. V. ORCID: none.

*Corresponding author:
zkobalava@mail.ru

Received: 19.10.2020 **Revision Received:** 03.11.2020 **Accepted:** 10.11.2020

For citation: Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Vatsik M. V. New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4175. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4175

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: эпидемиология и взаимосвязи

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым часто встречающимся хроническим нарушением ритма сердца [1], а хроническая болезнь почек (ХБП) диагностируется у 10-15% взрослого населения планеты [2]. Оба указанных заболевания независимо друг от друга увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений

и смерти от всех причин [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что ФП регистрируется у каждого пятого пациента с ХБП, не получающего диализ [4], и у каждого третьего больного на гемодиализе [5]. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) распространенность ФП увеличивается: среди пациентов (n=235828), наблюдавшихся в течение 6 лет, случаи впервые выявленной ФП регистрировались на 57% и 32% чаще при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 и в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м^2, соответственно [6]. В крупном когортном исследовании (n=16769) увеличение риска развития ФП имело независимую ассоциацию с более низкими значениями СКФ и высокими показателями альбуминурии [7].

С другой стороны, появление мерцательной аритмии увеличивает риск прогрессирования ХБП (n=206229) до терминальной стадии на 67% в течение 5-летнего срока [8]. В регистре ORBIT-AF (n=9019) частота случаев снижения клиренса креатинина (КлКр) <60 мл/мин среди пациентов с ФП составила 39%, в подавляющем большинстве из которых (2930 (84,0%)) отмечалось умеренное нарушение функции почек [9]. В другом проспективном регистровом исследовании (n=33024) ХБП была диагностирована у 9208 (27,9%) больных ФП, однако лишь у 3613 (10,9%) участников отмечалось снижение фильтрационной способности почек [10]. Согласно отечественным данным, частота регистрации значений СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 у пациентов с ФП, госпитализированных в кардиологический стационар (n=2983), составляет 27%, причем у 35% из них диагностируется впервые выявленное снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [11].

Патогенетически развитие аритмий при ХБП связывают с формированием аритмогенного субстрата в виде интерстициального фиброза и апоптоза кардиомиоцитов в предсердиях путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12], а также с процессами воспаления [13] и оксидативного стресса [3]. Также в качестве потенциальных механизмов возникновения ФП обсуждаются нарушения минерального обмена и электролитного баланса, увеличение активности симпатической нервной системы и субклиническая гиперволемия [14, 15]. Реализация всех этих механизмов происходит на фоне воздействия общих для возникновения ФП и ХБП клинических состояний (рис. 1) [16]. Единообразие факторов риска ФП и ХБП может быть проиллюстрировано тем фактом, что высокие баллы по шкале расчета риска тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2-VASc ассоциированы с более низкой функцией почек и отрицательной динамикой СКФ у пациентов (n=36779) с ФП [17].

Нарушение функции почек как предиктор неблагоприятных исходов ФП

Наличие ХБП является независимым фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения: существует линейная взаимосвязь между значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и риском инсульта — с каждым снижением показателя почечной функции на 10 мл/мин/1,73 м^2 вероятность возникновения указанного осложнения увеличивается на 7% [18]; похожие ассоциации описаны для альбуминурии [15]. Также на фоне снижения функции почек отмечается соразмерное увеличение риска крупных кровотечений при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП: в регистре ORBIT-AF их частота составила 2,7% у пациентов без ХБП

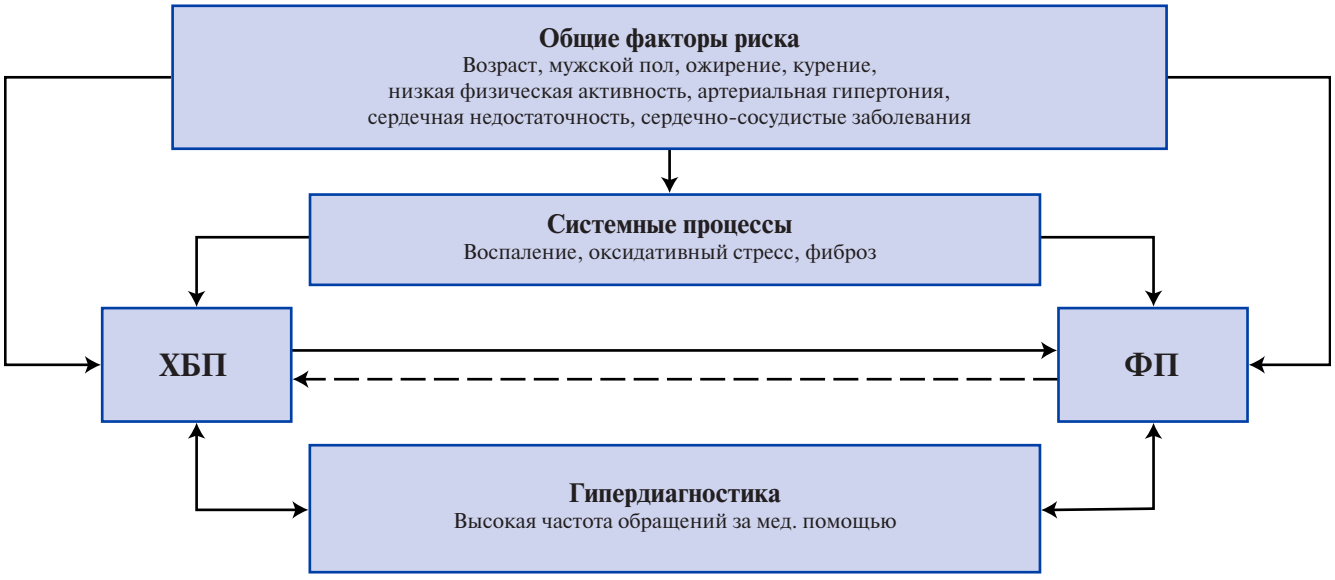


Рис. 1. Возможные механизмы ассоциации ФП и ХБП.
Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

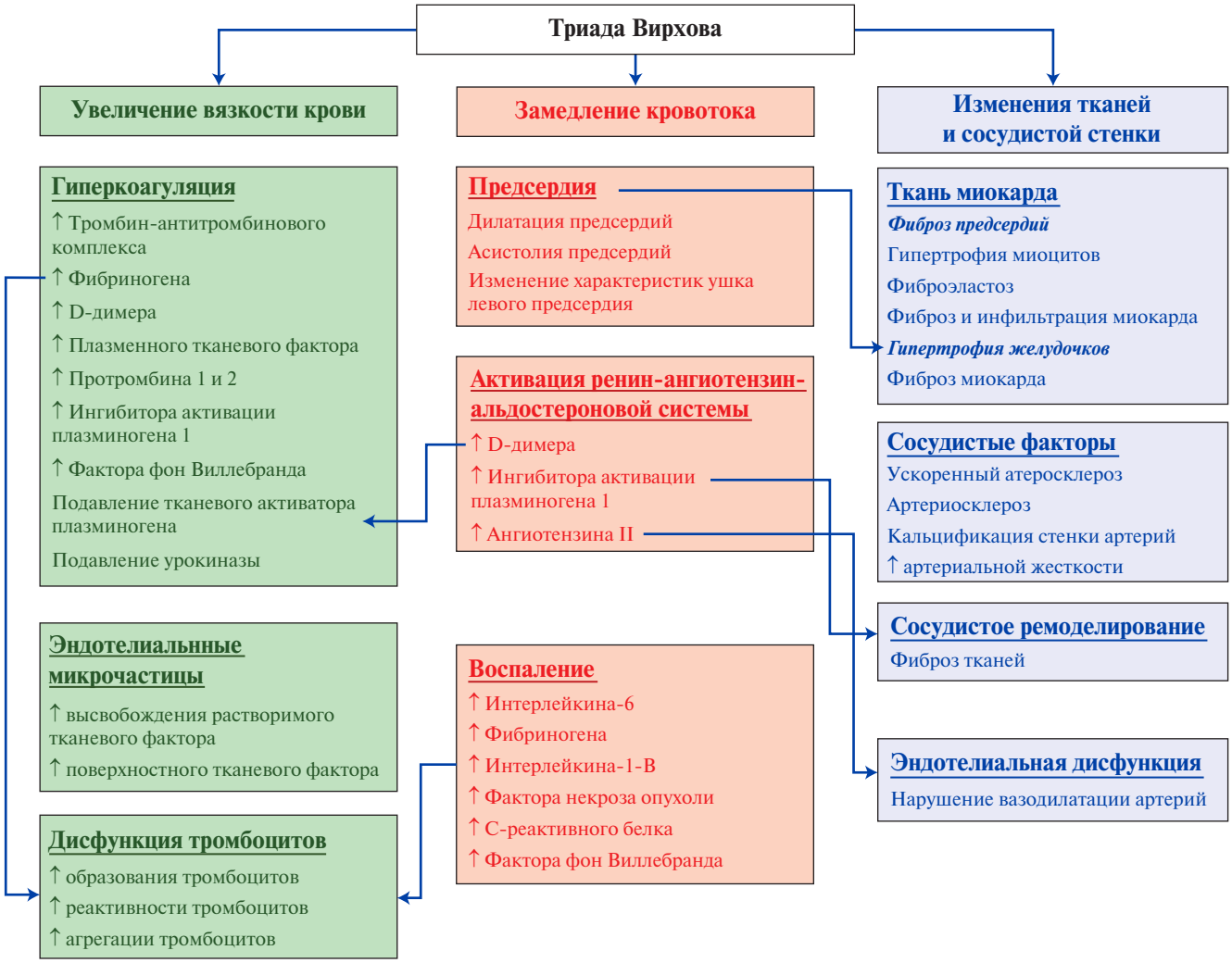


Рис. 2. Механизмы увеличения риска тромбоэмболических событий при ФП и ХБП.

и 7,1% у больных ХБП С4-С5 стадий на протяжении 3 лет наблюдения [9]. В регистре GARFIELD-AF у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП отмечалось двукратное увеличение риска инсультов и системных эмболий, а вероятность смерти от всех причин и крупных кровотечений возрастала в ≈3 раза. После корректировки с учетом других факторов риска была подтверждена независимая взаимосвязь ХБП с перечисленными исходами: общая смертность (отношение рисков (ОР) 1,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59-2,09), инсульт и системные эмболии (ОР 1,56; 95% ДИ 1,18-2,06) и крупные кровотечения (ОР 1,89; 95% ДИ 1,36-2,61) [10].

Вероятность осложнений увеличивается по мере ухудшения функции почек: так, среди пожилых пациентов с ФП и ХБП (n=198280), наличие ХБП С5 стадии было ассоциировано с увеличением риска смерти (ОР 1,47; 95% ДИ 1,42-1,52), инфаркта миокарда (ОР 1,48; 95% ДИ 1,33-1,64), инсульта (ОР 1,23; 95% ДИ 1,11-1,37), а также крупных кровотечений (ОР 1,44; 95% ДИ 1,36-1,53) по сравнению с более ранними стадиями ХБП [19].

Считается, что учет функции почек при стратификации риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП увеличивает точность оценки прогноза: так, среди пациентов, включенных в исследования ROCKET-AF (n=14264) и ATRIA (n=13559), использование шкалы $RCHADS_2$, включающей снижение рСКФ или КлКр <60 мл/мин, приводило к реклассификации до 17,4% пациентов по сравнению с традиционно применяемыми шкалами $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc [20]. Вместе с тем прогнозирование тромбоэмболических и геморрагических осложнений осложняется тем фактом, что ни одна из распространенных шкал оценки риска (CHA_2DS_2-VASc, HASBLED, $CHADS_2$, $RCHADS_2$, ATRIA, ORBIT, $HEMORR_2HAGES$) не была валидирована в популяции пациентов с ФП и ХБП [16], а их стратификационная способность выше среди лиц с нормальной функцией почек [21]. К примеру, шкала $RCHADS_2$ не изучалась среди лиц с тяжелыми наруше-

Таблица 1

Механизмы увеличения риска геморрагических событий при ФП и ХБП

Группа причин	Отдельные механизмы
Нарушения синтеза, состава и активации тромбоцитов	— Нарушение регуляции метаболизма простагландинов, снижение концентрации тромбоксана А2 — Снижение синтеза фактора активации тромбоцитов — Активация тромбоцитов и тромбоцитопения на фоне гемодиализа — Увеличение оксидативного стресса, ведущего к инактивации тромбоцитов — Нарушение мобилизации кальция и увеличение его внутриклеточной концентрации — Изменение состава α-гранул тромбоцитов
Нарушение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки	— Протеолиз гликопротеиновых рецепторов Ib — Нарушение взаимодействия с фактором фон Виллебранда
Снижение агрегации тромбоцитов	— Конкурентное подавление гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa циркулирующими фрагментами молекул фибриногена — Дисфункция комплекса гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa
Анемия	— Нарушение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки — Снижение высвобождения аденозиндифосфата — Уменьшение активации простагландина I2 — Снижение доступности оксида азота
Применение лекарственных препаратов	— Антикоагулянты — Антиагреганты — Нестероидные противовоспалительные средства — Бета-лактамные антибактериальные препараты
Инвазивные процедуры	— Гемодиализ (введение гепарина, активация тромбоцитов) — Установка центрального венозного катетера — Установка артериовенозной фистулы — Хирургические операции

ниями фильтрационной способности почек (КлКр <30 мл/мин), а шкала ATRIA имеет лишь одно пороговое значение рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2, сигнализирующее о наличии высокого риска. Шкалы оценки вероятности кровотечений включают в себя нарушение функции почек без количественных критериев. Немаловажно, что все используемые шкалы не учитывают ухудшения функции почек в динамике и получения пациентами заместительной почечной терапии [15]. Также следует отметить, что >90% пациентов на гемодиализе имеют ⩾2 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc, что затрудняет отбор больных с терминальной ХБП, которым антикоагулянтная терапия может оказать существенную пользу [22, 23]. Среди этих пациентов прогнозирование риска кровотечений также невозможно с использованием существующих шкал [24].

Патофизиологические основы рисков тромбозов и кровотечений, применения антикоагулянтов при ХБП

Нарушение функции почек способно приводить как к развитию протромботических сдвигов в системе гемостаза (рис. 2), так и к повышению вероятности кровотечений путем целого ряда патофизиологических механизмов (табл. 1), причем риски геморрагических и тромбоэмболических событий могут увеличиваться параллельно друг другу [15].

Применение антикоагулянтов при ХБП характеризуется изменением их фармакокинетики и увеличением вероятности развития кровотечений [25]. На этом фоне недостатками варфарина является медленное развитие эффекта, длинный период полувыведения и наличие множественных лекарственных взаимодействий [26]. Результаты ретроспективных исследований применения антагонистов витамина К в популяциях пациентов с ФП и низкой функцией почек являются сомнительными даже в отношении снижения риска инсультов [27]. В частности, в Великобритании среди пациентов с ФП и ХБП (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м^2) ⩾65 лет (n=6977) назначение антикоагулянтов (преимущественно — варфарина) ассоциировалось с увеличением частоты ишемических инсультов (1,2%/год vs 0,4%/год; ОР 2,60; 95% ДИ 2,00-3,38), кровотечений (4,6%/год vs 1,5%/год; ОР 2,42; 95% ДИ 1,44-4,05), но более низкой летальностью (ОР 0,82; 95% ДИ 0,74-0,91) по сравнению с больными, не получавшими данные препараты и подобранными с использованием метода псевдорандомизации [28]. Низкая функция почек ассоциирована с более частой коррекцией дозы варфарина и меньшей долей времени нахождения в целевом диапазоне значений международного нормализованного отношения (МНО) [16, 29]. Вместе с тем в метаанализе наблюдательных исследований, включившем >48 тыс. пациентов с ФП и нетерминальной ХБП, варфарин ассоциировался со снижением риска инсультов (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,89) и смерти от любых причин (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59-0,82) при отсутствии значимого повышения вероятности геморрагических событий (ОР 1,15; 95% ДИ 0,88-1,49). Эти эффекты оказались менее благоприятными среди больных с терминальной

ХБП, а риск кровотечений среди таких пациентов увеличивался (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08-1,56) [30].

Необходимо отметить риски ускоренного отложения кальция в стенках сосудов на фоне назначения варфарина путем подавления активности витамин К-зависимых факторов, например, матричного белка G1a, особенно, у пациентов с терминальной ХБП [31], когда может наблюдаться развитие кальцифилаксии — синдрома, характеризующегося появлением болезненных язв на коже вследствие кальцификации артерий мелкого и среднего калибра. Угнетение другого белка, остеокальцина, способно приводить к снижению минеральной плотности костной ткани и теоретически увеличивать риск развития переломов среди пациентов, получающих варфарин, хотя это было продемонстрировано не во всех работах. Сообщалось также об увеличении темпов кальцификации клапанов сердца среди больных, принимающих варфарин [14].

Нефротоксичность варфарина заключается в возможности развития тяжелого клубочкового кровоизлияния с последующей обструкцией канальцев, а также повреждения эпителия канальцев среди пациентов, получающих избыточную дозу этого препарата [14]. Среди 15258 больных ФП, начавших прием варфарина, в течение 5 лет предполагаемая нефропатия (повышение сывороточного креатинина (СКр) на >26,5 ммоль/л в течение 1 нед. после регистрации значений МНО >3) развивалась в 20,5% случаев при наличии избыточной гипокоагуляции, ее частота достигала 33,0% у больных ХБП, что ассоциировалось с увеличением риска летальных исходов [32]. Среди пациентов с ФП и ХБП С3-С4 стадий (n=14432) более стремительное снижение СКФ в течение 5 лет наблюдалось на фоне документированного приема варфарина (-1,5 мл/мин/1,73 м^2, p=0,002), чем при его отсутствии [33].

С другой стороны, участие почек в выведении прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) на 27-80% в зависимости от конкретного препарата также может влиять на эффективность и безопасность указанных лекарственных средств [27]. Например, концентрация дабигатрана в плазме крови между приемами препарата является вариабельным показателем и увеличивается у пациентов с ХБП С3b стадии, особенно, в пожилом возрасте и при наличии сопутствующих заболеваний [34].

Применение ППОАК у пациентов с ФП и снижением функции почек в рандомизированных контролируемых исследованиях

Учитывая ассоциацию снижения функции почек и неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП, при сравнении ППОАК с варфарином в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), для каждого из них были проведены дополнительные анализы в подгруппах пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Однако общей чертой всех исследований ППОАК является практически полное исключение больных ХБП С4-С5 стадий, что не позволяет ориентироваться на их результаты при назначении антикоагулянта и подборе дозы для таких пациентов. Основные сведения о дизайне, характеристиках популяций и результатах крупных РКИ для дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана по отношению к функции почек приведены в таблице 2.

Дабигатран является единственным ППОАК, обе дозы которого были изучены в популяции пациентов с умеренным снижением функции почек в рандомизированном формате [35]. Для остальных препаратов применялись заранее разработанные критерии снижения дозы [36-38]; несмотря на возможное уменьшение рисков неблагоприятных побочных эффектов, эти правила существенно ограничивают доказательную базу таких, более щадящих по сравнению со стандартными, режимов дозирования, поскольку статистическая мощность РКИ рассчитывалась для общих выборок, в которых большинство составляли пациенты с нормальной функцией почек.

В целом эффективность и безопасность ППОАК в сравнении с варфарином оказались сопоставимыми в группах пациентов с умеренным нарушением функции почек и без него. Отдельно следует отметить сохраняющееся статистически значимое преимущество дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. по снижению частоты тромбоэмболических событий (1,53%/год vs 2,70%/год) [39], а также уменьшение кровотечений среди пациентов, принимавших апиксабан и эдоксабан, по отношению к варфарину (3,2%/год vs 6,4%/год и 4,0%/год vs 5,3%/год, соответственно) [40, 41]. Вместе с тем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. был менее эффективен в профилактике смерти от любых причин (ОР 1,16; 95% ДИ 0,59-1,24, p-взаимодействие =0,0074) и жизнеугрожающих кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,60-1,24, p-взаимодействие =0,0169), чем у больных с КлКр ⩾50 мл/мин, хотя увеличения рисков в сравнении с варфарином зафиксировано не было [39]. К тому же абсолютная клиническая польза (снижение суммарной частоты инсультов, системных эмболий, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или крупных кровотечений) от назначения дабигатрана в обеих дозах была схожей с варфарином (110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,93; 95% ДИ 0,78-1,10; 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,88; 95% ДИ 0,75-1,04) [39].

Согласно результатам сетевого метаанализа РКИ среди пациентов с ФП и умеренной ХБП (n=13878) назначение ППОАК сопровождалось снижением риска как инсульта/системных эмболий (ОР 0,79; 95% Байесовский ДИ 0,67-0,94), так и крупных кровотечений (ОР 0,74; 95% Байесовский ДИ 0,65-0,85) в сравнении с варфарином. При расположении от-

дельных препаратов в порядке вероятного увеличения эффективности с использованием метода SUCRA на первом месте оказался дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., а наибольшую вероятную безопасность имел апиксабан [26]. К похожим выводам пришли авторы Кохрановского обзора, дополнительно включившие работу по изучению эффектов ривароксабана в японской популяции: ППОАК, вероятно, уменьшают частоту тромбоэмболических событий (2,3% vs 2,9%, ОР 0,81; 95% ДИ 0,65-1,00, умеренная убедительность данных, n=12545, 5 исследований) и больших кровотечений (4,3% vs 5,5%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,59-1,04, умеренная убедительность данных, n=12521, 5 исследований) по сравнению с варфарином в популяции больных ФП и умеренной ХБП [42]. Общим ограничением всех РКИ по изучению ППОАК яв-

Таблица 2

Результаты сравнения ППОАК и варфарина в РКИ в зависимости от функции почек

Препарат	Дабигатран [35, 39, 52, 55]	Ривароксабан [38, 54, 79]	Апиксабан [36, 40, 53]	Эдоксабан**** [37, 41]
Название исследования	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Количество участников	18113	14264	18201	21105
“Почечный” критерий включения	КлКр >30 мл/мин	КлКр ⩾30 мл/мин	КлКр ⩾25 мл/мин и СКр ⩽221 мкмоль/л	КлКр ⩾30 мл/мин
Дозы у пациентов с нарушением функции почек (КлКр <50 мл/мин)	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут.; Дабигатран 110 мг 2 раза/сут.; Варфарин (1:1:1)	Ривароксабан 15 мг 1 раз/сут.; Варфарин (1:1)	Апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут. или 5 мг 2 раза/сут.***; Варфарин (1:1)	Эдоксабан 30 мг; Эдоксабан 15 мг; Варфарин
Количество пациентов с исходным нарушением функции почек*	КлКр <50 мл/мин: 3554 (19,8%)	КлКр <50/мин: 2950 (20,7%)	КлКр ⩽50/мин: 3017 (15%)	КлКр ⩽50/мин: 2740 (19,5%)*
Первичная конечная точка	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии
Оценка безопасности	Крупные кровотечения	Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	Крупные кровотечения	Крупные кровотечения
Риски наступления первичной конечной точки у пациентов с исходным нарушением функции почек**	2,16%/год	2,32%/год	Инсульт: 2,39%/год	2,3-2,7%/год
Риски геморрагических событий у пациентов с исходным нарушением функции почек**	7,13%/год	18,02%/год	4,80%/год	11,4-13,4%/год
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с исходно низкой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,85 (95% ДИ 0,59-1,24), p-взаимодействие =0,9108 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,56 (95% ДИ 0,37-0,85), p-взаимодействие =0,7522	ОР 0,84 (95% ДИ 0,57-1,23), p-взаимодействие =0,81	ОР 0,79 (95% ДИ 0,55-1,14), p-взаимодействие =0,705	ОР 0,87 (95% ДИ 0,72-1,04), p-взаимодействие =0,94
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с исходно низкой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,99 (95% ДИ 0,77-1,28), p-взаимодействие =0,0607 150 мг 2 раза/сут.: ОР 1,02 (95% ДИ 0,79-1,30), p-взаимодействие =0,15	ОР 0,98 (95% ДИ 0,85-1,15), p-взаимодействие =0,70 Крупные кровотечения: ОР 0,98 (95% ДИ 0,73-1,70), p-взаимодействие =0,17	ОР 0,50 (95% ДИ 0,38-0,66), p-взаимодействие =0,03	ОР 0,76 (95% ДИ 0,58-0,98), p-взаимодействие =0,62
Определение снижения функции почек	1) Снижение КлКр на 20% от исходных значений (при условии снижения <80 мл/мин) 2) Снижение СКФ (CKD-EPI) на 25% от исходных значений	Снижение КлКр на 20% от исходных значений	Снижение КлКр на 20% от исходных значений	Н/Д
Частота снижения функции почек в группах	Всего 4106 (24,2%)***** 110 мг 2 раза/сут. vs варфарин: ОР 0,81 (95% ДИ 0,69-0,96), p=0,017 150 мг 2 раза/сут. vs варфарин: ОР 0,79 (95% ДИ 0,68-0,93), p=0,006	Всего 3320 (26,3%) Ривароксабан vs варфарин: 1632 (27%) vs 1688 (26%), p=0,09	Всего 2294 (13,6%)	Н/Д

Таблица 2. Продолжение

Скорость снижения функции почек	30 мес.***** 110 мг 2 раза/сут.: -2,57±0,24 Конечные значения на 1,11±0,33 выше по сравнению с варфарином (p=0,0009) 150 мг 2 раза/сут.: -2,46±0,23 Конечные значения на 1,221±0,33 (p=0,0002) выше по сравнению с варфарином	24 мес. Ривароксабан vs варфарин: -4,3±14,6 vs -3,5±15,1 мл/мин, p<0,0001	12 мес. Апиксабан vs варфарин: -1,42±10,12 vs -0,92±10,27 мл/мин, p=0,01	Н/Д
Риски тромбоэмболических событий у пациентов с ухудшением функции почек	ОР 1,11 (95% ДИ 0,82-1,51) Общая смертность: ОР 2,17 (95% ДИ 1,81-2,59)	ОР 1,25 (95% ДИ 0,89-1,75) Общая смертность: ОР 1,49 (95% ДИ 1,12-1,98)	ОР 1,53 (95% ДИ 1,17-2,01) Общая смертность: ОР 2,31 (95% ДИ 1,98-2,68)	Н/Д
Риски геморрагических событий у пациентов с ухудшением функции почек	ОР 1,43 (95% ДИ 1,19-1,71)	ОР 1,05 (95% ДИ 0,90-1,21) Крупные кровотечения: ОР 1,08 (95% ДИ 0,83-1,40)	ОР 1,56 (95% ДИ 1,17-1,93)	Н/Д
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с ухудшением функции почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 1,17 (95% ДИ 0,60-2,27), p-взаимодействие =0,32 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,80 (95% ДИ 0,39-1,64), p-взаимодействие =0,36	ОР 0,50 (95% ДИ 0,27-0,93), p-взаимодействие =0,05	Инсульт/системные эмболии: ОР 0,83 (95% ДИ 0,52-1,32), p-взаимодействие =0,70	Н/Д
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с ухудшением функции почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 1,28 (95% ДИ 0,85-1,92), p-взаимодействие =0,02 150 мг 2 раза/сут.: ОР 1,14 (95% ДИ 0,76-1,73), p-взаимодействие =0,15	ОР 1,06 (95% ДИ 0,80-1,39), p-взаимодействие =0,13	ОР 0,78 (95% ДИ 0,54-1,11), p-взаимодействие =0,15	Н/Д
Доля пациентов с высокой функцией почек (>95 мл/мин)	В динамике: 1487 (8,8%)	Исходно: 2486 (17,5%)	В динамике: 1038 (6,2%)	Исходно: 3123 (22,2%)
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с высокой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: Инсульт/системные эмболии: ОР 0,36 (95% ДИ 0,07-1,86), p-взаимодействие =0,20 150 мг 2 раза/сут.: Инсульт/системные эмболии: ОР 0,35 (95% ДИ 0,07-1,78), p-взаимодействие =0,062	ОР 1,47 (95% ДИ 0,81-2,68), p-взаимодействие =0,033	Инсульт/системные эмболии: ОР 0,93 (95% ДИ 0,56-1,56), p-взаимодействие =0,69	Инсульт/системная эмболия: ОР 1,36 (95% ДИ 0,88-2,10), p-взаимодействие =0,08
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с высокой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: Крупные кровотечения: ОР 0,40 (95% ДИ 0,10-1,53), p-взаимодействие =0,0116 150 мг 2 раза/сут.: Крупные кровотечения: ОР 0,13 (95% ДИ 0,02-1,02), p-взаимодействие =0,0146	ОР 1,07 (95% ДИ 0,89-1,30), p-взаимодействие =0,67	>80 мл/мин Крупные кровотечения: ОР 0,80 (95% ДИ 0,60-1,07), p-взаимодействие =0,26 >95 мл/мин Крупные кровотечения: ОР 0,92 (95% ДИ 0,62-1,38), p-взаимодействие =0,17	Крупные кровотечения: ОР 0,60 (95% ДИ 0,42-0,85), p-взаимодействие =0,11

Примечание: * — приведенные значения n (%) рассчитаны по отношению к пациентам, для которых были известны значения креатинина и которые были включены в соответствующие анализы; ** — результаты для первичных конечных точек по безопасности и эффективности, если не указано иное; *** — критерии снижения дозы для апиксабана: наличии ⩾2 из перечисленного: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг, креатинин сыворотки ⩾133 мкмоль/л; **** — приведены данные только для группы получавшей высокую дозу эдоксабана — 60 (30) мг; ***** — использование критерия № 2 для определения снижения функции почек.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КлКр — клиренс креатинина, ОР — относительный риск, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СКр — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ляется отсутствие данных о наличии и выраженности альбуминурии у включенных пациентов.

Исследования ППОАК при тяжелых нарушениях функции почек малочисленны. При сравнении апиксабана в дозе 5 (2,5) мг 2 раза/сут. (n=82) и варфарина (n=72) в рамках открытого РКИ у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе, частота кровотечений не отличалась между препаратами, однако исследование было закончено преждевременно из-за отсутствия финансирования [43]. Другое исследование по изучению эффектов апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут. и антагонистов витамина К в схожей популяции пациентов еще не завершено [44], а изучение окклюзии ушка левого предсердия в сравнении с антикоагулянтной терапией у больных ФП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (NCT02885545) прекращено из-за сложностей набора пациентов.

Классификационные вопросы

Одной из рутинных проблем при ведении пациентов с ФП и ХБП является отсутствие полной взаимозаменяемости между несколькими расчетными формулами, используемыми для оценки фильтрационной функции почек [45]. В настоящее время чаще всего для определения наличия и стадии ХБП применяется формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основе значений СКр и/или цистатина С [46, 47], однако критериями включения и коррекции дозы ППОАК в РКИ являлись значения, полученные при расчете КлКр по Кокрофту-Голту [35-38]. Использование иных формул для оценки функции почек может потенциально привести к назначению избыточной или недостаточной дозы ППОАК (т.е. гипо- или гиперкоагуляции), а также применению этих препаратов при наличии противопоказаний к их приему. Если рассматривать количественные значения СКФ и КлКр в качестве категориальных величин (<30 мл/мин, 30-49 мл/мин, ⩾50 мл/мин), применяемых у пациентов с ФП, то частота несоответствия формул CKD-EPI и Кокрофта-Голта может достигать 27,6-35,8% [48, 49]. Следовательно, чтобы избежать ошибок при дозировании ППОАК, рекомендуется использовать формулу расчета КлКр по Кокрофту-Голту.

Недавно опубликованные результаты анкетирования 306 врачей из 56 стран показали существенную гетерогенность клинической практики в отношении методов расчета фильтрационной способности почек: например, среди кардиологов/аритмологов большинство специалистов (69/160, 43,1%) рутинно пользуются оценкой КлКр, в то время как существенная доля опрошенных применяют уравнение CKD-EPI или иные методы (21,9% и 35,0%, соответственно) [50]. Вместе с тем в ходе сравнения прогностической ценности различных формул оценки функции почек при анализе данных исследования ARISTOTLE было показано, что формулы CKD-EPI, основанные на цистатине С, в большей степени ассоциируются с неблагоприятным прогнозом: как со смертью от сердечно-сосудистых причин, так и с геморрагическими осложнениями. Кроме того, корреляция этих формул с КлКр была лишь умеренной (r=0,49-0,64, p<0,001) [51]. Это говорит о возможном пересмотре существующих положений и вероятном отказе от применения формулы Кокрофта-Голта в будущем у пациентов с ФП. Однако имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не позволяет это сделать.

Применение ППОАК у пациентов с ухудшающейся функцией почек

Как видно из таблицы 2, функция почек у пациентов с ФП имеет тенденцию к постепенному ухудшению даже на фоне современной фармакотерапии, причем у некоторой части пациентов (>10% в год) снижение фильтрационной способности почек, оцененной при помощи КлКр, в динамике превышает 20 мл/мин, исходя из данных РКИ [52-54]. Как правило, больные с ухудшавшейся функцией почек были старше и чаще имели анамнез сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а также лабильных значений МНО [52, 53, 55].

Во всех исследованиях ухудшение функции почек в динамике ассоциировалось с увеличением риска смерти от любых (в т.ч. сердечно-сосудистых в исследовании ROCKET-AF) причин в 1,5-2,5 раза, а при сравнении апиксабана с плацебо — еще и с повышением вероятности тромбоэмболических осложнений в 1,53 раза по сравнению с больными, имевшими относительно стабильную функцию почек на протяжении периода наблюдения [52-54]. Также в двух исследованиях отмечалось статистически значимое увеличение риска крупных кровотечений среди пациентов с ухудшающейся функцией почек в 1,43-1,56 раза [52, 53].

В крупном анализе наблюдательных и рандомизированных исследований (n=189483) пациенты, принимавшие ППОАК, имели меньшую вероятность развития ухудшения функции почек по сравнению с больными, которым назначались антагонисты витамина К или ацетилсалициловая кислота: ОР 0,67; 95% ДИ 0,62-0,73, причем такая закономерность отмечалась индивидуально для дабигатрана (ОР 0,64; 95% ДИ 0,56-0,72), ривароксабана (ОР 0,66; 95% ДИ 0,55-0,77) и апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,59-0,87), но не эдоксабана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,30-1,27) [56].

В то же время среди трех РКИ, где оценивалось влияние ППОАК на динамику функции почек у пациентов с ФП, для ривароксабана (p<0,001) и апиксабана (p=0,01) отмечалось ухудшение фильтрационной способности по сравнению с варфарином в виде более быстрого снижения КлКр [53, 54]. Дабигатран оказался единственным антикоагулянтом, применение которого в РКИ на протяжении 30 мес. замедляло риск прогрессирования дисфункции почек на ≈20% или 1,1-1,2 мл/мин в абсолютных величинах [52]. Предполагаемые механизмы этого явления включают блокаду II фактора свертывания и опосредованные ей благоприятные сосудистые эффекты в виде уменьшения явлений воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и объема атеросклеротических бляшек на фоне назначения дабигатрана [14, 52].

Действие ППОАК было сопоставимо среди пациентов со стабильной и ухудшающейся функцией почек за исключением отсутствия протективного эффекта дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. и увеличением эффективности ривароксабана в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов со снижением КлКр в динамике по сравнению с варфарином [53-55]. Для эдоксабана данные об изменении функции

почек в динамике и его прогностическом значении, а также эффектах препарата в соответствующей группе пациентов отсутствуют.

Применение ППОАК у пациентов с высокими показателями функции почек

Проблему возможной низкой эффективности ППОАК с почечными механизмами выведения из организма начали широко обсуждать в свете результатов РКИ с эдоксабаном ENGAGE AF-TIMI 48 (табл. 2) [37]. Было отмечено количественное увеличение относительного риска инсультов и системных эмболий среди лиц (n=3123, 22%) с КлКр >95 мл/мин, получавших высокую (60/30 мг) дозу препарата, несмотря на более низкую частоту тромбоэмболических событий в данной категории больных (<1,1%): ОР 1,36 (95% ДИ 0,88-2,10) [41]. Эти данные легли в основу рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) по ограничению применения данного ППОАК у пациентов с высокими показателями функции почек путем предостережения о недостаточной эффективности в инструкции по применению для специалистов [57]. В интерпретации этих результатов нельзя исключить роль случайного совпадения, учитывая небольшое число пациентов (n=13), достигших первичной конечной точки, а также сравнительно большую безопасность и эффективность варфарина, однако наиболее логичной выглядит концепция быстрого снижения концентрации эдоксабана в крови за счет его ускоренного выведения почками [41]. Это объясняет интерес, который представляют аналогичные данные в отношении остальных ППОАК.

В исследовании ROCKET-AF выявлена похожая тенденция в виде гетерогенности эффекта в зависимости от функции почек и статистически незначимого увеличения частоты инсульта и системных эмболий в 1,47 раза при исходных значениях КлКр >95% [54]. Для апиксабана был проведен анализ эффективности и безопасности препарата среди участников исследования ARISTOTLE со стабильно высокой функцией почек в течение периода наблюдения, который не выявил сигналов в отношении сниженной эффективности и безопасности [53].

Тем не менее, во время регуляторных слушаний FDA (архивные данные, NDA 206316) по эдоксабану были представлены результаты дополнительных анализов РКИ, где было показано статистически значимое увеличение вероятности ишемического инсульта на фоне назначения эдоксабана при объединении всех пациентов, получавших этот препарат, в одну группу, а также исключении геморрагических цереброваскулярных событий (ОР 1,54; 95% ДИ 1,25-1,90). Более того, частота первичных ишемических инсультов при использовании ППОАК в популяции с высоким КлКр ⩾80 мл/мин по сравнению с варфарином была численно выше для ривароксабана (0,94%/год vs 0,87%/год, ОР 1,07) и апиксабана (0,69%/год vs 0,51%/год, ОР 1,35), но не для дабигатрана 150 мг 2 раза/сут.; 0,61%/год vs 0,72%/год, ОР 0,84) [57].

При дополнительном изучении результатов исследования RE-LY было показано, что высокая безопасность дабигатрана среди пациентов со стабильно хорошей фильтрационной способностью почек не сопровождается снижением эффективности, причем как при выделении группы больных с КлКр ⩾80 мл/мин, так и ⩾95 мл/мин, а среди последних снижение числа больших кровотечений по сравнению с варфарином наблюдалось даже у принимавших препарат в дозе 150 мг 2 раза/сут. [55]. Благоприятные эффекты дабигатрана в популяции пациентов с высокими показателями клубочковой фильтрации могут объясняться относительно низкой биодоступностью (вследствие чего концентрация препарата в крови зависит не только от функции почек), специфическими эффектами ингибирования тромбина (II фактора), а также двукратным дозированием при схожем периоде полувыведения с ингибиторами X фактора, назначаемыми 1 раз/сут. [55].

Необходимо отметить, что несмотря на соответствие значений КлКр >95/мин норме, у части пациентов высокие цифры данного показателя могут являться признаком гиперфильтрации — патологического компенсаторного состояния, развивающегося при гибели части клубочков на начальных стадиях ХБП и сигнализирующего о высоком риске ее прогрессирования и неблагоприятном прогнозе [58]. Данное состояние наиболее изучено у пациентов с сахарным диабетом и метаболическими нарушениями; поэтому в пользу наличия гиперфильтрации у части пациентов с супранормальной функцией почек в исследовании RE-LY свидетельствует то, что они характеризовались более молодым возрастом и наличием избыточного веса, чем больные с более низкими значениями КлКр [55]. Исходя из косвенных сравнений результатов РКИ, можно предположить протективный эффект дабигатрана в отношении ухудшения функции почек именно у таких пациентов.

Исследования реальной клинической практики

Большинство наблюдательных исследований, посвященных пользе и рискам антикоагулянтной терапии при ФП и ХБП, имеют ретроспективный характер и выполнены в эпоху применения антагонистов витамина К до внедрения в практику ППОАК. Например, в регистре ORBIT-AF назначение антикоагулянтов среди пациентов с ФП и ХБП (n=3490, КлКр <60 мл/мин) не оказывало значительного эффекта на смертность (в т.ч. от сердечно-сосудистых причин), а также частоту крупных кровотечений и тромбоэмболических событий (инсульты, системные эмболии,

транзиторные ишемические атаки) с тенденцией к их увеличению после корректировки с учетом других факторов риска. В этом исследовании подавляющее большинство пациентов также получали варфарин и лишь небольшая доля (<5%) дабигатран, поэтому его результаты могут лишь подтвердить неблагоприятные эффекты антагонистов витамина К при нарушении функции почек [9]. Об этом свидетельствуют и результаты метаанализа 7 наблюдательных исследований среди пациентов пожилого возраста с ФП и ХБП (n=24794): у больных, не получающих гемодиализ, применение антикоагулянтов характеризовалась снижением общей смертности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54-0,79) при отсутствии эффекта в отношении риска церебральных событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,46-1,79) и кровотечений (ОР 1,17; 95% ДИ 0,86-1,60); в то время как у диализных пациентов антикоагулянтная терапия сопровождалась увеличением риска кровотечений по сравнению с ее отсутствием (ОР 1,37; 95% ДИ 1,09-1,74) [59].

В регистре GARFIELD-AF антикоагулянты назначались более часто при наличии ХБП (73,7% vs 69,1%), а предпочтение у таких больных скорее отдавалось варфарину, чем ППОАК (40,0% vs 33,5% пациентов), что может быть связано с окончанием набора пациентов в 2016г и малым накопленным опытом назначения ППОАК, а также включением в регистр пациентов с ХБП С4-С5 стадий [10]. Сейчас же в нашей стране антикоагулянты назначаются большинству (89%) госпитализированных пациентов (n=794) с ФП и снижением СКФ <45 мл/мин, из них 53% приходится на долю ППОАК, которые не назначаются при ХБП С5 стадии, но используются даже у лиц с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 в 42% случаев [11]. Согласно международному опросу нефрологов и кардиологов, решение о назначении антикоагулянтов принимается не только на основе расчета рисков тромбоэмболических осложнений, но и в ходе совместной беседы с пациентом, страдающим ХБП. Среди респондентов 78,0-82,1% готовы рассмотреть применение апиксабана, 60,5-76,9% — ривароксабана, и 56,9-61,2% дабигатрана у пациентов с тяжелой ХБП или получающих гемодиализ [50].

При изучении пациентов страховой программы Medicare в США (n=198380 пациентов с ФП и ХБП, 79681 — с ХБП С4-С5 стадии) установлено, что назначение варфарина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,71-0,75) и в большей степени ППОАК (ОР 0,52; 95% ДИ 0,49-0,56) сопровождалось уменьшением вероятности летальных исходов в течение 1 года наблюдения по сравнению с больными, не принимавшими антикоагулянтов, которые составили ~68% участников исследования. Повышение риска кровотечений было статистически значимым только среди больных, принимавших варфарин (ОР 1,11; 95% ДИ 1,04-1,17), но не ППОАК, хотя отсутствие статистической значимости можно объяснить небольшой долей пациентов, получавших новые антикоагулянты [19].

В работе, выполненной на популяции псевдорандомизированных пациентов с ФП, получавших первичную амбулаторную помощь в Великобритании, назначение ППОАК и антагонистов витамина К характеризовалось схожими рисками развития ишемического инсульта/системных эмболий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,40-1,58), а также крупных кровотечений (ОР 0,88; 95% ДИ 0,47-1,62) у больных (n=5192) с ХБП С2-С3 стадии, что подтверждает эффективность и безопасность ППОАК, выявленные в РКИ [60]. В другом американском исследовании с использованием псевдорандомизации (n=6412) было подтверждено отсутствие различий между ППОАК и варфарином в отношении риска ишемического инсульта (ОР 1,02; 95% ДИ 0,76-1,37), но отмечалось небольшое увеличение частоты кровотечений (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02-1,48) у пациентов со снижением КлКр <60 мл/мин/1,73 м^2 [61].

В национальном когортном исследовании, включавшем пациентов с ФП и ХБП, начавших прием антагонистов витамина К (n=1008, 64,6%) и ППОАК (n=1008, 64,6%), не находящихся на гемодиализе, новые препараты характеризовались снижением риска крупных кровотечений (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,84), при отсутствии различий по частоте инсульта/системных эмболий (ОР 0,83; 95% ДИ 0,39-1,78) или общей смертности (ОР 0,99; 95% ДИ 0,77-1,26) по сравнению с варфарином [62]. Крупное наблюдательное исследование среди пациентов с ФП и ХБП (n=21733) показало, что применение ППОАК при нарушении функции почек разной степени характеризовалось снижением смертности (ОР 0,76 (95% ДИ 0,70-0,84) при СКФ >60 мл/мин/1,73 м^2; ОР 0,74 (95% ДИ 0,68-0,81) при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2; ОР 0,76 (95% ДИ 0,63-0,91) при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и кровотечений, требующих госпитализации в стационар (ОР 0,93 (95% ДИ 0,82-1,04) при СКФ >60 мл/мин/1,73 м^2; ОР 0,83 (95% ДИ 0,74-0,94) при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2; ОР 0,69 (95% ДИ 0,50-0,93) при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) [63].

Преимущества отдельных ППОАК, исходя из имеющихся данных, установить довольно сложно. В небольшом одноцентровом исследовании среди пациентов с КлКр 15-59/мин (n=219, 11% с КлКр <30 мл/мин) при сравнении отдельных ППОАК между собой наблюдалось увеличение риска тромбоэмболических событий (ОР 6,3; 95% ДИ 1,1-38,1) на фоне назначения ривароксабана (n=44) по сравнению с дабигатраном (n=73) и апиксабаном (n=102) при отсутствии различий по частоте кровотечений [64]. При изучении свойств отдельных антикоагулянтов в той же популяции (n=22739 пациентов с ХБП С3-С5 стадий) большего размера наблюдалось уменьшение риска инсультов и системных эмболий при назначении

апиксабана (29,6%) в сравнении с варфарином (ОР 0,70; 95% ДИ 0,51-0,96); для дабигатрана (6,9%; ОР 1,15; 95% ДИ 0,69-1,94) и ривароксабана (17,2%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,54-1,17) подобной закономерности не наблюдалось. Похожие результаты были получены в отношении вероятности развития крупных кровотечений: ОР для апиксабана, дабигатрана и ривароксабана составили 0,47 (95% ДИ 0,37-0,59), 0,95 (95% ДИ 0,70-1,31) и 1,05 (95% ДИ 0,85-1,30), соответственно [65]. Следует отметить, что в США дабигатран может применяться в дозе 75 мг 2 раза/сут., определенной на основе фармакокинетического моделирования и не изученной в РКИ, что может объяснять имеющиеся различия с данными, полученными в других странах. По данным открытого рандомизированного исследования с небольшим количеством участников (n=51), страдавших ФП и ХБП С2-С3b стадий, ривароксабан в дозе 15 (10) мг не оказывал влияния на степень альбуминурии по сравнению с варфарином в течение трех месяцев, а в других работах выраженность экскреции белка с мочой на фоне терапии ППОАК не изучалась [66].

По данным систематического обзора 10 исследований, назначение дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и апиксабана больным с умеренной ХБП сопровождалось снижением вероятности инсультов и системных эмболий (ОР 0,55 (95% ДИ 0,34-0,78) и ОР 0,61 (95% ДИ 0,39-0,94), соответственно); для других антикоагулянтов отличия по эффективности от варфарина отсутствовали. В этой же популяции эдоксабан и апиксабан характеризовались меньшими геморрагическими рисками по сравнению с варфарином. У пациентов на гемодиализе достоверных различий в частоте инсультов между разными антикоагулянтами выявлено не было, а использование ривароксабана и варфарина характеризовалось тенденцией к увеличению риска кровотечений в 1,45-1,76 раза по отношению к антагонисту витамина К [67]. С другой стороны, в еще одной ретроспективной работе ривароксабан (n=1896), напротив, характеризовался снижением риска кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,99) по сравнению с варфарином (n=4848) у пациентов с ФП и ХБП С5 стадии или на гемодиализе при отсутствии различий по частоте тромбоэмболических событий [68].

Опыт применения ППОАК на тяжелых стадиях ХБП крайне ограничен. При изучении страховых данных пациентов с ФП и ХБП С4-С5 стадий, большинство из которых находились на гемодиализе, на предмет сравнения ривароксабана (n=1896, 61,3% в дозе 20 мг/сут.) и варфарина (n=4848), назначение ППОАК не уменьшало вероятность развития ишемических инсультов (ОР 0,67; 95% ДИ 0,30-1,50), но ассоциировалось со статистически значимым ростом числа крупных кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,99) [69]. В другом наблюдательном исследовании среди пациентов с ХБП С3b-С4 стадии (n=347) наблюдалось уменьшение количества инсультов (0 vs 25 событий) на фоне назначения ривароксабана (n=247) в сравнении с варфарином (n=100), однако небольшое количество событий не позволяло провести коррекцию с учетом вмешивающихся факторов или оценить различия с использованием статистических тестов [70]. Среди 3771 пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 в тайваньском исследовании назначение ППОАК (n=280) характеризовалось сравнимыми рисками ишемических осложнений с отсутствием антикоагулянтной терапии (n=2971, ОР 1,1; 95% ДИ 0,3-3,4), в отличие от варфарина (n=520, ОР 3,1; 95% ДИ 2,1-4,6). Как ППОАК (ОР 2,8; 95% ДИ 2,0-3,8), так и антагонисты витамина К (ОР 3,1; 95% ДИ 1,9-5,2) ассоциировались с увеличением риска кровотечений [71].

У пациентов с терминальной ХБП (n=25523) и ФП назначение апиксабана (n=2351) характеризовалось сравнимой с варфарином частотой инсультов и тромбоэмболий (ОР 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12) и снижением риска кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,87), с преимуществом дозы 5 мг 2 раза/сут. [72]. В небольшой работе по изучению эффектов ривароксабана (n=731) и варфарина (n=1536) у пациентов с ФП и ХБП С4-С5 стадий отмечались схожие риски ишемического инсульта и тромбоэмболических событий (ОР для ривароксабана 0,93; 95% ДИ 0,46-1,90), а также крупных кровотечений (ОР 1,48; 95% ДИ 1,21-1,81) [69]. Вместе с тем ретроспективный анализ применений дабигатрана (ОР 1,48; 95% ДИ 1,21-1,81) и ривароксабана (ОР 1,38; 95% ДИ 1,18-2,68) в популяции больных с терминальной ХБП (n=29977) показал увеличение вероятности госпитализаций и смерти, хотя количество пациентов, получавших указанные препараты, было крайне небольшим (n=281 и n=244, соответственно) [73]. В метаанализе наблюдательных когортных исследований (n=43850) по изучению эффектов апиксабана и варфарина при ХБП С4-С5 стадии, апиксабан ассоциировался с более низкой вероятностью крупных кровотечений (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,28-0,61), особенно у пациентов на гемодиализе, но не уменьшал риски развития тромбоэмболических осложнений (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,23-1,39) [74].

В наиболее крупном на сегодняшний день систематическом обзоре (7 исследований по сравнению ППОАК с варфарином, 8 исследований по сравнению варфарина с отсутствием антикоагулянтной терапии в популяции больных ХБП, большинство из которых имели ФП), отмечено достоверное снижение вероятности развития ишемического инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84) и смерти (ОР 0,70; 95% ДИ 0,62-0,78) при использовании варфарина. Применение ППОАК сопровождалось снижением риска внутричерепных кровоизлияний (ОР 0,43; 95% ДИ

Таблица 3

Дозирование ППОАК у пациентов с нарушением функции почек разной степени

Категория КлКр (СКФ)	Дабигатран*	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
>95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг (с осторожностью)
50-94 мл/мин				60 мг***
30-49 мл/мин	150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут. (риск кровотечений)	15 мг		30 мг
15-29 мл/мин	Применение не рекомендовано	15 мг (с осторожностью)	2,5 мг 2 раза/сут. (с осторожностью)	30 мг (с осторожностью)
Диализ	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано

Примечание: * — доза 150 мг 2 раза/сут. не рекомендована для пациентов ⩾80 лет; ** — снижение дозы при наличии ⩾2 из перечисленных критериев: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг, креатинин сыворотки ⩾133 мкмоль/л; *** — снижение дозы с 60 мг/сут. до 30 мг/сут. при наличии ⩾1 из перечисленных критериев: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела ⩽60 мг, одновременное применение варфарина, хинидина или дронедарона.

Сокращения: КлКр — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

0,33-0,56), инсультов (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,96), инсультов/системных эмболий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62-0,85) и крупных кровотечений (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,90) в сравнении с варфарином, причем различия по частоте внутричерепных кровоизлияний и тромбоэмболических событий оставались значимыми даже после корректировки с учетом других факторов риска [75].

При изучении влияния варфарина и дабигатрана, в основном, назначавшегося в дозе 110 мг 2 раза/сут., на вероятность развития острого почечного повреждения в азиатской популяции было выявлено превосходство ингибитора II фактора как среди пациентов с ХБП (n=4345, ОР 0,56; 95% ДИ 0,46-0,69), так и у больных без известных заболеваний почек (n=15887, ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77), подобранных методом псевдорандомизации. Данные различия объясняются в основном увеличением рисков декомпенсации функции почек у больных, принимающих варфарин и имеющих высокий тромбоэмболический (CHA_2DS_2-VASc ⩾4) и геморрагический риск (HAS-BLED ⩾3) [76]. Анализ административной базы данных в США подтвердил, что частота ухудшения функции почек у пациентов с ФП (n=9769) на фоне назначения ППОАК ниже, чем с применением варфарина: в частности, реже наблюдается снижение рСКФ на ⩾30% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89), удвоение креатинина сыворотки (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,95) и острого почечного повреждения (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58-0,81), при этом указанные различия были обусловлены назначением дабигатрана и ривароксабана, в то время как апиксабан не оказывал влияния на почечные исходы в сравнении с антагонистами витамина К [77].

Практические рекомендации

Согласно новым рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (2020), оценку функции почек необходимо проводить у всех пациентов с ФП, а для подбора дозы антикоагулянта рекомендовано использовать формулу расчета КлКр по Кокрофту-Голту. Применение иных формул, определяющих СКФ, может привести к неправильному дозированию препаратов, поскольку в РКИ для всех ППОАК критериями включения и снижения дозы были именно значения клиренса креатинина. Подчеркивается, что эффективность и безопасность ППОАК среди пациентов с КлКр в диапазоне 30-49 мл/мин не отличается от действия этих препаратов у больных ФП с нормальной функцией почек в сравнении с варфарином. Обращается внимание на отсутствие данных РКИ в популяции пациентов со снижением СКФ до 15-29 мл/мин, а также у больных с трансплантированной почкой, в то время как результаты исследований при терминальной ХБП противоречивы, и ни один препарат в Европе не зарегистрирован для применения при КлКр ⩽15 мл/мин [1]. Рекомендации по дозированию ППОАК у пациентов с нарушением почек разной степени обобщены в таблице 3.

В практическом руководстве Европейской Ассоциации нарушений ритма сердца дополнительно обращается внимание на возможность оценки функции почек только при отсутствии острых нарушений, а в случае наличия острого почечного повреждения рекомендуется отмена ППОАК с возможной их заменой на парентеральные антикоагулянты. В этом документе частоту измерения уровня креатинина (т.е. количество месяцев между повторными анализами) при ХБП определяют путем деления значений КлКр на 10, допуская более частый контроль функции почек при наличии факторов риска их ухудшения (пожилой возраст, синдром старческой астении, многие сопутствующие заболевания). При значениях КлКр >95 мл/мин рекомендовано рассмотреть отказ от назначения эдоксабана и сделать выбор в пользу других ППОАК [45].

Рекомендации Американской Ассоциации сердца в целом согласуются с европейскими документами,

однако в Северной Америке дабигатран в дозе 75 мг 2 раза/сут. на основе фармакокинетических симуляционных исследований зарегистрирован для применения при снижении КлКр в диапазоне 15-29 мл/мин, использование апиксабана в полной дозе допускается у пациентов на гемодиализе, в то время как назначение эдоксабана возможно лишь при КлКр от 30 до <95 мл/мин [78].

Заключение

Применение ППОАК среди пациентов с ФП и умеренным снижением функции почек является безопасным и эффективным при условии динамического контроля почечных лабораторных показателей. Дабигатран является единственным ППОАК, сведения об эффектах обеих доз которого в указанной популяции пациентов получены в РКИ без применения предварительных критериев снижения дозы. Накопленные данные позволяют также предположить ренопротективное действие дабигатрана в виде замедления прогрессирования ХБП и сохранение его эффективности при высоких значениях клубочковой фильтрации. Применение антикоагулянтов у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требует дальнейшего изучения, а на практике должно осуществляться на основе индивидуального подхода и быть крайне осторожным ввиду увеличения риска кровотечений и неоднозначной эффективности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European. Eur Heart J. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
3. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018:2314-25e. doi:10.1093/eurheartj/ehy060.
4. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(2):173-81. doi:10.2215/CJN.03170509.
5. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. Kidney Int. 2012;81(5):469-76. doi:10.1038/ki.2011.416.
6. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. Am Heart J. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
7. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of the jackson heart study, the multi-ethnic study of atherosclerosis, and the cardiovascular health study. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(9):1386-98. doi:10.2215/CJN.01860217.
8. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. Circulation. 2013;127(5):569-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992.
9. Washam JB, Holmes DN, Thomas LE, et al. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: Insights from ORBIT-AF. J Am Heart Assoc. 2018;7(18). doi:10.1161/JAHA.118.008928.
10. Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, et al. Management and 1-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation and chronic kidney disease: Results from the prospective garfield-af registry. J Am Heart Assoc. 2019;8(3). doi:10.1161/JAHA.118.010510.
11. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. Kardiologiya. 2020;60(2):41-6. (In Russ.) Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41-6. doi:10.18087/cardio.2020.2.n823.
12. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008:802-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
13. Crandall MA, Horne BD, Day JD, et al. Atrial fibrillation and chads2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. PACE — Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32(5):648-52. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02339.x.
14. Ravera M, Bussalino E, Fusaro M, et al. Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective. J Nephrol. 2020:483-95. doi:10.1007/s40620-020-00720-5.
15. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019:2204-15. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
16. Tapoi L, Ureche C, Sascau R, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. J Nephrol. 2019:909-17. doi:10.1007/s40620-019-00630-1.
17. Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, Ay C. The CHA_2DS_2-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Int J Cardiol. 2018;253:71-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.110.
18. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(7):1162-9. doi:10.1093/ndt/gfv009.
19. Wilson LE, Luo X, Li X, et al. Clinical outcomes and treatment patterns among Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and chronic kidney disease. PLoS One. 2019;14(11). doi:10.1371/journal.pone.0225052.
20. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF. Circulation. 2013;127(2):224-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
21. McAlister FA, Wiebe N, Jun M, et al. Are Existing Risk Scores for Nonvalvular Atrial Fibrillation Useful for Prediction or Risk Adjustment in Patients With Chronic Kidney Disease? Can J Cardiol. 2017;33(2):243-52. doi:10.1016/j.cjca.2016.08.018.
22. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. Circulation. 2012. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
23. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, et al. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. Am J Kidney Dis. 2015;66(4):677-88. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.019.
24. Ocak G, Ramspek C, Rookmaaker MB, et al. Performance of bleeding risk scores in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(7):1223-31. doi:10.1093/ndt/gfy387.
25. Kobalava ZD, Shavarov AA. Nuances in anticoagulation treatment in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. Kardiologiya. 2018;58(10):59-70. doi:10.18087/cardio.2018.10.10185.
26. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
27. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Cardiovasc Res. 2020. doi:10.1093/cvr/cvaa258.
28. Kumar S, De Lusignan S, McGovern A, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: A population based study from UK primary care. BMJ. 2018;360. doi:10.1136/bmj.k342.
29. Yang F, Hellyer JA, Than C, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Heart. 2017;103(11):818-26. doi:10.1136/heartjnl-2016-309266.
30. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. Chest. 2016;149(4):951-9. doi:10.1378/chest.15-1719.
31. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-Dependent carboxylation of matrix gla protein influences the risk of calciphylaxis. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1717-22. doi:10.1681/ASN.2016060651.

32. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80(2):181-9. doi:10.1038/ki.2011.44.
33. Posch F, Ay C, Stöger H, et al. Exposure to vitamin k antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):207-16. doi:10.1002/rth2.12189.
34. Skripka A, Sychev D, Bochkov P, et al. Factors Affecting Trough Plasma Dabigatran Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2):151-6. doi:10.1007/s40292-020-00373-2.
35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
39. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. Circulation. 2014;129(9):961-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
40. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J. 2012;33(22):2821-30. doi:10.1093/eurheartj/ehs274.
41. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Circulation. 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
42. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017. doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
43. Belley-Cote EP, Eikelboom JW. Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease-First, Do No Harm. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202237. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2237.
44. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. BMJ Open. 2018;8(9):e022690. doi:10.1136/bmjopen-2018-022690.
45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
46. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825-30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
47. Shlipak MG, Matsushita K, Aĭrnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med. 2013;369(10):932-43. doi:10.1056/NEJMoa1214234.
48. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, et al. Variability in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Dose Adjustment in Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction: The Influence of Renal Function Estimation Formulae. Can J Cardiol. 2018;34(8):1010-8. doi:10.1016/j.cjca.2018.04.019.
49. Fedorova DN, Lazarev PV. The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. Clin Pharmacol Ther. 2019;28(3):21-4. doi:10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.
50. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: A joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. Europace. 2020;22(3):496-505. doi:10.1093/europace/euz358.
51. Hijazi Z, Granger C, Hohnloser S, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. J Am Hear Assoc. 2020;9(18). doi:10.1161/JAHA.120.017155.
52. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65(23):2481-93. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
53. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: Insights from the Aristotle randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2016;1(4):451-60. doi:10.1001/jamacardio.2016.1170.
54. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. Circulation. 2016;134(1):37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
55. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time — A RE-LY trial analysis. Am Heart J. 2018;198:169-77. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.015.
56. Zhang C, Gu ZC, Ding Z, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. Thromb Res. 2019:16-23. doi:10.1016/j.thromres.2018.12.010.
57. Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, Dobesh PP. Renal Function Considerations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Am J Med. 2017:1015-23. doi:10.1016/j.amjmed.2017.04.015.
58. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. Renal hyperfiltration defined by high estimated glomerular filtration rate: A risk factor for cardiovascular disease and mortality. Diabetes, Obes Metab. 2019:2368-83. doi:10.1111/dom.13831.
59. He W, Zhang H, Zhu W, Xue Z. Effect of anticoagulation therapy in older patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(42):e17628. doi:10.1097/MD.0000000000017628.
60. Loo SY, Coulombe J, Dell'Aniello S, et al. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: A matched cohort study. BMJ Open. 2018;8(1). doi:10.1136/bmjopen-2017-019638.
61. Shin JI, Secora A, Caleb Alexander G, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(8):1144-52. doi:10.2215/CJN.13811217.
62. Laugesen EK, Staerk L, Carlson N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. vitamin-K antagonists in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide cohort study. Thromb J. 2019;17(1). doi:10.1186/s12959-019-0211-y.
63. Makani A, Saba S, Jain SK, et al. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2020;125(2):210-4. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.033.
64. Godino C, Melillo F, Rubino F, et al. Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease. Intern Emerg Med. 2019;14(8):1259-70. doi:10.1007/s11739-019-02100-9.
65. Wetmore JB, Roetker NS, Yan H, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Stroke. 2020;51(8):2364-73. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028934.
66. Tanaka A, Suzuki M, Matsunaga K, et al. Effect of rivaroxaban on urinary albumin excretion in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a randomized trial (X-NOAC). Hypertens Res. 2020:571-4. doi:10.1038/s41440-019-0384-6.
67. Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):265-77. doi:10.1093/ndt/gfy031.
68. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. Am J Med. 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
69. Weir MR, Ashton V, Moore KT, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. Am Heart J. 2020;223:3-11. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.010.
70. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. J Nephrol. 2018;31(5):751-6. doi:10.1007/s40620-018-0501-7.
71. Chang SH, Wu CC V, Yeh YH, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. Am J Med. 2019;132(11):1335-43.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.006.
72. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
73. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation. 2015;131(11):972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
74. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41(6):627-34. doi:10.1111/pace.13331.
75. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2019;92(21):e2421-31. doi:10.1212/WNL.0000000000007534.
76. Chan YH, Yeh YH, See LC, et al. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2272-83. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.063.
77. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
78. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
79. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, et al. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin. Circulation. 2017:1001-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4184

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности

Морозова Т. Е., Самохина Е. О.

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств, контроль над уровнем артериального давления (АД) зачастую остается неудовлетворительным и с каждым годом число лиц с неконтролируемым АД увеличивается. Одной из стратегий, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению и, как результат, на повышение эффективности терапии, признается использование фиксированных комбинаций (ФК) 2-х антигипертензивных препаратов для старта терапии, а при необходимости 3-х препаратов (стратегия одной таблетки). Инициация терапии с 2-х препаратов в одной таблетке (ФК) рекомендована для большинства пациентов. Приводится обзор рекомендаций, содержащих алгоритмы выбора комбинаций антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях, в т.ч. при различных коморбидных состояниях, что имеет важное значение для использования их врачами амбулаторного звена. Упрощение терапевтических схем позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, в частности при артериальной гипертензии (АГ) I–II стадий, при сочетании АГ с хронической болезнью почек, при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца и целом ряде других заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, приверженность к лечению.

Отношения и деятельность: нет.

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

Морозова Т. Е.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-3748-8180, Самохина Е. О. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-6550-2915.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): temorozova@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственное средство, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 09.11.2020
Рецензия получена 13.11.2020
Принята к публикации 19.11.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Морозова Т. Е., Самохина Е. О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4184. doi:10.15829/1560-4071-2020-4184

Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence

Morozova T. E., Samokhina E. O.

Despite a wide range of antihypertensive drugs, blood pressure (BP) control often remains unsatisfactory, and every year the number of people with uncontrolled high BP increases. One of the strategies aimed at improving medical adherence is the use of fixed-dose combinations of 2 antihypertensive drugs for starting therapy, and, if necessary, 3 drugs. Initiation of therapy with 2 drugs in one tablet is recommended for most patients. A review of algorithms for choosing combinations of antihypertensive drugs in different clinical situations, including in patients with various comorbid conditions, is presented. Simplification of treatment regimens makes it possible to choose the most optimal solutions in various clinical situations, in particular, with stage I-II hypertension, with a combination of hypertension with chronic kidney disease, as well as with a combination of hypertension with coronary artery disease and a number of other diseases.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, combination pharmacotherapy, fixed-dose combinations, adherence to treatment.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Morozova T. E.* ORCID: 0000-0002-3748-8180, Samokhina E. O. ORCID: 0000-0001-6550-2915.

*Corresponding author:
temorozova@gmail.com

Received: 09.11.2020 **Revision Received:** 13.11.2020 **Accepted:** 19.11.2020

For citation: Morozova T. E., Samokhina E. O. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4184. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4184

Несмотря на успехи современной медицинской науки и наличие в арсенале врача большого количества эффективных и безопасных лекарственных препаратов, артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться ведущим фактором риска развития многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний, которые в официальной статистике представлены как болезни системы кровообращения и которые являются ведущими причинами смертности населения в России. Именно на их долю приходится >55% смертей среди умерших от всех причин [1]. Эти данные придают особую значимость вопросам оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения риска ССЗ и их осложнений, в пер-

вую очередь, инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности.

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), контроль над уровнем артериального давления (АД) зачастую остается неудовлетворительным [2].

Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) [3] и Клинические рекомендации "Артериальная гипертензия у взрослых", разработанные Российским кардиологическим обществом [1], основанные на последних данных доказательной медицины, содержат четкие и конкретные алгоритмы выбора препаратов, использование которых в клинической практике является важным шагом к повышению эффективности лечения больных АГ и достижения в конечном итоге главной, долгосрочной цели — максимального снижения риска развития осложнений АГ, фатальных и нефатальных ССЗ, цереброваскулярных болезней и хронической болезни почек (ХБП).

Стратегия современной антигипертензивной терапии

Стратегия современной антигипертензивной терапии состоит в преимущественном использовании комбинаций лекарственных средств, что является основой рационального лечения АГ. Это основывается на большой доказательной базе. Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов.

Известно, что эффективность комбинированной антигипертензивной терапии существенно превышает эффективность монотерапии, о чем свидетельствуют результаты крупного метаанализа 42 плацебо-контролируемых исследований [4].

Рациональные комбинации ЛС имеют ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь, это возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД невысокими дозами обоих ЛС, при меньшем количестве побочных эффектов, позволяет избежать эффекта ускользания, взаимонивелирует возможные неблагоприятные эффекты обоих ЛС, обеспечивает наиболее эффективную органопротекцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Комбинированное лечение рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной терапии (IA). Исключением являются пожилые больные, лица с низким риском и АГ 1-й степени (особенно, если систолическое АД <150 мм рт.ст.).

Вопросы приверженности к терапии

Приверженность к терапии у больных, страдающих хроническими заболеваниями в целом и АГ, в частности, является одним из определяющих факторов, обеспечивающих качество терапии и непосредственно влияющих на прогноз. Известно, что приверженность лечению зависит от целого ряда факторов, таких как стоимость ЛС, его эффективность и переносимость, сложность режимов дозирования. Очень важное значение имеет большое количество принимаемых одновременно ЛС [5-7].

Проблема приверженности в настоящее время сохраняет свою актуальность, о чем свидетельствует большое количество публикаций, посвященных этому вопросу [8, 9]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения определяют приверженность как "степень соответствия поведения человека (прием ЛС, соблюдение диеты и/или других параметров образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника" [10]. И на сегодняшний день повышение приверженности к лечению рассматривается как более надежный и значимый способ повышения эффективности лечения и влияния на прогноз жизни больных, чем разработка новых лекарственных препаратов [10].

Степень приверженности к терапии зависит от множества самых разнообразных факторов, связанных как непосредственно с самим пациентом, так и с врачом, с организацией системы здравоохранения в целом, с лекарственными препаратами, с характером заболевания и пр. [10].

Наиболее известным и простым тестом для оценки приверженности в клинической практике считается тест Мориски-Грина, который может использоваться врачами при стандартном обследовании пациентов с различными хроническими заболеваниями для выявления потенциально не приверженных лечению больных, требующих особого врачебного внимания [11].

Тест включает в себя 4 вопроса:

1. Вы когда-нибудь забываете принять лекарство? (нет/да);
2. Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарства? (нет/да);
3. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да);
4. Вы прекращаете принимать лекарство, если чувствуете себя плохо после его приема? (нет/да).

При оценке результатов тестирования каждый ответ "да" оценивается как 0 баллов, ответ "нет" — 1 балл.

Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 3 балла — недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных лечению, 0-2 балла — не приверженными к терапии. Несомненными преимуществами теста является его простота и, соответственно, быстрота выполне-

ния, универсальность (что позволяет использовать тест у больных различными заболеваниями).

Мероприятиям, которые могут повысить приверженность пациентов с АГ к лекарственной терапии, уделено важное место в современных рекомендациях по АГ [1, 3]. В частности, со стороны врача важно обращать внимание на такие аспекты, как:

— предоставление пациенту информации о рисках при АГ и преимуществах терапии;

— согласование стратегии лечения, направленной на поддержание нормального АД с использованием рекомендаций по изменению образа жизни и назначения фиксированных комбинаций (ФК);

— использование информационных материалов, программ обучения, консультирование с помощью компьютерных технологий;

— получение обратной связи в отношении соблюдения рекомендаций и наличия улучшения;

— оценка и разрешение индивидуальных проблем, препятствующих высокой приверженности к лечению;

— сотрудничество с другими медицинскими сотрудниками [1].

В настоящее время ведется активное внедрение в клиническую практику способов повышения приверженности пациентов к профилактическим мероприятиям и лечению при помощи наглядных пособий (таблицы, схемы, макеты внутренних органов), современных гаджетов: приложения Google Play Store для смартфонов (индексированные в России), СМС, приглашения на прием, телефонные звонки; активные посещения пациентов на дому [12, 13].

Одним из важных моментов, усиливающих приверженность терапии, является самоконтроль АД [14]. Исследования показывают, что приверженность к лечению существенно лучше у больных, осуществляющих домашнее измерение АД. Такую связь обычно объясняют тем, что обучение пациента измерению АД требует времени и способствует установлению контакта, а также положительной роли активного участия больного в процессе лечения [15, 16].

Одной из стратегий, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению и, как результат, на повышение эффективности терапии, признается использование ФК двух антигипертензивных препаратов для старта терапии, а при необходимости трёх препаратов (стратегия одной таблетки). Инициация терапии с двух препаратов в одной таблетке (ФК) рекомендована для большинства пациентов. Считается, что одним из важнейших подходов к решению проблемы соблюдения рекомендаций является уменьшение кратности приема антигипертензивных препаратов в течение суток и уменьшение количества принимаемых препаратов. С этой целью назначаются:

— лекарства с длительным периодом полувыведения, которые назначаются 1 раз/сут.;

— лекарственные формы с медленным высвобождением действующего вещества;

— ФК антигипертензивных средств.

ФК как реальный путь повышения приверженности

Как уже было отмечено выше, Российские клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых 2020г” [1] и рекомендации ESC/ESH по ведению пациентов с АГ 2018г [2] подчеркивают важное значение приверженности к проводимой фармакотерапии, которая играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений и которая повышается при переходе на режим терапии ФК ЛС.

Использование ФК ЛС, которые позволяют сократить количество одновременно принимаемых ЛС, позволяет улучшить приверженность больного к лечению и тем самым повысить его эффективность. ФК антигипертензивных ЛС получают все более и более широкое распространение в клинической практике. В Национальных рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению (2017г) подчеркивается необходимость назначения ФК, в первую очередь, пациентам с низкой приверженностью к лечению [5].

Преимущества ФК были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32331 пациентов, страдающих АГ: в нём было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивной терапии на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [17].

Помимо удобства для пациента и улучшения приверженности больного к лечению, можно отметить и другие преимущества ФК, такие как:

— простота назначения и титрования дозы;

— повышение эффективности и более частое достижение целевого АД;

— потенцирование действия за счет воздействия компонентов на разные патогенетические механизмы повышения АД;

— нейтрализация контррегуляторных механизмов, противодействующих снижению АД;

— усиление органопротективных эффектов;

— уменьшение частоты и ослабление побочных эффектов за счет снижения доз компонентов;

— фармакоэкономические преимущества — уменьшение стоимости лечения;

— исключение возможности назначения нерациональных комбинаций [18-20].

Однако наряду с безусловными преимуществами ФК имеют и свои недостатки, главный из которых заключается в сложности подбора и титрования доз. Эту проблему помогает решить использование комбинированных препаратов на основе индапамида,

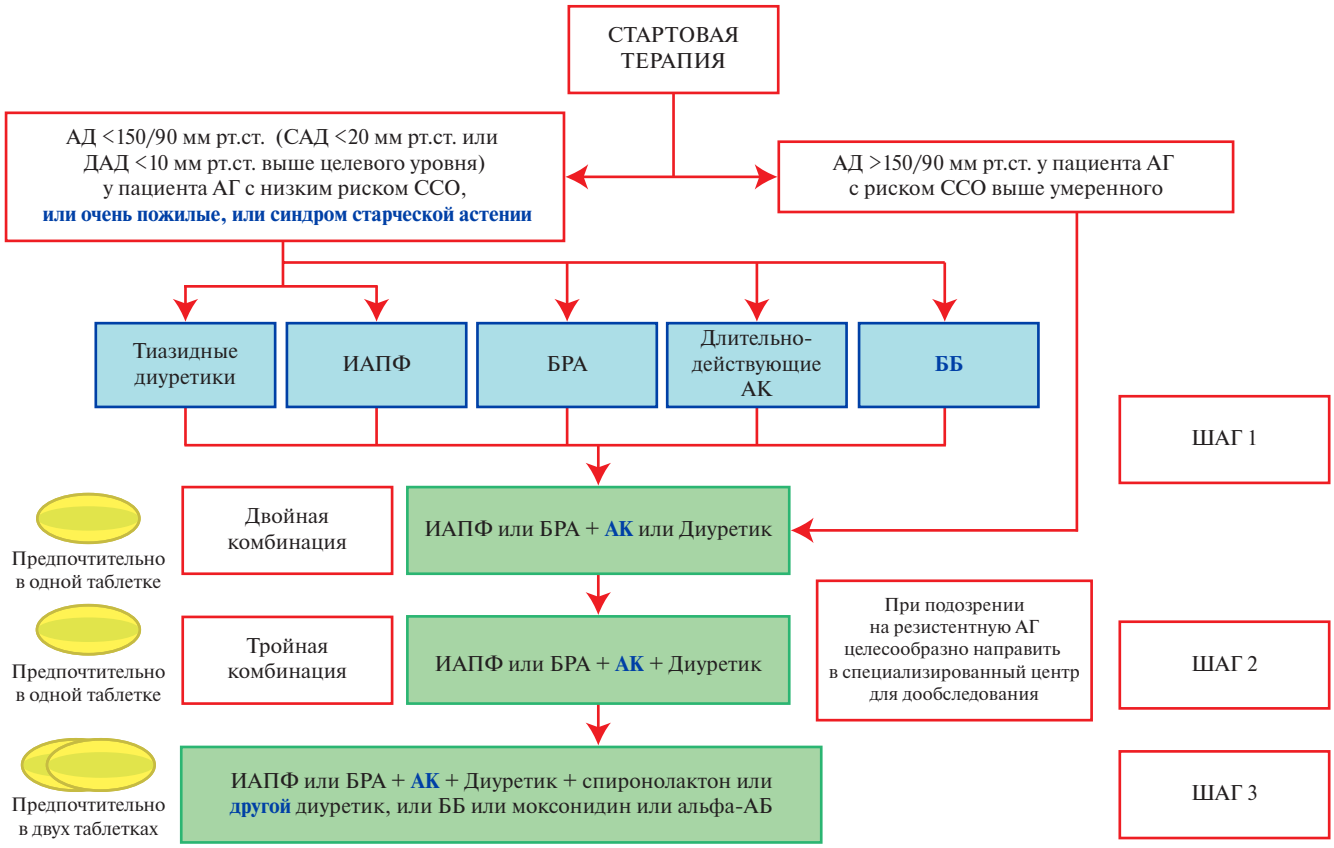


Рис. 1. Стратегия лекарственной терапии АГ I-II стадий [1].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

которые выпускаются в виде фиксированных лекарственных форм с различными сочетаниями доз. Так, препарат Нолипрел выпускается в трех различных формах, а препарат Трипликсам доступен в трех дозировках, что позволяет индивидуализировать лечение.

Современные рекомендации по ведению пациентов с АГ [1, 3] предлагают четкие и лаконичные алгоритмы выбора комбинаций антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях, в т.ч. при различных коморбидных состояниях, что имеет важное значение для использования их врачами амбулаторного звена. Упрощение терапевтических схем позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, в частности при АГ I-II стадий (рис. 1), при сочетании АГ с ХБП (рис. 2), при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) (рис. 3) и целом ряде других заболеваний [1].

Следует особо подчеркнуть, что характерной чертой всех алгоритмов является использование именно фиксированных лекарственных форм в виде двойных и тройных комбинаций антигипертензивных ЛС.

Этот алгоритм подходит для большинства пациентов с поражением органов-мишеней, а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом или заболеваниями периферических артерий.

Как видно из представленных алгоритмов, ведущее место на этапе старта антигипертензивной терапии может занимать комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика в виде фиксированной лекарственной формы. В настоящее время в арсенале врача есть большое количество подобных препаратов, среди которых с точки зрения российских врачей самой популярной и самой часто назначаемой ФК является комбинация периндоприла с индапамидом [21]. Одним из преимуществ данной комбинации, как уже было отмечено выше, является то, что препарат выпускается в трех формах — Нолипрел А (индапамид/периндоприл 0,625 мг/2,5 мг), Нолипрел А форте (индапамид/периндоприл 1,25 мг/5 мг), Нолипрел А Би форте (индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг), что позволяет индивидуализировать подбор дозы.

Каждый из компонентов препарата Нолипрел, периндоприл и индапамид, как вместе, так и по отдельности, имеют очень большой и положительный опыт использования. Эффективность ФК индапа-

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛ

3 ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам®.

СОСТАВ*. Трипликсам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла. **Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг:** 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. **Трипликсам 10 мг/1,25 мг/5 мг:** 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. **Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг:** 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла. **Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг:** 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Трипликсам® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. *Пациенты детского возраста:* в настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Трипликсам® у детей и подростков. Противопоказан к применению у пациентов младше 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; нелеченая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); почечная недостаточность умеренной степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам® 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); печеночная энцефалопатия; тяжелая печеночная недостаточность; гипокалиемия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»; экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):* одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. *Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR* (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или нет нарушением дыхательной функции). Одновременный прием периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан противопоказан в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией сакубитрил/валсартан прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами эмкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* с осторожностью у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Первичный гиперальдостеронизм:* применение препарата у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не рекомендуется, так как они, как правило, не воспримчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. *Беременность:* прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. *Печеночная энцефалопатия:* прекратить прием. *Фоточувствительность:* прекратить лечение. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*.** *Нарушение функции почек:* у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина – через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Трипликсам® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. *Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности* (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:* наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии): регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. *Гипонатриемия:* более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. *Содержание ионов калия в плазме крови: гиперкалиемия:* контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. *Гипокалиемия:* группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени, с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. *Содержание ионов кальция в плазме крови: гиперкальциемия:* отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. *Сухой кашель. Атеросклероз:* у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. *Гипертонический криз. Хроническая сердечная недостаточность:* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. *Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Пациенты с сахарным диабетом:* у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипокалиемии. *Этнические различия:* менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* прекратить прием за одни сутки до хирургического вмешательства. *Печеночная недостаточность:* соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов прекратить прием. *Мочевая кислота:* при повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. *Пациенты пожилого возраста:* перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** *Противопоказанные сочетания,* Алискирен и препараты, содержащие алискирен у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек, АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. Комбинация сакубитрил/валсартан. *Нерекомендуемые сочетания. Амлодипин.* Дантролен (внутривенное введение). Грейпфрут или грейпфрутовый сок. *Периндоприл.* Алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). *Периндоприл/индапамид.* Препараты лития. *Сочетания, требующие особого внимания. Амлодипин.* Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. *Индапамид.* Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. *Периндоприл.* Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Рацекадотрил, mTOR ингибиторы (сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Периндоприл/индапамид.* Баклофен. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г в сутки. *Сочетание препаратов, требующее внимания. Амлодипин.* Аторвастатин, дигоксин или варфарин, Такролимус, Циклоспорин, Симвастатин. Противовирусные средства (ритонавир). Препараты лития. *Индапамид.* Метформин. Йодсодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. *Периндоприл.* Антигипертензивные средства и вазодилататоры. Аллопуринол. цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин). Симпатомиметики. Препараты золота. *Периндоприл/индапамид/амлодипин.* Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетракозактид. *Амлодипин.* Силденафил. Циклоспорин, Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ*.** Применение препарата Трипликсам® при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*.** У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*.** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** *Очень часто:* отеки. *Часто:* головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, диплопия, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, периферические отеки, астения, повышенная утомляемость. *Нечасто:* ринит, эозинофилия, реакции повышенной чувствительности, гипергликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артроз, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки (лодыжек и стоп), боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падения. *Редко:* повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. *Очень редко:* агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гиперкальциемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, апатия, агжитация, атаксия, амнезия, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, ксеродермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Неуточненной частоты:* снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Случаи возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона были отмечены при применении других ингибиторов АПФ. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг.** По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. «Лаборатории Сервье». 50, ул. Карно 92284 Сюрен Седекс, Франция.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

АО «Сервье»
125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru

SERVIER

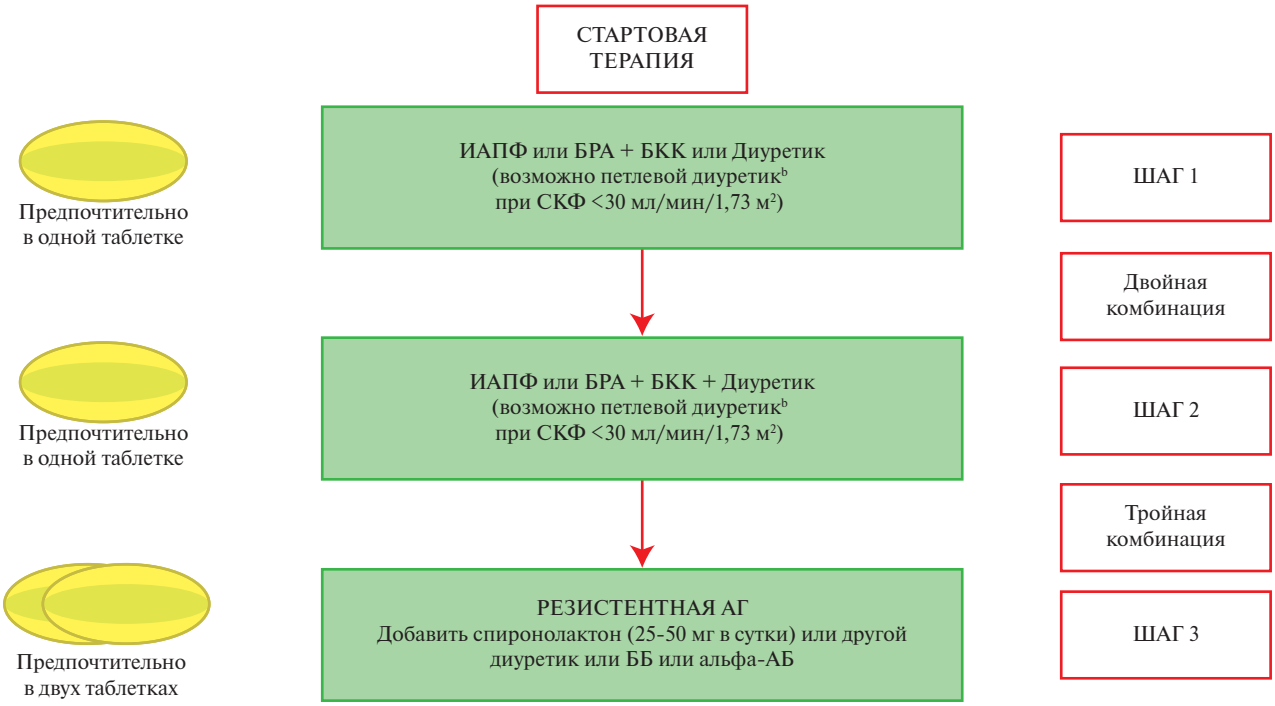


Рис. 2. Стратегия лекарственной терапии при АГ и ХБП [1].
Примечание: у пациентов с ХБП[a], получающих антигипертензивную терапию, особенно иАПФ или БРА, можно ожидать повышения уровня креатинина. Оценить целесообразность назначения петлевых диуретиков у пациентов с отеками, [a] — риск гиперкалиемии при назначении спиронолактона, особенно при исходной СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 и уровне калия 4,5 ммоль/л. Значительное повышение уровня креатинина на фоне назначения блокаторов РААС требует обследования пациента для исключения реноваскулярного заболевания, [b] — диуретик — тиазидный или тиазидоподобный диуретик.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

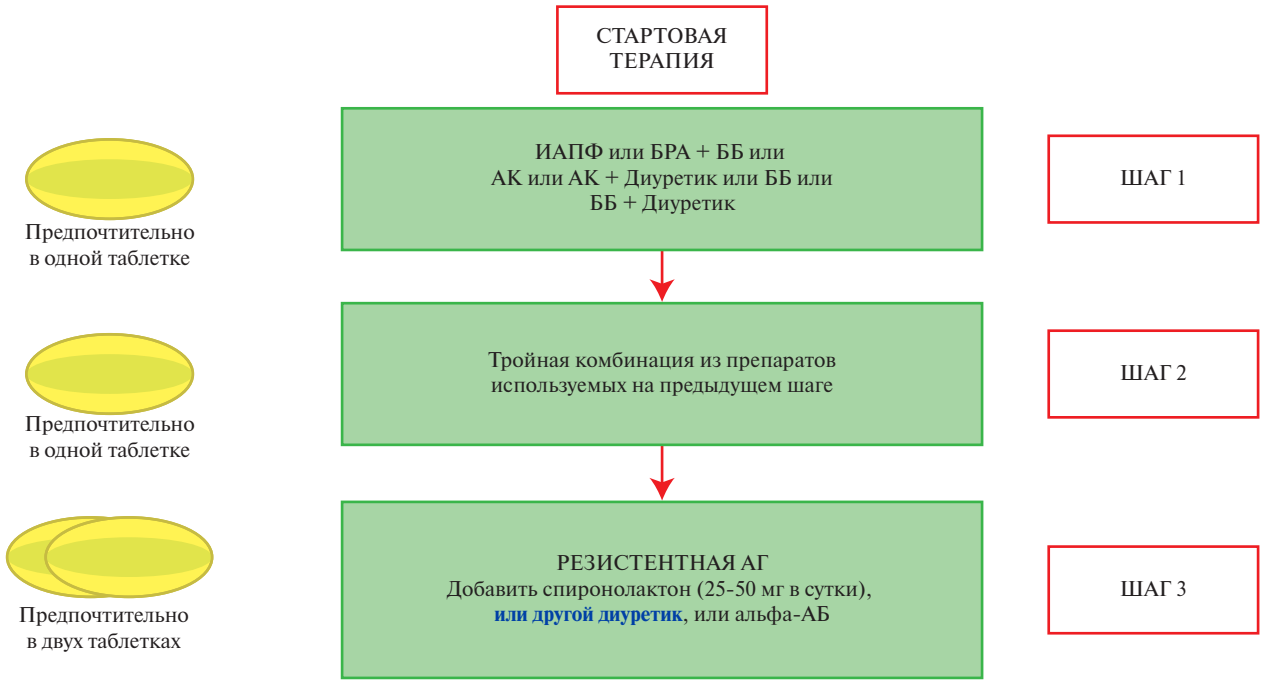


Рис. 3. Стратегия лекарственной терапии при АГ и ИБС [1].
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АБ — адреноблокаторы, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек.

мида/периндоприла продемонстрирована во многих международных и российских клинических исследованиях, результаты которых позволили выявить неоспоримые преимущества этой комбинации у самых разных категорий больных АГ, включая больных с избыточной массой тела и ожирением, с диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, сахарным диабетом 2 типа, при солечувствительности [22-26].

Этот препарат может использоваться в качестве стартовой терапии у нелеченых пациентов или у пациентов с недостаточным эффектом других антигипертензивных препаратов [27, 28].

Однако, несмотря на большое число доступных фиксированных двухкомпонентных препаратов, контроль АД во многих случаях остается сложной задачей. Большинство больных с неконтролируемым АД продолжают получать 2-компонентную терапию в то время, когда они нуждаются в дополнительном препарате для достижения адекватного контроля АД [29].

В настоящее время на рынке представлено не так много средств, содержащих три препарата в одной таблетке для фармакотерапии АГ, в связи с чем особый интерес приобретает новый комбинированный препарат Трипликсам, представляющий собой комбинацию трех антигипертензивных компонентов — амлодипина, индапамида и периндоприла. Важным преимуществом является то, что препарат имеет 3 варианта с разным сочетанием дозировок амлодипина, индапамида и периндоприла: 5/1,25/5 мг; 5/2,5/10 мг; 10/2,5/10 мг.

Каждый из этих компонентов сам по себе является хорошо изученным препаратом, имеющим большой опыт использования в клинической практике и доказавшим способность влиять и на состояние органов-мишеней, и на показатели прогноза у разных категорий больных АГ [22-25]. И периндоприл, и амлодипин, и индапамид являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого ангиотензинпревращающего фермента через 24 ч после приёма периндоприла составляет >80%, равновесное T1/2 амлодипина ~45 ч), что, с одной стороны, обусловливает назначение ЛП 1 раз/сут., с другой — обеспечивает некоторый “коридор” во времени приёма без потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Это особенно важно для пациентов трудоспособного возраста и больных с нарушением когнитивных функций.

С точки зрения клинической фармакологии, комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл имеет значимые преимущества по влиянию на различные звенья патогенеза АГ, а также позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты каждого компонента. На примере данной комбинации хорошо понятен один из видов синергизма лекарственных препаратов — потенцирование, при котором эффект от одновременного применения препаратов больше суммы эффектов каждого препарата, применённого по отдельности в той же дозе [30].

К настоящему времени имеется достаточное количество исследований, позволяющих судить об эффективности и преимуществах данной ФК, наглядно демонстрирующих тот факт, что переход на тройную ФК антигипертензивных препаратов (Трипликсам) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии и позволяет достичь контроля АД у большинства пациентов [31-33].

Заключение

Таким образом, несмотря на успехи современной медицинской науки и наличие в арсенале врача большого количества эффективных и безопасных лекарственных препаратов, АГ продолжает оставаться ведущим фактором риска развития многих ССЗ и цереброваскулярных заболеваний. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных ЛС, контроль над уровнем АД зачастую остается неудовлетворительным.

Одной из стратегий, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению и как результат на повышение эффективности терапии, признается использование ФК двух антигипертензивных препаратов для старта терапии, а при необходимости, при неэффективности двухкомпонентной терапии переход на 3-компонентную терапию (стратегия одной таблетки). Инициация терапии с двух препаратов в одной таблетке (ФК) рекомендована для большинства пациентов.

Современные рекомендации предлагают четкие и лаконичные алгоритмы выбора комбинаций антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях, в т.ч. при различных коморбидных состояниях, что имеет важное значение для использования их врачами амбулаторного звена. Упрощение терапевтических схем позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, в частности при АГ I-II стадий, при сочетании АГ с ХБП, при сочетании АГ с ИБС и целом ряде других заболеваний.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Williams B, Mancia G. Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
5. National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists on quantitative assessment of adherence to treatment to support medical decision-making (project). Moscow, 2019. (In Russ.) Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению для поддержки принятия врачебных решений (проект). М., 2019, https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Commitment_09_09_2019.pdf
6. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004804. doi: 10.1002/14651858.CD004804.
7. Sewitch MJ, Leffondre K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationhips to psychosocial characteristics and medication nonadherence. J Psychosom Res. 2004;56(3):323-32. doi:10.1016/S0022-3999(03)00508-7.
8. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):91-5. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
9. Phillips LS, Branch WTJr, Cook CB, et al. Clinical inertia. Ann Intern Med. 2001;135(9):825-34. doi:10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012.
10. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO. 2003. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
11. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
12. Wei J, Hollin I, Kachnowski S. A rewiew of the use of mobile phone text messaging in clinical and healthy behavior interventions. J Telemed Telecare. 2011;17(1):41-8. doi:10.1258/jtt.2010.100322.
13. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trail. JAMA. 2006;296(21):2563-71. doi:10.1001/jama.296.21.joc60162
14. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35. Suppl 3:S23-6. doi:10.1097/00005344-200035063-00006.
15. Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV, Rogoza AN. Self-monitoring of blood pressure in patients increases adherence to treatment of arterial hypertension (1-year follow-up). Systemic hypertension. 2004;6(2):2-4. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Рогоза А.Н. Самоконтроль артериального давления пациентами повышает приверженность к лечению артериальной гипертонии (наблюдение 1 год). Системные гипертензии. 2004;6(2):2-4.
16. Pogosova GV, Koltunov IE, Melik-Oganjanyan GYu, Sokolova OYu. Compliance to cardiovascular treatment: clinicians and patients' problem. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(4):98-102. (In Russ.) Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджанян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(4):98-102.
17. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
18. Barron JJ, Daniel G, Makin C, et al. Treatment modifications and resourse use for fixed-dose vs separate-agent antihypertensive regimens. Drug Benefit Trends. 2008;20:226-247.
19. Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, et al. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorthiazide retrospective cohorts in free- and fixed-dose combinations. Curr Med Res Opin. 2008;24(9):2597-607. doi:10.1185/03007990802319364.
20. Morozova TE, Yudina IYu. Modern strategy for improving adherence to treatment of patients with arterial hypertension: fixed drug combinations. Consilium medicum. 2010;22,1:22-8. (In Russ.) Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. Consilium medicum. 2010;22,1:22-8.
21. Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):59-66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
22. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
23. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
24. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. On behalfof the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrology. 2009;20(4):883-92. doi:10.1681/ASN.2008070667.
25. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. Hypertension. 2014;63:259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
26. Zoungas S, Chalmers J, Neal B; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2014;371(15):1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963.
27. Glezer MG, Avakyan AA. Effectiveness and safety of the full-dose combination therapy with perindopril A and indapamide (10 mg/2,5 mg) in patients with arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(5):4-10. (In Russ.) Глезер М.Г., Авакян А.А. Эффективность и безопасность терапии полнодозовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2012-5-4-10.
28. Karpov YuA, on behalf of the participants of the FORTISSIMO program. FORTISSIMO program: advantages of a fixed full-dose combination of perindopril arginine and indapamide in the treatment of poorly controlled arterial hypertension. Cardiology. 2013;3:37-43. (In Russ.) Карпов Ю.А. от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертонии. Кардиология. 2013;3:37-43.
29. Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. Curr Hypertens Rep. 2015;17(7):51. doi:10.1007/s11906-015-0562-0.
30. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
31. Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
32. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
33. Lutay MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17-28. (In Ukranian).

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3910

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев

Кушнарева Е. А., Моисеева О. М.

Миокардиты относятся к жизнеугрожающим осложнениям противоопухолевой терапии моноклональными антителами, ингибирующими контрольные точки иммунитета. За последние 10 лет препараты данной группы стали использоваться в лечении широкого спектра гематологических заболеваний и солидных опухолей. На фоне неуклонно растущей продолжительности жизни онкологических больных на передний план все чаще выходят проблемы, связанные с развитием осложнений терапии злокачественных новообразований. С 2016г в научной литературе появляются публикации, посвященные случаям развития аутоиммунных миокардитов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ), среди которых достаточно много одноцентровых ретроспективных и наблюдательных исследований. Вместе с тем, проблема диагностики и лечения аутоиммунных миокардитов, ассоциированных с применением ИКТ, по-прежнему остается нерешенной. В данной работе представлен обзор литературы по проблеме ИКТ-ассоциированных миокардитов, а также результаты систематического анализа публикаций из поисковой базы данных PubMed.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, миокардиты, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кушнарева Е. А.* — врач-кардиолог, аспирант, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, директор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Kushnareva.cardio@gmail.com

ИКТ — ингибиторы контрольных точек, КФК — креатинфосфокиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЭКГ — электрокардиография, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд к белку, программирующему клеточную смерть.

Рукопись получена 14.05.2020
Рецензия получена 06.06.2020
Принята к публикации 15.06.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Кушнарева Е. А., Моисеева О. М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3910. doi:10.15829/1560-4071-2020-3910

Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study

Kushnareva E. A., Moiseeva O. M.

Myocarditis is a life-threatening complication of immune checkpoint inhibitor therapy. Over the past ten years, drugs in this group have been used in the treatment of a wide range of hematological diseases and solid tumors. With steadily growing life expectancy of cancer patients, problems associated with treatment complications are increasingly coming to the fore. Since 2016, publications have appeared on cases of autoimmune myocarditis during checkpoint inhibitor therapy (CIT), among which there are quite a few single-center retrospective and observational studies. At the same time, the problem of diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor myocarditis remains unresolved.
This paper presents a review on the problem of immune checkpoint inhibitor myocarditis, as well as the results of a systematic analysis of PubMed database publications.

Key words: checkpoint inhibitors, myocarditis, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kushnareva E. A.* ORCID: 0000-0002-8723-2765, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received: 14.05.2020 **Revision Received:** 06.06.2020 **Accepted:** 15.06.2020

For citation: Kushnareva E. A., Moiseeva O. M. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3910

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в лечении онкологических заболеваний. Революционный прорыв в борьбе со злокачественными новообразованиями различной локализации во многом связан с открытием контрольных точек иммунного ответа и появлением иммунной противоопухолевой терапии, реализующей свой эффект посредством их ингибирования. Моноклональные антитела, ингибирующие контрольные точки иммунного ответа (Checkpoint-ингибиторы или ингибиторы контрольных точек — ИКТ), способны восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ, провоцируя тем самым гибель опухолевых клеток посредством действия на уровне различных сигнальных молекул, таких как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок, про-

граммирующий клеточную смерть (PD-1), и его лиганд (PD-L1).

В настоящее время ИКТ стали мощным инструментом в лечении злокачественных новообразований различных локализаций на поздних стадиях, увеличив безрецидивную и общую выживаемость больных [1]. Несмотря на доказанную в ряде исследований высокую эффективность лекарственных средств этого класса, использование ИКТ ассоциировано с развитием системных аутоиммунных осложнений. В частности, при назначении ингибиторов CTLA-4 иммунные нежелательные явления регистрируются в 72% случаев и носят дозозависимый характер [2]. С каждым годом на фоне иммунной противоопухолевой терапии растет и число документированных случаев развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые становятся серьезной проблемой и ассоциированы с высоким процентом летальности [3-5]. Тем не менее, истинная распространенность ССО в реальной клинической практике в настоящий момент остается неизвестной [6].

В представленном обзоре отражены наиболее актуальные данные, касающиеся эпидемиологии ССО на фоне терапии моноклональными антителами, и приведены результаты систематического анализа публикаций клинических случаев развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, найденных в поисковой базе данных PubMed.

Механизмы действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Согласно гипотезе иммунологического надзора, иммунная система способна не только активно распознавать и устранять развивающиеся опухоли, но и одновременно стимулировать рост опухолевых клеток. Подобная концепция легла в основу теории “иммунноредактирования рака”, предложенной Schreiber RD, et al. 2011г. В настоящее время известно, что иммунная система выполняет как минимум три разные функции в предотвращении рака: во-первых, защищает хозяина от вирусной инфекции и, следовательно, подавляет образование опухолей, вызываемых вирусами; во-вторых, предотвращает развитие воспалительного процесса, который способствует онкогенезу за счет устранения чужеродных антигенов и быстрого разрешения воспаления; и в-третьих, устраняет опухолевые клетки, которые распознаются рецепторами на Т-лимфоцитах. Если элиминации опухоли не происходит, то Т-лимфоциты осуществляют редактирование опухолевой иммуногенности и сдерживают рост раковых клеток в дальнейшем. Однако под влиянием иммунологического отбора могут появиться генетически нестабильные опухолевые клетки, которые больше не распознаются адаптивным иммунитетом из-за потери антигенных свойств, развития иммунотолерантности эффекторных механизмов или вследствие подавления иммунной системы микроокружением опухоли.

Для того, чтобы противоопухолевый иммунный ответ приводил к эффективному уничтожению раковых клеток, должен быть запущен цикл “иммунитета против рака”, который включает в себя захват неоантигенов дендритными клетками, представление их на молекулах главного комплекса гистосовместимости I и II класса Т-клеткам, что приводит к их активации и распознаванию раковых клеток посредством взаимодействия ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул, ведущих к активации или подавлению функции Т-клеток (рис. 1) [7]. Поэтому основная цель иммунотерапии онкологических заболеваний состоит в том, чтобы инициировать или восстановить цикл противоракового иммунитета.

Ингибиторы CTLA-4. CTLA-4 и CD28 — члены семейства иммуноглобулиновых рецепторов, которые экспрессируются как на CD4+, так и CD8+ Т-клетках и подавляют активацию Т-лимфоцитов [8]. Оба рецептора взаимодействуют со специфическими лигандами (CD80 и CD86), но CD28 опосредует кости-

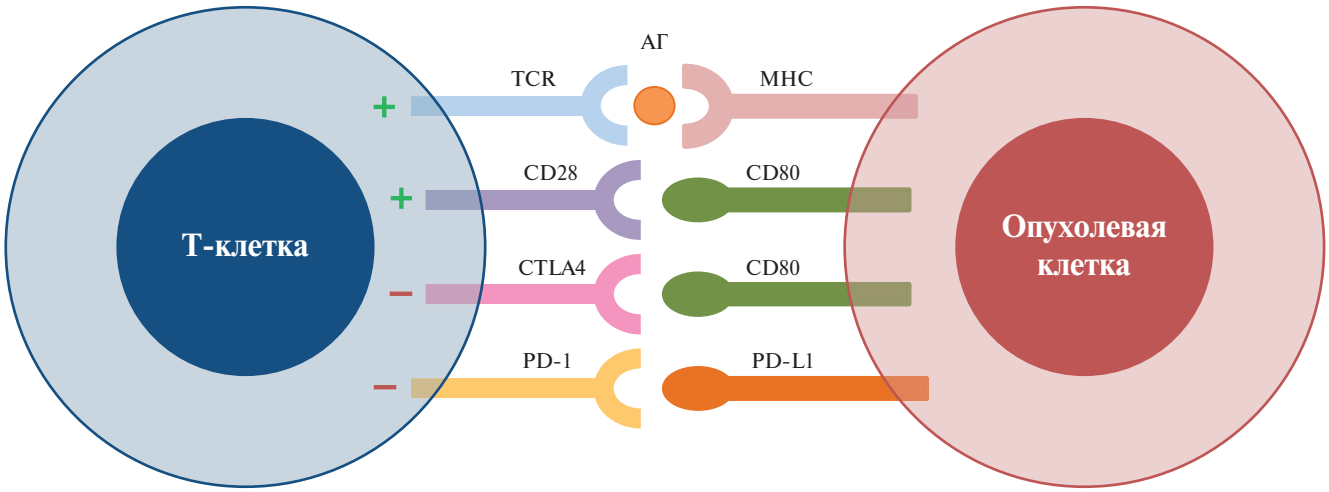


Рис. 1. Контрольные точки иммунного ответа.
Сокращения: АГ — антиген, MHC — главный комплекс гистосовместимости, TCR — Т-клеточный рецептор.

муляцию Т-клеток, тогда как CTLA-4, выявляемый в основном во внутриклеточных везикулах Т-регуляторных клеток, приводит к подавлению Т-клеточных ответов. Существует мнение, что система CD28/CTLA-4 функционирует как "реостат", который позволяет ре-гулировать функцию Т-клеток: активировать или подавлять.

Истощение CTLA-4 в Т-клетках ведет к развитию лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, CTLA-4 является одним из звеньев подавления иммунитета, спровоцированного опухолевыми клетками, что позволило рассматривать данную молекулу в качестве мишени иммунной противоопухолевой терапии.

В конце XXв Leach DR, et al. (1996) впервые обнаружили, что блокада CTLA-4 у мышей с подсаженными клетками карциномы толстой кишки вызывает значимое торможение их роста в сравнении с контрольной группой. Позднее продемонстрирована эффективность блокады CTLA-4 на модели рака простаты и меланомы у мышей. Полученные данные послужили основой проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) двух ингибиторов CTLA-4: тремелимумаба и ипилимумаба. Однако в третьей фазе РКИ препарат тремелимумаб не подтвердил своих преимуществ в лечении IIIC и IV стадий неоперабельной меланомы по сравнению со стандартной химиотерапией [9]. Что касается ипилимумаба, то в двух РКИ третьей фазы продемонстрировано увеличение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования основного заболевания и длительности клинического ответа у пациентов с неоперабельной меланомой [10, 11]. Поэтому в 2011г FDA впервые одобрило применение ипилимумаба для лечения поздних стадий меланомы.

Ингибиторы PD-1/PD-L1 сигналинга. В 1992г Ishida Y, et al. в поисках генов, активирующихся во время запрограммированной гибели клеток, открыли новую молекулу PD-1, связанную с рецепторами иммунного распознавания и относящуюся к семейству иммуноглобулинов, основной функцией которой было подавление активации Т-клеток и ингибирование Т-опосредованного иммунного ответа. В отличие от CTLA-4 PD-1 помимо Т-клеток экспрессируется также на поверхности В-клеток, моноцитов, естественных киллеров и дендритных клеток. В 2001г Nishimura H, et al. показали, что у PD-1-дефицитных мышей возникала предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как артриты, гломерулонефриты, аутоиммунные миокардиты.

В настоящее время описаны два лиганда к рецепторам PD-1: PD-L1, известный как CD-274, и PD-L2, известный как CD-273. PD-L1 экспрессируется на поверхности многих иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, в то время как PD-L2 в основном экспрессируется на дендритных клетках. Также установлено, что PD-L1 может экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток, активируя PD-1 сигналинг и подавляя тем самым противоопухолевый иммунный ответ [12]. Поэтому PD-1 и PD-L1 наравне с CTLA-4 стали рассматриваться в качестве потенциальных мишеней для иммунной противоопухолевой терапии.

В настоящее время FDA одобрено 3 моноклональных антитела, блокирующих PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб) и 3 моноклональных антитела, блокирующих PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб), которые применяются для лечения широкого спектра солидных и гематологических опухолей.

Эпидемиология сердечно-сосудистых осложнение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Усиление иммунного ответа при использовании ИКТ вызывает системную активацию Т-клеточных ответов, опосредуя целый ряд аутоиммунных токсических эффектов, особенно при назначении комбинации различных ИКТ или в случае сочетания ИКТ с другими кардиотоксичными препаратами для лечения онкологического заболевания. Более 90% пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом для лечения метастатической меланомы, имели по крайней мере одно неблагоприятное событие, обусловленное иммунными нарушениями, причем у 50% пациентов они рассматривались как серьезное нежелательное явление [13]. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относятся случаи развития иммунных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, эндокринной, респираторной, нервной и сердечно-сосудистой систем [14].

ССО встречаются достаточно редко и в настоящий момент в основном представлены отдельными клиническими случаями, опубликованными центрами, участвующими во 2 и 3 фазах клинических исследований ИКТ [15-17]. Среди ИКТ-ассоциированных ССО наиболее часто встречаются миокардиты, нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, желудочковые тахиаритмии, нарушения проводимости), перикардиты и васкулиты. Также описаны случаи развития синдрома Такоцубо на фоне иммунной противоопухолевой терапии [18, 19]. По данным крупного метаанализа, включившего 22 исследования анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклональных антител, серьезные ССО, включающие внезапную сердечную смерть, острую сердечную недостаточность, инфаркты миокарда и инсульты, встречались в 6% случаев [20]. По данным одноцентрового исследования II фазы, включавшего 33 пациента с карциномой тимуса или тимомой, получавших терапию анти-PD-1 моноклональным антителом (пембролизумаб) в дозе 200 мг, на долю аутоиммунных миокардитов приходилось 9,1% случаев [21].

Миокардиты относятся к наиболее часто встречающимся ССО и ассоциированы с высоким процен-

Таблица 1

Клинические случаи, включенные в систематический анализ

Автор	Название журнала	Пол	Возраст, лет
Johnson DB, et al., 2016	N Engl J Med.	Женский	65
Johnson DB, et al., 2016	N Engl J Med.	Мужской	63
Norwood TG, et al., 2017	J Immunother Cancer.	Женский	49
Salem JE, et al., 2019	N Engl J Med.	Женский	66
Varun J, et al., 2018	J Immunother.	Мужской	67
Yamaguchi S, et al., 2018	Can J Cardiol.	Мужской	60
Frigeri M, et al., 2018	Can J Cardiol.	Женский	76
Monge C, et al., 2018	J Immunother Cancer.	Мужской	79
Arangalage D, et al., 2017	Ann Intern Med.	Женский	35
Matson DR, et al., 2017	J Forensic Sci.	Мужской	55
Inayat F, et al., 2018	Br Med J.	Мужской	74
Gallegos C, et al., 2019	Eur Heart J Case Rep.	Женский	47
McDowall LM, et al., 2019	HeartRhythm.	Женский	65
Ganatra S, et al., 2018	Oncologist.	Женский	41
Tadokoro T, et al., 2016	Circ Heart Fail.	Женский	69
Tajmir-Riahi A, et al., 2018	J Immunother.	-	72
Katsume Y, et al., 2018	Intern Med.	Мужской	73
Tay RY, et al., 2017	Br J Cancer Suppl.	Женский	64
Gibson R, et al., 2016	Br Med J.	Женский	68
Behling J, et al., 2017	Melanoma Res.	Мужской	63
Esfahani K, et al., 2019	N Engl J Med.	Женский	71
Berg DD, et al., 2017	Eur J Heart Fail.	Мужской	66
Mehta A, et al., 2016	Melanoma Res.	Женский	68
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	73
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	64
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	89
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Женский	65
Agrawal N, et al., 2019	Case Rep Oncol.	Мужской	67
Wang Q, et al., 2019	Ann Transl Med.	Мужской	45
Saibil SD, et al., 2019	Curr Oncol.	Мужской	67
Matsuo K, et al., 2019	Intern Med.	Мужской	62
Fukasawa Y, et al., 2017	Case Rep Oncol.	Женский	69
Tan JL, et al., 2019	Br Med J.	Мужской	74
Chang A, et al., 2018	J Oncol Pract.	Женский	47
Valenti-Azcarate R, et al., 2019	J Neuromuscul Dis.	Мужской	66
Semper H, et al., 2016	Lung cancer	-	75
Fazel M, et al., 2019	Case Reports Immunol.	Женский	78
Hardy T, et al., 2020	Cardiovasc Pathol.	Мужской	81
Martinez-Calle N, et al., 2018	Haematologica	Женский	67
Nasr F, et al., 2017	Eur J Cancer.	Мужской	79
Hellman JB, et al., 2018	Orbit	Мужской	84
Mahmood SS, et al., 2018	Gynecol Oncol.	Женский	75
Berner AM, et al., 2018	Eur J Cancer.	Мужской	69
Samara Y, et al., 2018	J Oncol Pharm Pract.	Мужской	77

том летальности (>50%). В 2016г Johnson DB, et al. описали 2 клинических случая развития ИКТ-ассоциированного миокардита с летальным исходом у пациентов с метастатической меланомой, получавших комбинированную иммунную противоопухолевую терапию блокаторами CTLA-4 (ипилимумаб) и PD-1 (ниволумаб) [22]. По данным анализа 101 клинического случая ИКТ-ассоциированного миокардита время клинической манифестации данного осложнения колеблется от 2 до 454 дней после начала иммунной противоопухолевой терапии, а медиана времени развития симптомов составляет 65 дней. Однако большинство (76%) аутоиммунных миокардитов развилось в первые 6 нед. после начала терапии [23]. Стоит отметить, что на фоне комбинированной иммунной терапии развиваются миокардиты с более тяжелым течением по сравнению с монотерапией. Проявления ИКТ-ассоциированных миокардитов

также значимо варьируют от бессимптомного течения до тяжелых форм, сопровождающихся одышкой, гипотензией, выраженным снижением фракции выброса левого желудочка, вплоть до развития кардиогенного шока [24, 25].

Материал и методы

Нами проведен систематический анализ клинических случаев подтвержденных аутоиммунных миокардитов на фоне монотерапии или комбинированной терапии ИКТ. Поиск клинических случаев осуществлялся по ключевым словам "Checkpoint myocarditis", "Ipilimumab myocarditis", "Nivolumab myocarditis", "Pembrolizumab myocarditis", "Cemiplimab myocarditis", "Atezolizumab myocarditis", "Avelumab myocarditis", "Durvalumab myocarditis" в электронно-поисковой системе медицинских и биологических публикаций PubMed с применением фильтра "Case Reports". В исследование включались только полные варианты статей, опубликованные на английском языке в рецензируемых журналах. По итогам отбора в исследование включено 44 клинических случая, опубликованных с 2016 по 2020гг. Включенные в анализ статьи с описанием основных характеристик пациентов представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных проведен с использованием статистической программы Statistica for Windows ver 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде медианы и процентилей. При сравнении подгрупп критерий значимости установлен на уровне $p<0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов по данным проведенного анализа составила 67 лет [63,5;74]. При этом возраст на момент развития ИКТ-ассоциированного миокардита у женщин был значимо ниже, чем у мужчин и составил 66 [49;69] лет vs 67 [63;77] лет, соответственно ($p=0,045$) (рис. 2).

В анализируемой группе 45% пациентов получали терапию моноклональными антителам по поводу меланомы, у 20% имели место злокачественные новообразования легких, в равном проценте (5%) терапия назначалась пациентам с почечноклеточной карциномой и миеломой, а в 25% встречались иные виды злокачественных новообразований, требующих терапии ИКТ, такие как карцинома пищевода, желудка, рак гортани, назофаренгиальная карцинома, рак эндометрия и другие.

Что касается характера проводимой терапии, то 59% ИКТ-ассоциированных миокардитов возникали на фоне монотерапии препаратами из группы анти-PD-1, в 32% случаев использовалась комбинированная терапия анти-CTLA4 и анти-PD-1, значительно реже описаны случаи миокардитов на фоне монотерапии анти-CTLA-4 (5%), анти-PD-L1 (2%) и комбинированной анти-CTLA4/анти-PD-L1 терапии (2%). Исходя из полученных данных, можно предположить, что наибольшей кардиотоксичностью среди ИКТ обладают препараты из группы анти-PD-1, в т.ч. в комбинации с препаратами из группы анти-CTLA4. Назначение препаратов этой группы может быть одним из факторов риска развития аутоиммунных миокардитов, однако данное предположение требует более детального изучения в рамках проспективных исследований.

Медиана времени от начала терапии ИКТ до развития первых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы составила 26,5 [16;49] дней. Манифестация ИКТ-ассоциированных миокардитов характеризуется выраженной гетерогенностью симптомов. Лишь в половине представленных клинических случаев пациентов беспокоили одышка и общая слабость в 50% и 47,7% случаев, соответственно. С меньшей частотой описывалось возникновение болей за грудиной (15,9%), периферических отеков (9,1%), учащенного сердцебиения (6,8%), тошноты (6,8%) и выраженной гипотензии (4,5%), которые в 9,1% случаев сопровождались лихорадкой. Миалгии встречались в 20,5% случаев, при этом в одном случае данная жалоба была единственной.

Нами проведен анализ электрокардиографических (ЭКГ) изменений на момент развития первых симптомов аутоиммунного миокардита, которые представлены только в 36 статьях, включенных в систематический анализ (табл. 2). Патологических изменений ЭКГ не зафиксировано у 22,2% пациентов (n=8). Наиболее частыми ЭКГ изменениями были нарушения реполяризации, что в большом проценте случаев требовало проведения дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом. Стоит отметить, что в 11,1% случаев изменения ЭКГ дебютировали с развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. С такой же частотой встречалась неустойчивая желудочковая тахикардия. Среди внутрижелудочковых блокад значительно чаще встречались случаи развития блокады правой ножки пучка Гиса (16,7%), что, возможно, связано с его перегрузкой на фоне развития иммунных пневмонитов, которые встречаются в 2-19% случаев, или тромбоэмболических осложнений [26].

Несмотря на тяжелое течение аутоиммунных миокардитов, среди представленных клинических случаев лишь у 19 больных (43,2%) имело место клинически значимое нарушение сократительной способности миокарда левого желудочка со снижением фракции выброса <50%, тогда как медиана фракции выброса для всех случаев ИКТ-ассоциированных миокардитов составила 50 [30;60]%.

Оценка маркеров повреждения миокарда (тропонина, креатинфосфокиназы-МВ, КФК-МВ) и маркера развития сердечной недостаточности (мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP) представлена не во всех статьях, включенных в систематиче-

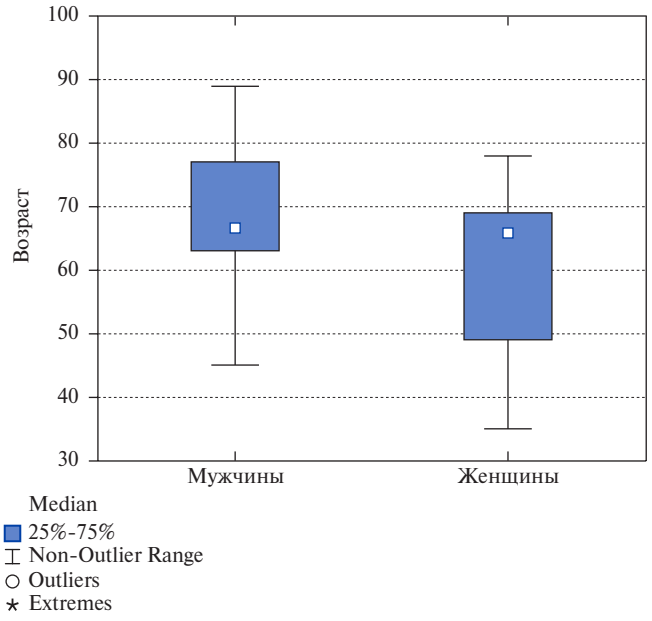


Рис. 2. Возраст на момент развития ИКТ-ассоциированного миокардита.

Таблица 2

Электрокардиографические изменения на момент развития первых симптомов

Электрокардиографические изменения	Частота встречаемости, %
Изменение сегмента ST:	
— Депрессия	13,9
— Элевация	16,7
Внутрижелудочковые блокады:	
— БПНПГ	16,7
— БЛПНГ	2,8
— БПНПГ/БЛНПГ	5,6
Атриовентрикулярные блокады:	
— I степени	8,3
— II степени	0,0
— III степени	11,1
Наджелудочковые тахикардии:	
— Предсердные тахикардии	2,8
— Фибрилляция предсердий	5,6
Неустойчивая желудочковая тахикардия	11,1

Сокращения: БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса.

ский анализ. Уровень тропонина представлен в 42 клинических случаях, КФК-МВ — в 25 и NT-proBNP лишь в 14. Среди них повышенный уровень тропонина выявлен в 97,6% случаев (n=41), тогда как повышение КФК-МВ отмечено у 84% больных (n=21). Лишь у одного больного, у которого аутоиммунный миокардит развивался по типу тяжелой застойной сердечной недостаточности со снижением фракции выброса до 16%, не отмечено повышения уровня тропонина, и лабораторно имело место лишь значительное повышение уровня NT-proBNP. Повышенный уровень NT-proBNP выявлялся у 12 пациентов из 14, которым это исследование выполнялось (85,7%).

Данные о проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца представлены лишь в 16 клинических случаях. В двух из них не было выявлено МРТ данных за текущий воспалительный процесс в миокарде, однако в дальнейшем диагноз миокардита был подтвержден в ходе морфологического исследования. У 12 пациентов по данным визуализирующего исследования были выявлены МР-критерии миокардита (Lake Louise критерии). В двух статьях отсутствует подробное описание МРТ сердца, что не позволяет судить о качестве и результатах проведенного исследования.

Морфологическое исследование миокарда выполнено у 19 больных, из них у 11 прижизненно в ходе анализа эндомиокардиальной биопсии, а в 8 случаях воспалительный процесс в миокарде подтвержден по результатам аутопсийного исследования. Во все случаях диагноз миокардита подтверждался на основании выявления >7 CD3+ клеток на 1 мм^2.

У 13 больных диагноз аутоиммунного миокардита выставлен на основании клинический, лабораторных, эхокардиографических и анамнестических данных (текущая терапия ИКТ).

В настоящее время, учитывая небольшой опыт ведения больных с ИКТ-ассоциированными миокардитами, не существует единой стратегии их лечения. Первая линия терапии включает глюкокортикостероиды, которые широко применяются для лечения аутоиммунных заболеваний, “цитокинового шторма” и могут быть эффективными для купирования осложнений, вызванных ингибиторами контрольных точек. Но в то же время глюкокортикостероиды могут свести на нет все те механизмы Т-клеточного ответа, с которыми связана эффективность иммунной противоопухолевой терапии [27]. В представленных клинических случаях все пациенты получали терапию преднизолоном или метилпреднизолоном. В качестве второй линии терапии 31,8% больных получали инфузии антитимоцитарного иммуноглобулина. Терапия инфликсимабом проводилась у 15,9% больным. Значительно реже в качестве второй линии терапии назначались такие иммуносупрессивные препараты, как микофенолата мофетил (9,1%), метотрексат (2,3%), такролимус (2,3%), адетацепт (2,3%), ритуксимаб (2,3%), алемтузумаб (2,3%).

Несмотря на проводимую терапию среди включенных в систематически анализ клинических случаев, летальность от ИКТ-ассоциированных миокардитов составила 40%.

Обсуждение

На сегодняшний день ИКТ являются передовым методом лечения злокачественных новообразований на поздних стадиях. Но с увеличением продолжительности жизни онкологических больных на передний

план выходят проблемы, связанные с осложнениями противоопухолевой терапии.

ИКТ-ассоциированные миокардиты относятся к жизнеугрожающим осложнениям с высоким процентом летальности. Несмотря на увеличивающееся число публикаций, истинная распространенность аутоиммунных миокардитов на фоне терапии моноклональными антителами, ингибирующими контрольные точки иммунного ответа, до конца не ясна.

На текущий момент мы не имеем достоверной информации о факторах риска и предикторах развития данного состояния. Из полученных нами данных следует, что подавляющее большинство пациентов были старше 45 лет. Можно предположить, что возраст является не только потенциальным фактором риска, увеличивающим вероятность развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, но и фактором риска нарушений иммунного ответа, с которым связывают развитие злокачественных новообразований и большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения в рамках клинических и экспериментальных исследований.

В представленном систематическом анализе наглядно продемонстрировано, насколько гетерогенны клинические проявления ИКТ-ассоциированных миокардитов, что значительно затрудняет их раннюю диагностику. Кроме того, отсутствуют убедительные доказательства эффективности различных иммуносупрессивных препаратов в лечении данного осложнения, что позволило бы сформулировать более четкие рекомендации по ведению этой категории пациентов.

Таким образом, представленные в ходе систематического анализа данные не позволяют ответить на вопрос об истинной распространенности ИКТ-ассоциированных миокардитов, а процент летальности при этом осложнении не может отображать его истинную частоту в реальной клинической практике ввиду избирательности представленных публикаций, что дополнительно подчеркивает актуальность обсуждаемой проблемы и задает вектор для дальнейших клинических исследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. Int Immunopharmacol. 2018;62:29-39. doi:10.1016/j.intimp.2018.06.001.
2. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med . 2015;13:211. doi:10.1186/s12916-015-0455-8.
3. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. The Oncologist. 2018;23:879-86. doi:10.1634/theoncologist.2018-0130.
4. Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. Eur Heart J Case Rep. 2019;3(1):yty149. doi:10.1093/ehjcr/yty149.
5. McDowall LM, Fernando SL, Ange N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Mediated myocarditis and ventricular tachycardia storm. HeartRhythm Case Rep. 2019;5(10):497-500. doi:10.1016/j.hrcr.2019.06.006.
6. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol. 2018;19:447-58. doi:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
7. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39:1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012.
8. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood. 2018;131(1):58-67. doi:10.1182/blood-2017-06-741033.
9. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2013;31:616-22. doi:10.1200/JCO.2012.44.6112.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711-23. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
11. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33:1191-6. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018.
12. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. Trends Pharmacol Sci. 2015;36:587-95. doi:10.1016/j.tips.2015.06.005.
13. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine. 2017;377(14):1345-56. doi:10.1056/NEJMoa1709684.
14. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. European Journal of Cancer. 2016;54:139-48. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016.
15. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. PLoS One. 2013;8:e53745. doi:10.1371/journal.pone.0053745.
16. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare butlife threatening complication. Case Rep Oncol Med. 2015;2015:1-5. doi:10.1155/2015/794842.
17. Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A New Challenge for Cardiologists. Case Rep Canadian Journal of Cardiology. 2018;34:92.e1-92.e3. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.025.
18. Geisler BP, Raad RA, Esaian D, et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. J Immunother Cancer. 2015;3:4. doi:10.1186/s40425-015-0048-2.
19. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y, et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11(8):1187-90. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.036.
20. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2017;6:8-20. doi:10.21037/tlcr.2017.12.10.
21. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(24):2162-70. doi:10.1200/JCO.2017.77.3184.
22. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med. 2016;375:1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
23. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet. 2018;391:933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
24. Liu E, Guha A, Jia K, et al. Cardiogenic shock in a patient being treated with atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2017;114:106-107. doi:10.1016/j.lungcan.2017.07.028.
25. Läubli H, Balmelliet C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2015;3:11. doi:10.1186/s40425-015-0057-1.
26. Fessas P, Possamai LA, Clark J, et al. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms. Immunology. 2020;159(2):167-77. doi:10.1111/imm.13141.
27. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. Immunity. 2020;52(1):17-35. doi:10.1016/j.immuni.2019.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4052

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии

Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И.

Кардиальный саркоидоз (КС) — потенциально жизнеугрожающее гранулематозное поражение сердца неизвестной этиологии, с предполагаемым патологическим иммунным ответом макроорганизма на неидентифицированный антигенный триггер у лиц с генетической предрасположенностью. КС чаще протекает в рамках системного саркоидоза (с вовлечением иных органов и систем), но в редких случаях может носить изолированный характер. Последний фенотип особенно сложен для диагностики, поскольку требует проведения дифференциального диагноза с целым рядом иных заболеваний миокарда. В зависимости от локализации и степени распространённости клиническая картина может варьировать от бессимптомных вариантов до тяжелых форм кардиальных проявлений — декомпенсированной сердечной недостаточности, злокачественных аритмий и нарушений проводимости, а также внезапной смерти. Методы диагностики КС постоянно совершенствуются. В представленном обзоре акцент сделан на современных методах, критериях диагностики, а также подходах к терапии КС.

Ключевые слова: кардиальный саркоидоз, критерии диагностики, подходы к терапии.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Шабалин В. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vlshabalin@yandex.ru

HRS — Heart Rhythm Society (Общество Сердечного Ритма), АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЖТ — желудочковая тахикардия, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФДГ — фтор-деоксиглюкоза, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 11.08.2020
Рецензия получена 28.08.2020
Принята к публикации 12.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И. Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4052. doi:10.15829/1560-4071-2020-4052

Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy

Shabalin V. V., Grinshteyn Yu. I.

Cardiac sarcoidosis (CS) is a potentially life-threatening granulomatous heart disease with unclear etiology and a suspected pathological immune response to an unidentified antigenic trigger in individuals with a genetic predisposition. CS often occurs as a part of systemic sarcoidosis, but in rare cases it can be isolated. The latter phenotype is especially difficult to diagnose, since it requires a differential diagnosis with a number of other myocardial diseases. Depending on the location and area, the clinical performance can vary from asymptomatic to severe cardiac manifestations — decompensated heart failure, malignant arrhythmias and conduction disorders, as well as sudden death. Methods for diagnosing CS are constantly being improved. In the presented review, the emphasis is on modern methods, diagnostic criteria, and approaches to the therapy of CS.

Key words: cardiac sarcoidosis, diagnostic criteria, therapy.

Relationships and Activities: none.

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Shabalin V. V.* ORCID: 0000-0001-8002-2362, Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618.

*Corresponding author:
vlshabalin@yandex.ru

Received: 11.08.2020 **Revision Received:** 28.08.2020 **Accepted:** 12.09.2020

For citation: Shabalin V. V., Grinshteyn Yu. I. Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4052. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4052

Кардиальный саркоидоз (КС) — потенциально жизнеугрожающее гранулематозное поражение сердца неизвестной этиологии, с предполагаемым патологическим иммунным ответом макроорганизма на неидентифицированный антигенный триггер у лиц с генетической предрасположенностью [1]. Являясь исходно воспалительным процессом, КС способен приводить к деструкции миокарда и формированию рубцовой ткани. В зависимости от локализации и степени распространённости клиническая картина может варьировать от бессимптомных вариантов до тяжелых форм кардиальных проявлений — декомпенсированной сердечной недостаточности (СН), злокачественных аритмий и нарушений проводимости, а также внезапной смерти. Ранняя диагностика КС и своевременное назначение по показаниям

иммуносупрессивной терапии расценивается как чрезвычайно важный момент в предупреждении неблагоприятных исходов, ассоциированных с КС. Диагностика КС может столкнуться с большими затруднениями, поскольку данная патология способна протекать под маской иных форм поражения миокарда (миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационая кардиомиопатия, амилоидоз сердца, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (ПЖ), устойчивая желудочковая тахикардия неизвестной этиологии, необъяснимая атриовентрикулярная блокада и др.), часто (особенно на ранних этапах) вовлекает в патологический процесс лишь малые участки миокарда, а потому остается нераспознанной при использовании таких рутинных методов исследования, как физикальное обследование, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Даже эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) оказывается малочувствительным подходом в диагностике КС, поскольку поражение миокарда часто носит негомогенный, фрагментарный характер [1]. Возможности диагностики КС существенно расширились с внедрением в клиническую практику таких методов исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [2, 3].

Эпидемиология. Показатели распространенности саркоидоза колеблются от 4,7 до 64 на 100 тыс. населения, достигая максимальных значений в северной Европе у лиц афроамериканского происхождения, особенно у женщин [1].

Среди пациентов с системным саркоидозом ~5% имеют симптомы КС, в то же время данные аутопсии и результаты исследований с применением визуализирующих методик свидетельствуют о значительно большей распространенности субклинического КС — до 25-27% в США и до 58-75% в Японии [4]. За последние 25 лет распространённость КС значительно возросла (например, в Финляндии за период 1988-2012гг частота диагностики КС увеличилась более чем в 20 раз (!), достигнув показателя 2,2 на 100 тыс. населения), по-видимому, вследствие улучшения методов визуализации, стандартизации диагностических алгоритмов и повышенной настороженности врачей [5]. Менее изучен и более противоречив вопрос о распространенности *изолированного КС*, протекающего без системных проявлений саркоидоза, однако накопленные разрозненные данные могут свидетельствовать о примерно 25%-ной распространенности изолированного КС среди всех случаев КС. Необычайно высокий показатель распространённости изолированного КС зарегистрирован в Японии — 58% [6]. Уместно отметить, что применение более строгих критериев изолированного КС (“активное или неактивное поражение исключительно миокарда по данным 18F- фтор-деоксиглюкозы (ФДГ)-ПЭТ/КТ при отсутствии саркоидных очагов иной локализации, включая прикорневые и/или медиастинальные лимфоузлы, а также клинических признаков кожного и глазного саркоидоза”) снижало его частоту до 3,2-9,2% [7-9].

Патоморфология КС. КС способен поражать любую часть сердца, включая предсердия, желудочки, клапаны, сосочковые мышцы, перикард, проводящую систему и коронарные сосуды, но наиболее часто вовлекаемой структурой оказывается миокард. При этом излюбленной локализацией является стенка левого желудочка (ЛЖ) (преимущественно ее средняя часть и субэпикардиальная область) и межжелудочковая перегородка (МЖП), особенно базальные сегменты [2]. Описаны редкие случаи вовлечения перикарда (с возможным плевральным выпотом) и эндокарда (в т.ч. и клапанного), но обычно при распространении из толщи миокарда [10].

Не следует забывать о возможности вторичных структурных изменений сердца при саркоидозе: обширный легочный фиброз способен привести к легочной гипертензии (выявляемой у 5% среди всех больных саркоидозом [11]) и правожелудочковой недостаточности (по типу “*cor pulmonale*”). Легочная гипертензия может быть также следствием левожелудочковой СН на фоне КС больных [12].

Кроме того, постулируется, что хроническое системное воспаление вследствие саркоидоза может способствовать более раннему развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца [13]. Выглядит парадоксально, но свежий метаанализ 2020г обнаружил значимую ассоциативную связь саркоидоза с СН и гипертонией, но не цереброваскулярной болезнью и не ишемической болезнью сердца [14].

Микроскопическая картина КС. Саркоидоз любой локализации, в т.ч. и сердечной, характеризуется наличием ненекротизирующего (неказеозного) гранулематозного воспаления. Типичная саркоидная гранулема представляет собой плотное скопление эпителиоидных макрофагов, имеющих удлиненную форму, мелко гранулированную цитоплазму и овоидное ядро. Характерной особенностью саркоидных гранулем являются также разбросанные гигантские клетки Лангханса (Langhans) со множеством ядер, располагающихся по периферии клетки в виде полуокружности. Могут быть идентифицированы внутриклеточные включения (тельца Шауманна, астероидные тельца), но они не являются специфичными для саркоидоза [13].

Микроскопические проявления саркоидных гранулем значительно варьируют в зависимости от стадии заболевания. Ранние гранулемы характеризуются более свободным скоплением макрофагов с преобладанием лимфоцитов. Прогрессирование заболевания сопровождается формированием более плотных гранулем и уменьшением содержания лимфоцитов.

Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к окутыванию гранулем фиброзной тканью с последующим полным замещением гранулем плотной фиброзной тканью. На конечной стадии СН определяется выраженный фиброз, который коррелирует с тяжестью заболевания [13].

Клиническая картина КС. КС характеризуется разнообразной клинической симптоматикой и часто диагностируется на поздней стадии своего развития, при этом не всегда эти стадии совпадают с фазой процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах.

Важнейшими клиническими проявлениями КС являются нарушения проводимости, желудочковые аритмии, синкопальные состояния, застойная СН и внезапная сердечная смерть. Сердцебиение и пресинкопальные состояния иногда могут быть единственными клиническими симптомами [4, 15]. К более редким проявлениям КС следует отнести клапанные нарушения (вследствие дилатации полостей сердца, поражения папиллярных мышц, клапанного эндокарда, клапанного кольца, вторичных изменений на почве легочной гипертензии), спонтанную диссекцию коронарной артерии, развитие перикардита как экссудативного (вплоть до тампонады сердца), так и констриктивного. Хотя неспецифические боли в грудной клетке довольно часто встречаются при саркоидозе, параллелизма между их наличием и КС обычно не отмечается [16].

Вовлечение в патологический процесс сердца существенно ухудшает прогноз при саркоидозе. На долю внезапной смерти вследствие желудочковой тахиаритмии или атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) приходится 25-65% всех летальных исходов при КС.

Общая выживаемость пациентов с симптомным КС достаточно вариабельна. Японские исследования в начале нашего века идентифицировали нарушение систолической функции ЛЖ как важнейший значимый предиктор смертности при КС. Так, больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50% на момент постановки диагноза имели 10-летнюю выживаемость >80%, а при снижении ФВ ЛЖ <30% 10-летняя выживаемость падала до 19%. Другими детерминантами прогноза являются расширение камеры ЛЖ, высокий функциональный класс СН, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) [17]. Однако в нашу эру изменившихся подходов к терапии СН, включая возможность осуществления трансплантации сердца, смертность от СН существенно снизилась, и большая часть летальных исходов при КС обусловлена желудочковыми аритмиями [1].

Диагностика КС

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ — наиболее доступный инструментальный метод, но его чувствительность и специфичность существенно уступает другим, более совершенным подходам. Тем не менее, в одном из ретроспективных исследований КС патологические изменения ЭКГ были выявлены у 28 (68%) из 41 больных с КС, а 5 пациентов (19%) имели несколько патологических ЭКГ-признаков. Нарушения проводимости обнаружены у 43%, аритмии — у 46%. В то же самое время при бессимптомном течении КС ЭКГ-изменения присутствуют лишь в 3,2-8,6% [4, 7].

Наиболее частыми ЭКГ-находками являются нарушение процессов реполяризации и различные варианты нарушения проводимости (АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса, чаще правой), патологические зубцы Q. Суправентрикулярные аритмии регистрируются реже (в 15-17%) [4]. При этом наиболее часто выявляется фибрилляция предсердий, затем, по убывающей частоте — предсердная тахикардия, трепетание предсердий и АВ-узловая реципрокная тахикардия [18]. Изредка выявляется эпсилон-волна [7].

Следует подчеркнуть, что выявление ЭКГ-изменений у больных с экстракардиальным саркоидозом являются основанием для более детального обследования сердца на предмет КС.

Холтеровское мониторирование способно выявить нарушения ритма и проводимости, не зарегистрированные на ЭКГ покоя, у больных с подозрением на КС.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ полезна для определения размеров и функции ЛЖ и ПЖ, сопутствующего поражения клапанов, оценки непрямого эффекта легочного саркоидоза на геометрию ПЖ и его постнагрузку. Ранние проявления КС могут включать в себя вновь возникшие признаки диастолической дисфункции или зоны асимметричного утолщения стенки (предполагающие отек вследствие активного воспаления), что может имитировать гипертрофию ЛЖ или даже гипертрофическую кардиомиопатию. На более поздних стадиях возможно появление признаков глобального нарушения функции ЛЖ, рубцовые изменения/истончение отдельных сегментов, фокальные аневризмы (причем не коррелирующие с бассейном коронарного кровоснабжения) и, наконец, выраженное снижение функции ЛЖ или обоих желудочков. К сожалению, ни один из перечисленных признаков не является специфичным для КС и может встречаться при других типах кардиомиопатий [2].

ЭхоКГ уступает МРТ и ПЭТ по своей чувствительности обнаружения признаков КС, данный показатель варьирует от 25% до 67% [2]. Тем не менее, выявление по трансторакальной ЭхоКГ отклонений у лиц с подтверждённым биопсией экстракардиальным саркоидозом дает основания для проведения дальнейших методов визуализации на предмет КС (МРТ, ПЭТ), и поэтому трансторакальная ЭхоКГ по-прежнему остается начальным скрининговым инструментальным тестом на предмет КС у больных с системным саркоидозом. Кроме того, в силу высокой про-

гностической значимости ФВ ЛЖ и большей доступности ЭхоКГ, данный метод может успешно использоваться для динамического наблюдения за КС.

Следует отметить, что в последние годы большие надежды в ранней диагностике КС возлагаются на ультразвуковой метод — "2D speckle-tracking echocardiography" — эхокардиографический метод "двухмерного отслеживания пятен", позволяющий при использовании В-режима выявлять ранние нарушения функции миокарда на основе оценки продольной, циркулярной и радиальной деформации, натяжения, скручивания миокарда во время сердечного цикла [19-21].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Очень ценным методом диагностики КС является МРТ, особенно с поздним гадолиниевым усилением. Гадолиний представляет собой биологически инертный контрастный агент, который после внутривенного введения задерживается в зонах с расширенным экстрацеллюлярным пространством (например, наиболее часто в зоне некроза, но иногда — в области выраженного воспаления), позволяя тем самым визуализировать данные участки миокарда на отсроченных снимках (обычно через 10 мин после инъекции). В то время как наличие позднего гадолиниевого усиления миокарда часто наблюдается при ряде неишемических кардиомиопатий, имеется ряд особенностей распределения ("паттернов") контрастирования, характерных именно для КС — пятнистое, мультифокальное, с локализацией в базальных сегментах (особенно МЖП и латеральной стенки), в субэпикардиальном слое и средней части миокарда, с отсутствием склонности накапливаться субэндокардиально ("щадящее отношение к пограничной с эндокардом зоне") [2].

Не все авторы разделяют точку зрения об абсолютной для КС специфичности распределении позднего гадолиниевого усиления, указывая на возможность регистрации позднего усиления субэндокардиально и даже трансмурально, как при ишемической болезни сердца [1].

Чувствительность и специфичность данного метода достаточно высока (75-100% и 76,9-78%, соответственно), достигая в ряде исследований свыше 90%. Важным достоинством МРТ является высокая негативная предсказывающая способность для исключения КС при отсутствии позднего гадолиниевого накопления [2, 18].

Помимо диагностической ценности, МРТ оказывает существенную помощь и в определении прогноза КС: выявление позднего гадолиниевого усиления у пациентов с КС ассоциируется с повышенным риском кардиальной смертности, госпитализации по поводу СН и возникновением жизнеугрожающих аритмий, а при достижении общей массы миокарда с поздним усилением ⩾20% существенно снижается вероятность восстановления функции ЛЖ в ответ на стероидную терапию [4].

Следует отметить, что МРТ имеет свои *ограничения* в диагностике КС. Метод МРТ с поздним гадолиниевым усилением менее чувствителен в отношении активного воспаления миокарда, а поэтому не способен оказывать помощь в принятии решения о назначении иммуносупрессивной терапии. В то же самое время новые методики с использованием режимов Т1 и Т2 показывают обнадеживающие результаты в определении признаков воспалительного процесса в миокарде, в т.ч. при оценке эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии [2, 15].

Вместе с тем не следует забывать и о ряде преимуществ МРТ перед ФДГ-ПЭТ. Во-первых, более высокая пространственная разрешающая способность МРТ по сравнению с ПЭТ позволяет визуализировать очаги повреждения размером <1 см, а также достаточно уверенно дифференцировать уровень поражения миокарда (субэпикардиальный слой, средний миокард и субэндокардиальный слой), что может играть важную роль в дифференциальной диагностике с альтернативными заболеваниями. Кроме того, выявление позднего гадолиниевого усиления в миокарде является мощнейшим предиктором смертности и устойчивых желудочковых тахиаритмий среди пациентов с заподозренным КС, а также имеет очень высокую ценность отрицательного предиктора в отношении неблагоприятных исходов в целом и желудочковых аритмий в особенности. В недавнем метаанализе, включавшем в себя 7 исследований и 694 пациента с заподозренным КС, желудочковые аритмии развились только у больных с поздним гадолиниевым усилением миокарда, а ежегодная общая смертность оказалась значительно выше (3,1%) по сравнению с группой лиц без позднего усиления (0,6%) [22]. Другим важным преимуществом МРТ является большая доступность, значительно меньшее количество недиагностических сканов и тот факт, что перед проведением исследования не требуется диетическая подготовка [2].

С другой стороны, МРТ обычно противопоказана у больных с имплантированными кардиальными устройствами, а введение гадолиния противопоказано у пациентов с выраженной почечной недостаточностью.

18-фтор-2-деоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография (ФДГ-ПЭТ, FDG-PET). ФДГ-ПЭТ — наиболее полезный метод для выявления зон воспаления миокарда и оценки ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию [15], может применяться как изолированно, так и в комбинации с компьютерной томографией (ПЭТ/компьютерная томография). Известно, что 18-фтор-2-деоксиглюкоза поглощается активированными макрофагами, эпителиоидными клетками и гигантскими клетками Лангханса, присутствующими в саркоидных гранулемах [23].

По данным метаанализа 2019г, суммарная чувствительность метода в диагностике КС составила

Таблица 1

Диагностические критерии КС, предложенные Консенсусом экспертов HRS (2014)

Предложено 2 подхода к диагностике КС	
(1) Гистологический диагноз на основании биопсии миокарда	Устанавливается на при выявлении неказеозных гранулем при гистологическом исследовании ткани миокарда при отсутствии альтернативных причин (включая отрицательные результаты окраски на микроорганизмы, если применимо)
(2) Клинический диагноз на основании инвазивных и неинвазивных исследований	*Диагноз КС вероятен*, если: (a) имеется гистологическое подтверждение экстракардиального саркоидоза и (b) 1 или более из следующих признаков — положительный ответ кардиомиопатии или АВ-блокады на терапию стероидами и/или иммуносупрессантами — необъяснимое снижение ФВ ЛЖ <40% — необъяснимая устойчивая (спонтанная или индуцированная) ЖТ — АВ-блокада второй степени типа Мобитц II или третьей степени — фрагментарный захват изотопа на специализированной кардиальной FDG-PET (в характерной для КС манере) — позднее усиление с гадолинием на МРТ — позитивный захват галлия (в характерной для КС манере) (c) иные причины кардиальных проявлений резонно исключены

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая тахикардия, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса.

84%, а специфичность — 83% [23]. Наличие зон захвата ФДГ и дефектов перфузии на ПЭТ ассоциируется с более высоким риском летального исхода или ЖТ.

Комбинированное применение ФДГ-ПЭТ и МРТ при КС. Совместное использование ФДГ-ПЭТ и МРТ носит комплементарный характер и способно преодолеть недостатки каждого из методов в отдельности и существенно повысить возможности диагностики КС [15]. Так, в одном из исследований чувствительность в выявлении КС составила 0,85 для ПЭТ, 0,82 для МРТ и 0,94 для совместного ("гибридного") применения обоих методов.

Биомаркеры при КС. До настоящего времени не выявлено биомаркеров, на основании которых можно было бы надежно идентифицировать и мониторировать активность КС [15]. Такие биомаркеры, как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), лизоцим, кальций мочи, растворимые рецепторы интерлейкина-2, интерферон, неоптерин, мозговой натриуретический пептид, высокочувствительный кардиальный тропонин часто повышаются у пациентов с КС, но обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Продолжается изучение сывороточного амилоида А, различных микроРНК сыворотки, а также трансформирующего фактора роста-бета, но результаты этих исследований остаются противоречивыми [4].

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Будучи привлекательным методом с точки зрения верификации диагноза КС, ЭМБ, к сожалению, обладает низкой чувствительностью (19-30%), высоким процентом ложноотрицательных результатов и несет в себе потенциальный риск осложнений, включая аритмии, сердечные блокады, тампонады сердца. ЭМБ проводится обычно под флуороскопическим или ЭхоКГ-контролем. Для увеличения чувствительности процедуру биопсии пытаются проводить, опираясь на результаты электрофизиологического исследования (электроанатомического картирования) или МРТ или ПЭТ, что получило свое отражение в руководствах. При этом частота успешных результатов может возрасти до 50% [4, 23].

Диагностические критерии КС. Существует три важнейших руководства по диагностике КС:

- Руководство HRS (Heart Rhythm Society — Общества Сердечного Ритма (2014) [18];
- Критерии WASOG (the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Sarcoidosis Organ — Всемирной Ассоциации Саркоидоза и Других Гранулематозных Нарушений) (1999г, пересмотрены в 2014г);
- Руководство JCS (Japanese Circulation Society — руководство Японского Общества по Кровообращению 2016г) [24, 25].

Критерии HRS (2014) включают в себя **2 диагностических подхода:**

(1) гистологический диагноз, основанный на биопсии миокарда;

(2) клинический диагноз с использованием инвазивных и неинвазивных методов.

Клинический подход требует гистологического подтверждения экстракардиального саркоидоза плюс одного или двух клинических или инструментальных критериев. Согласно критериям HRS, изолированный КС может быть выставлен лишь на основании биопсии миокарда, что существенно усложняет диагноз (табл. 1).

Следует признать, что чувствительность критериев HRS в диагностике КС не очень высока. Так, в одном из ретроспективных исследований, включав-

Таблица 2

Диагностические критерии КС, предложенные Японским Обществом по Кровообращению (Japan Circulation Society, 2016)

Вовлечение сердца [при системном] саркоидозе
Клинические признаки КС оцениваются на основании больших и малых критериев. Вовлечение сердца высоковероятно при выполнении пункта 1) или 2):
1) 2 и более из 5 больших критериев — от (a) до (e)
2) 1 большой + минимум 2 из 3 малых критериев
Большие критерии:
(a) АВ-блокада высокой степени или фатальная желудочковая аритмия (например, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков)
(b) Базальное истончение межжелудочковой перегородки или патологическая анатомия стенки желудочка (аневризма желудочка, истончение средней или верхней части МЖП, региональное утолщение стенки желудочка)
(c) Сниженная ФВ ЛЖ (<50%) или региональное нарушение сократимости
(d) Патологическое накопление изотопа при 67Ga цитрат сцинтиграфии или ФДГ-ПЭТ
(e) Отсроченное (позднее) усиление на МРТ с гадолинием
Малые критерии:
(f) ЭКГ: желудочковые аритмии (неустойчивая желудочковая тахикардия, мультифокальная или частая желудочковая экстрасистолия), блокады ножек пучка Гиса, отклонение электрической оси или патологические зубцы Q
(g) Перфузионные дефекты на перфузионной сцинтиграфии миокарда
(h) Эндомиокардиальная биопсия: моноцитарная инфильтрация и умеренный или тяжелый интерстициальный фиброз миокарда
Рекомендации по диагностике вовлечения сердца при [системном] саркоидозе
1) *Гистологическая группа диагностики* (при выявлении в эндомиокардиальном биоптате или хирургическом образце из миокарда неказеозных эпителиоидных гранулем).
2) *Клиническая группа диагностики* (при отрицательном результате ЭМБ или в случаях, когда ЭМБ не проводилась).
Диагноз КС выставляется (1) в случае обнаружения неказеозных эпителиоидных гранулем экстракардиально и наличия вышеуказанных клинических признаков, свидетельствующих о высокой вероятности КС; или (2) у пациента выявляются клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности легочного или глазного саркоидоза + по меньшей мере 2 из 5 характерных инструментально-лабораторных показателей (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, повышенный уровень АПФ, повышенный уровень растворимых рецепторов ИЛ-2, патологическое накопление изотопа при 67Ga цитрат сцинтиграфии или ФДГ-ПЭТ, высокий процент лимфоцитов с соотношением CD4/CD8 >3,5 в бронхоальвеолярном лаваже) + вышеуказанные клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности КС.
Изолированный КС диагностируется
При обязательном условии
1. Отсутствия клинических признаков внесердечной локализации саркоидоза (пациент должен быть детально обследован на предмет легочного, глазного и кожного саркоидоза, а при наличии соответствующей клиники — и иных органов).
2. Сцинтиграфия с 67Ga или ФДГ-ПЭТ не обнаруживает патологического накопления изотопа в любых иных органах, помимо сердца.
3. КТ грудной клетки не выявляет патологического затемнения вдоль лимфатических путей оттока в легких и лимфаденопатии со стороны прикорневых и медиастинальных лимфоузлов (>10 мм).
1) *Гистологическая группа диагностики* — исследование эндомиокардиального биопатата или хирургического образца миокарда демонстрирует наличие неказеозных эпителиоидных гранулем.
2) *Клиническая группа диагностики* — имеется критерий (d) и по меньшей мере 3 других вышеуказанных больших критерия от (a) до (e).

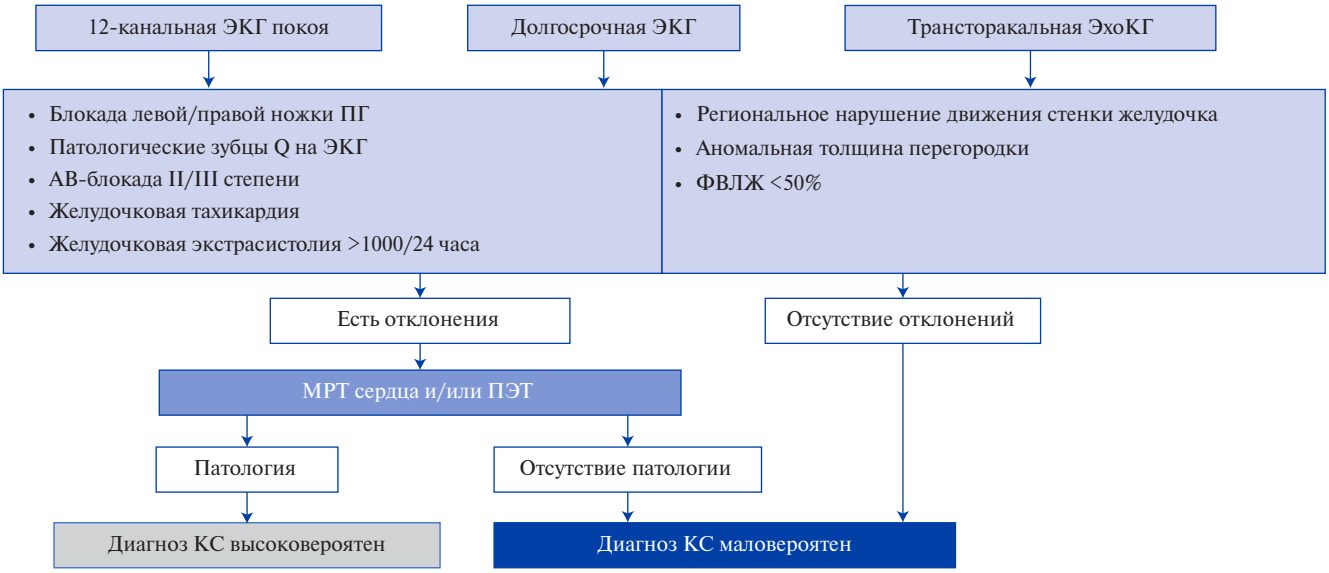
Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИЛ-2 — интерлейкин 2, КТ — компьютерная томография, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтор-деоксиглюкоза, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

ших 321 пациента с доказанным биопсией саркоидозом, применение критериев HRS выявило диагноз КС всего лишь у 30% [26]. Кроме того, критерии HRS не позволяют выставить диагноз “изолированного КС” без обнаружения характерных гистологических изменений в сердце.

Эти недостатки были учтены в обновленном японском документе 2016г, в котором эксперты внесли ряд важных изменений, в т.ч. возможность диагностики КС без позитивного результата ЭМБ или отсутствии последней [24, 25] (табл. 2).

Алгоритмы обследования больного с подозрением на КС

В первую очередь скринингу на наличие КС подлежат больные с *установленным и подтвержденным биопсией экстракардиальным саркоидозом*. Диагностика состоит в тщательном сборе “кардиального” анамнеза (наличие сердцебиений, синкопальных и пресинкопальных состояний, признаков сердечной недостаточности); физикальном обследовании; регистрации ЭКГ покоя и, при необходимости, холтеровского мониторирования или иного вида долгосрочной ЭКГ; трансторакальной ЭхоКГ. При наличии значимых изменений — рекомендуется проведение МРТ с поздним гадолиниевым усилением, а при остающихся сомнениях или необходимости принятия решений о назначении иммуносупрессивной терапии (задача — выявить признаки активного воспаления) проведение ФДГ-ПЭТ. Получены предварительные данные о способности выявлять активное воспаление в миокарде у больных с КС при помощи МРТ сердца в режиме Т2.



Skowasch D et al. Diagnostics and Treatment of Cardiac Sarcoidosis – Consensus Paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK). Pneumologie.2020 Jan;74(1):24-34.

Рис. 1. Диагностический подход к оценке КС при неясных нарушениях ритма и/или снижении функции ЛЖ (Консенсус экспертов Немецкого Респираторного Общества и Немецкого Общества Кардиологов, 2020) [27].

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, КС — кардиальный саркоидоз, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПГ — пучок Гиса, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

При этом критерии, на основании которых рекомендуется осуществление МРТ и ФДГ-ПЭТ, постоянно уточняются (например, снижение ФВ ЛЖ <50% вместо <40%, как это было указано в критериях HRS 2014г; количество желудочковых экстрасистол >1000 в сут.) и наиболее полно представлены в алгоритме Немецкого Респираторного Общества и Немецкого Общества Кардиологов (2020) [27] — рисунок 1.

С другой стороны, рядом экспертов указывается, что нет необходимости проведения МРТ или ФДГ-ПЭТ при отсутствии значимых изменений во время скринингового обследования (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ) — класс III в изложении рекомендаций HRS [18].

КС требует своего исключения и при выявлении необъяснимых нарушений ритма (особенно, желудочковых), проводимости (АВ-блокад II и III степени), сердечной недостаточности, синкопальных состояний, особенно, у лиц моложе 60 лет.

При подозрении ни изолированный КС требуется осуществление компьютерной томографии грудной клетки на предмет изменения лимфоузлов средостения и легких и возможного выбора места для получения биопсийного материала либо, при отрицательном результате, ФДГ-ПЭТ всего тела для возможного выявления экстракардиальных очагов саркоидоза. При отсутствии последних целесообразна эндомиокардиальная биопсия.

Дифференциальная диагностика КС проводится с ишемической болезнью сердца, миокардитом, в т.ч. с идиопатическим гигантоклеточным миокардитом, амилоидозом сердца, аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, поражением сердца при иных системных заболеваниях.

Лечение КС

К сожалению, большинство рекомендаций по ведению КС основывается на нерандомизированных исследованиях и мнении экспертов [15].

Лечение КС обычно предусматривает назначение иммуносупрессивной терапии, лечение сердечной недостаточности, коррекцию аритмий. Несмотря на то, что иммуносупрессивная терапия, прежде всего кортикостероиды, рассматривается в качестве основы терапии КС, до сих пор вопрос об ее оптимальной инициации, продолжительности и дозировании остается слабо изученным (по причине отсутствия рандомизированных контролируемых исследований), а имеющиеся рекомендации базируются главным образом на небольших наблюдательных исследованиях. Требуются дальнейшие исследования с адекватным дизайном [4]. В японском когортном исследовании (95 пациентов) более высокие дозы преднизолона (⩾40 мг/сут., средняя — 54 мг/сут.) не ассоциировались с лучшей выживаемостью по сравнению с меньшими дозами (⩽30 мг/сут., средняя доза — 29 мг/сут.) [16].

В качестве стероид-сберегающих средств с определённым успехом применяют метотрексат, гидроксихлорохин, азатиоприн, лефлюномид, микофенолат мофетил [16]. Комбинированная терапия кортикостероиды + другие иммуносупрессивные препараты может улучшать исходы КС. Так, в небольшом

проспективном когортном исследовании Nagai S, et al. (2014) в группе больных с КС, получавших кортикостероиды + метотрексат, ФВ ЛЖ оказалась стабильной на протяжении 5 лет, а в группе монотерапии кортикостероидами ФВ ЛЖ значимо снижалась [28]. В связи с этим, а также из желания уменьшить побочные эффекты глюкокортикоидов, многие специалисты предпочитают с самого начала добавлять к кортикостероидам стероид-сберегающие средства. Какой из применяемых в данной комбинации препаратов является лучшим, остается неизвестно, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований [16].

При рефрактерном саркоидозе прибегают к попытке (в большинстве случаев, успешной) применить ингибиторы фактора некроза опухолей-альфа (анти-ФНО), главным образом, инфликсимаб и адалимумаб [16, 29]. Однако результаты их применения у больных с СН III-IV ФК по NYHA оказались противоречивы.

В то же время необходимо учитывать, что хотя иммуносупрессивная терапия способна устранить саркоидные гранулемы в сердце, развившийся фиброз носит необратимый характер, что неизбежно поднимает вопрос о важности своевременного назначения данного вида лечения.

В целом, по мнению Ribeiro Neto ML, et al. (2019), эти данные свидетельствуют, что большинство пациентов с КС нуждаются хотя бы в пробной иммуносупрессивной терапии и у большинства она должна быть продолжительной [16].

Tan JL, et al. (2019) приводят следующую сводную таблицу по режиму дозирования различных иммуносупрессантов при КС (в качестве комментария следует указать, что циклофосфамид сам по себе обладает кардиотоксическим эффектом и поэтому вряд ли стоит прибегать к его назначению; доза гидроксихлорохина, не указанного в списке, обычно составляет 200-400 мг/сут.) [4] (табл. 3).

Таблица 3

Режим дозирования различных иммуносупрессантов при КС [4]

Название препарата	Режим введения
Преднизолон	5-40 мг (внутрь)
Метотрексат	5-20 мг 1 раз/нед. (внутрь), имеется парентеральная форма для подкожного введения
Азатиоприн	50-200 мг (внутрь)
Лефлюномид	10-20 мг (внутрь)
Микофенолат мофетил	500-1500 мг х 2 раза/сут. (внутрь)
Циклофосфамид	500-1000 мг в течение 30-60 мин 1 раз каждые 2-4 нед. (внутривенно) или 500 мг/м^2 поверхности тела каждые 4 нед. (внутривенно)
Инфликсимаб	3-5 мг/кг массы тела исходно, затем через 2 нед. и после этого каждые 4-8 нед. (внутривенно)

В дополнение к иммуносупрессивной терапии больные обычно нуждаются в антиаритимических препаратах — при суправентрикулярных тахикардиях чаще это бета-блокаторы, соталол, амиодарон, допускается применение дофетилида, блокаторов кальциевых каналов, а при желудочковых аритмиях — амиодарона, соталола, но противопоказаны препараты класса I [18]; у селективной группы больных может потребоваться имплантация постоянных водителей ритма и/или имплантация автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов. Нарушение функции желудочков лечится в соответствии с руководствами по ведению СН (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [16]. Трансплантация сердца зарезервирована для пациентов с терминальной стадией СН, рефрактерной к медикаментозной терапии [13].

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. Eur Heart J. 2017;38(35):2663-70. doi:10.1093/eurheartj/ehw328.
2. Bravo PE, Singh A, Di Carli MF, et al. Advanced cardiovascular imaging for the evaluation of cardiac sarcoidosis. J Nucl Cardiol. 2019;26(1):188-99. doi:10.1007/s12350-018-01488-9.
3. Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, et al. Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. J Nucl Med. 2019;60(7):892-8. doi:10.2967/jnumed.119.228130.
4. Tan JL, Fong HK, Birati EY, et al. Cardiac Sarcoidosis. Am J Cardiol. 2019;123(3):513-22. doi:10.1016/j.amjcard.2018.10.02.
5. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. Circulation. 2015;131(7):624-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011522.
6. Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. J Nucl Cardiol. 2018;25(4):1136-46. doi:10.1007/s12350-016-0658-1.
7. Birnie DH. Cardiac Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(5):626-640. doi:10.1055/s-0040-1712535.
8. Juneau D, Nery P, Russo J, et al. How common is isolated cardiac sarcoidosis? Extra-cardiac and cardiac findings on clinical examination and whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Int J Cardiol. 2018;253:189-93. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.204.
9. Giudicatti L, Marangou J, Nolan D, et al. The Utility of Whole Body ^{18}F-FDG PET-CT in Diagnosing Isolated Cardiac Sarcoidosis: The Western Australian Cardiac Sarcoid Study. Heart Lung Circ. 2020;29(1):e1-e6. doi:10.1016/j.hlc.2019.07.007.
10. Okasha O, Kazmirczak F, Chen KA, et al. Myocardial Involvement in Patients With Histologically Diagnosed Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Gross Pathological Images From Autopsy or Cardiac Transplantation Cases. J Am Heart Assoc. 2019;8(10):e011253. doi:10.1161/JAHA.118.011253.
11. Ho JSY, Chilvers ER, Thillai M. Cardiac sarcoidosis — an expert review for the chest physician. Expert Rev Respir Med. 2019;13(6):507-20. doi:10.1080/17476348.2018.1511431.
12. Duong H, Bonham CA. Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Clin Pulm Med. 2018;25(2):52-60. doi:10.1097/CPM.0000000000000252.
13. Serei VD, Fyfe B. The Many Faces of Cardiac Sarcoidosis. Am J Clin Pathol. 2020;153(3):294-302. doi:10.1093/ajcp/aqz169.
14. Mahmoud AR, Dahy A, Dibas M, et al. Association Between Sarcoidosis and Cardiovascular Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Heart Lung. 2020;49(5):512-517. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.03.013.
15. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, et al. Cardiac Sarcoidosis. Curr Cardiol Rep. 2019;21(12):152. doi:10.1007/s11886-019-1238-1.

16. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, et al. Update in Cardiac Sarcoidosis. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(11):1341-50. doi:10.1513/AnnalsATS.201902-119CME.
17. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of ^{18}F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. J Nucl Cardiol. 2017;24(5):1741-58. doi:10.1007/s12350-017-0978-9.
18. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm. 2014;11(7):1305-23. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
19. Di Stefano C, Bruno G, Calle MCA, et al. Diagnostic and predictive value of speckle tracking echocardiography in cardiac sarcoidosis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):21. doi:10.1186/s12872-019-01323-0.
20. Bayat F, Fahimi A, Tavana S, et al. Subclinical involvement of the heart and its associated factors in patients with sarcoidosis with normal systolic function using 2D speckle tracking. Echocardiography. 2020;37(1):41-6. doi:10.1111/echo.14572.
21. Kusunose K, Fujiwara M, Yamada H, et al. Deterioration of biventricular strain is an early marker of cardiac involvement in confirmed sarcoidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;21(7):796-804. doi:10.1093/ehjci/jez235.
22. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, et al. Presence of late gadolinium enhancement by cardiac magnetic resonance among patients with suspected cardiac sarcoidosis is associated with adverse cardiovascular prognosis: A systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(9):e005001. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005001.
23. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. J Nucl Cardiol. 2019. doi:10.1007/s12350-018-01582-y.
24. Terasaki F, Azuma A, Toshihisa Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Digest Version. Circ J. 2019;83(11):2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
25. Kawai H, Sarai M, Kato Y, et al. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis based on new guidelines. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2662-2671. doi:10.1002/ehf2.12853.
26. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(12):1437-47. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.019.
27. Skowasch D, Gaertner F, Marx N, et al. Diagnostics and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Consensus Paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK). Pneumologie. 2020;74(1):24-34. doi:10.1055/a-1031-4588.
28. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with Methotrexate and Low-dose Corticosteroids in Sarcoidosis Patients with Cardiac Lesions. Intern Med. 2014;53(5):427-33. doi:10.2169/internalmedicine.53.0794.
29. Baker MC, Sheth K, Witteles R, et al. TNF-alpha inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(3):546-52. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.11.004.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ).

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В.*, Бощенко А. А., Руда М. М.

Члены Рабочей группы: Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Аронов Д. М., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Болдуева С. А., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Габинский Я. Л., Галявич А. С., Глезер М. Г., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Гринштейн Ю. И., Давидович И. М., Ежов М. В., Карпов Р. С., Кореннова О. Ю., Космачева Е. Д., Кошельская О. А., Кухарчук В. В., Лопатин Ю. М., Миронов В. М., Марцевич С. Ю., Миролюбова О. А., Михин В. П., Недошивин А. О., Олейников В. Э., Панов А. В., Панченко Е. П., Перепеч Н. Б., Петрова М. М., Поздняков Ю. М., Протасов К. В., Савенков М. П., Самко А. Н., Скибицкий В. В., Соболева Г. Н., Шалаев С. В., Шапошник И. И., Шевченко А. О., Шевченко О. П., Ширяев А. А., Шляхто Е. В., Чумакова Г. А., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, оптимальная медикаментозная терапия, реваскуляризация миокарда, прогноз, качество жизни, рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): V_kash@mail.ru

Для цитирования: Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: Russian National Society of Atherosclerosis, Atherothrombosis National Society, the Russian Association of Cardiovascular Surgeons.

Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Working Group: Barbarash O. L., Karpov Yu. A., Kashtalap V. V.*, Boschenko A. A., Ruda M. M.

Members of the Working Group: Akchurin R. S., Alekyan B. G., Aronov D. M., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Boldueva S. A., Bubnova M. G., Vasyuk Yu. A., Gabinsky Ya. L., Galyavich A. S., Glezer M. G., Golubev E. P., Golukhova E. Z., Grinshtein Yu. I., Davidovich I. M., Ezhov M. V., Karpov R. S., Korennova O. Yu., Kosmacheva E. D., Koshelskaya O. A., Kukharchuk V. V., Lopatin Yu. M., Mironov V. M., Martsevich S. Yu., Mirolyubova O. A., Mikhin V. P., Nedoshivin A. O., Oleinikov V. E., Panov A. V., Panchenko E. P., Perepech N. B., Petrova M. M., Pozdnyakov Yu. M., Protasov K. V., Savenkov M. P., Samko A. N., Skibitsky V. V., Soboleva G. N., Shalaev S. V., Shaposhnik I. I., Shevchenko A. O., Shevchenko O. P., Shiryaev A. A., Shlyakhto E. V., Chumakova G. A., Yakushin S. S.

Working Group members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Key words: coronary artery disease, stable angina, optimal medical therapy, myocardial revascularization, prognosis, quality of life, guidelines.

*Corresponding author: V_kash@mail.ru

For citation: 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений ... 203
Термины и определения ... 204
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ... 205
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 205
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 205
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 206
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней (МКБ) и проблем, связанных со здоровьем ... 206
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 206
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 207
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ... 207
2.1. Жалобы и анамнез ... 207
2.2. Физикальное обследование ... 209
2.3. Лабораторные диагностические исследования ... 209
2.4. Инструментальные диагностические исследования ... 210
2.4.1. Неинвазивные методы исследования при стабильной ИБС ... 210
2.4.2. Инвазивные методы обследования при стабильной ИБС ... 217
2.5. Иные диагностические исследования ... 219
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ... 220
3.1. Консервативное лечение ... 220
3.1.1. Модификация ФР ... 220
3.1.2. Медикаментозное лечение стабильной ИБС ... 221
3.1.2.1. Лечение, направленное на устранение симптомов заболевания ... 221
3.1.2.2. Лечение, направленное на профилактику ССО ... 223
3.1.3. Медикаментозное лечение особых форм стабильной ИБС ... 227
3.2. Хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда) ... 228
3.2.1. Реваскуляризация у пациентов со стабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда ... 228
3.2.2. Реваскуляризация миокарда у больных с вазоспастической стенокардией ... 229
3.2.3. Выбор метода реваскуляризации миокарда ... 229
3.2.4. Выбор типа стена при ЧКВ ... 229
3.2.5. Выбор сосудистого доступа ... 229
3.2.6. Тактика операций КШ ... 230
3.3. Лечение рефрактерной стенокардии ... 230
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации ... 230
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ... 231
6. Организация оказания медицинской помощи ... 233
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) Представлена в Приложениях А-Г ... 234
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций ... 240
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ... 240
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата ... 242
Приложениие Б1. Справочная информация ... 242
Приложение Б. Алгоритм действий врача. ... 247
Приложение В. Информация для пациента ... 248
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ... 250

Список сокращений и условных обозначений

АВК — антагонисты витамина К
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АСК — ацетилсалициловая кислота**
АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация
БКК — блокаторы “медленных” кальциевых каналов
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ДГП-БКК — дигидропиридиновые блокаторы “медленных” кальциевых каналов
ЕОК — Европейское общество кардиологов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
КА — коронарная артерия
КАГ — коронароангиография
КИМ — комплекс интима-медиа
КТ — компьютерная томография
КШ — коронарное шунтирование
ЛВП — липопротеиды высокой плотности
ЛЖ — левый желудочек
ЛКА — левая коронарная артерия
ЛНП — липопротеиды низкой плотности
МКБ 10 — Международная классификация болезней X пересмотра
МНО — международное нормализованное отношение
МРК — моментальный резерв кровотока
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — стент для коронарных артерий металлический непокрытый*** (голометаллический стент)
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза
НОАТ — Национальное общество по атеротромбозу
не-ДГП-БКК — недигидропиридиновые блокаторы “медленных” кальциевых каналов
НЛС — нарушение локальной сократимости
ОКС — острый коронарный синдром
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная с функциональными пробами
ОХС — общий холестерин
ПНА — передняя нисходящая артерия
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты (в соответствии с АТХ-классификацией антикоагулянты прямые (гепарин и его производные))
ПТВ — предтестовая вероятность
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РКО — Российское кардиологическое общество
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ — Российская Федерация
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛП — стент для коронарных артерий, выделяющий лекарственное средство***
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТАТ — тройная антитромботическая терапия
ТФН — толерантность к физической нагрузке
ТЭО — тромбоэмболические осложнения
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ФРК — фракционный резерв кровотока
ХБП — хроническая болезнь почек
ХКС — хронический коронарный синдром
ХС — холестерин
ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
β-АБ — бета-адреноблокаторы
MLA — минимальная площадь просвета
TTR — target therapeutic range

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Термины и определения

Стент для коронарных артерий (КА) металлический непокрытый* (МС) (голометаллический стент)** — стент, представляющий собой металлический каркас из биологически инертного материала.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [4].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [2].

Острый инфаркт миокарда (ИМ) — острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии, подтвержденное характерной динамикой уровня биомаркеров в крови.

Острый коронарный синдром (ОКС) — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию.

Операция коронарного шунтирования (КШ) — наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза в КА. В зависимости от методики включает аортокоронарное, маммарокоронарное и другие виды шунтирования.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [6].

Стент для КА, выделяющий лекарственное средство* (СЛП)** — стент, из структур которого выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее замедлению повторного стенозирования.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [7].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [7].

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — восстановление кровотока в стенозированном участке КА с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает чрескожную баллонную ангиопластику, коронарное стентирование и другие, менее распространенные методики. Как правило, если не указано иное, под ЧКВ подразумевают коронарное стентирование.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по КА [8-11]. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения — атеросклероз КА. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие "ИБС" включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния.

Комментарии. *В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019г пересмотра по лечению стабильных форм ИБС [12] введено понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) и определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС:*

1) пациенты с подозрением на ИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;

2) пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью (СН) или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ИБС;

3) бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией;

4) бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;

5) пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;

6) бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС.

Все эти сценарии классифицируются как ХКС, но связаны с различными рисками будущих сердечно-сосудистых событий (например, смерть или ИМ), и риск этот может измениться с течением времени — возрасти вследствие недостаточного контроля факторов риска (ФР), неоптимальных изменений в образе жизни и/или неадекватной медикаментозной терапии, или в результате неудачной реваскуляризации. Риск может уменьшиться при условии применения грамотной вторичной профилактики и успешной реваскуляризации. Таким образом, ХКС являются различными эволюционными фазами ИБС, за исключением тех ситуаций, когда клиническую картину определяет острый тромбоз КА, т.е. ОКС.

В настоящих рекомендациях сохранена прежняя терминология, принятая в Российской федерации (РФ).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В большинстве случаев (~95%) основными причинами развития ИБС являются анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микрососудистая дисфункция [8, 9]. ИБС — заболевание, развитие которого определяется наличием и дальнейшим ростом обструктивной или необструктивной атеросклеротической бляшки (АСБ). К редким причинам ИБС (<5% случаев) относятся врожденные аномалии отхождения КА, синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты, коронарные васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани, болезнь Кавасаки и синдром Гурлер, инфекционный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование КА в пересаженном сердце, сифилитический мезаортит и ряд других состояний [8-10]. В данных рекомендациях редкие формы ИБС не рассматриваются.

Существует целый ряд модифицируемых и немодифицируемых ФР развития ИБС.

Главные модифицируемые ФР ИБС:

— дислипопротеидемия;
— артериальная гипертония (АГ);
— сахарный диабет;
— курение;
— низкая физическая активность;
— ожирение;
— стресс, тревога.

Немодифицируемые ФР ИБС:

— мужской пол;
— возраст;
— отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (подтвержденный диагноз ИМ или ишемического инсульта у родственников первой линии, у женщин — до 65 лет, у мужчин — до 55 лет).

Социальные ФР, предрасполагающие к массовому распространению ИБС в развивающихся странах:

— урбанизация;
— индустриализация;
— несбалансированное питание;
— низкий уровень развития экономики страны.

Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки с кровотоком по КА. Главные механизмы возникновения ишемии: снижение коронарного резерва (способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда), а также первичное уменьшение коронарного кровотока вследствие атеросклеротического стеноза.

Потребность миокарда в кислороде определяют три основных фактора: напряжение стенок левого желудочка (ЛЖ); частота сердечных сокращений (ЧСС); сократимость миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода.

Величина коронарного кровотока зависит от трех основных факторов: сопротивления КА, ЧСС, перфузионного давления (разность между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в ЛЖ) [8-10, 13].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В России, как и во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности. По данным Росстата, с 2010г наблюдается планомерное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, и в 2017г она составила 862895 человек или 587,6 на 100000 населения vs 1151917 человек или 806,4 на 100000 населения в 2010г. Тем не менее, ССЗ по-прежнему остаются главной причиной смерти россиян — почти половина (47%) всех случаев смерти. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ИБС. Ежегодная смертность от ИБС среди населения России — 27%. Немаловажно, что 42% от всех умерших в результате ИБС умирают в трудоспособном возрасте. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания [10]. При этом только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных с ИБС ИМ является первым проявлением (манифестацией) заболевания [9, 10]. Это обусловлено тем, что с одной стороны, выявление ИБС представляет собой ряд отработанных дигностических мероприятий, алгоритм которых достаточно хорошо известен, с другой — затруднено при атипичной клинике стенокардии, безболевой ишемии миокарда, редких формах ИБС, ИБС у старшей возрастной группы с различными сопутствующими заболеваниями и прочее.

Распространенность стенокардии как самой часто встречающейся формы ИБС в популяции увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5-7% среди женщин в возрасте 45-64 лет до 10-12% среди женщин в возрасте 65-85 лет, и с 4-7% среди мужчин в возрасте 45-64 лет до 12-14% среди мужчин в возрасте 45-64 лет.

По данным различных регистров, среди всех больных с ИБС ежегодная общая смертность составляет 1,2-2,4%, от фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ежегодно погибают 0,6-1,4% больных, нефатальные ИМ случаются с частотой 0,6-2,7% в год [9-11, 13]. Однако в субпопуляциях с различными дополнительными ФР эти значения могут существенно различаться.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней (МКБ) и проблем, связанных со здоровьем

Стенокардия (грудная жаба) (I20) [14]:

I20.1 — Стенокардия с документально подтвержденным спазмом;

I20.8 — Другие формы стенокардии;

I20.9 — Стенокардия неуточненная.

Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25):

I25.0 — Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная;

I25.1 — Атеросклеротическая болезнь сердца;

I25.2 — Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда;

I25.3 — Аневризма сердца;

I25.4 — Аневризма коронарной артерии;

I25.5 — Ишемическая кардиомиопатия;

I25.6 — Бессимптомная ишемия миокарда;

I25.8 — Другие формы хронической ишемической болезни сердца;

I25.9 — Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На практике удобнее пользоваться клинической классификацией стабильной ИБС:

1. Стенокардия:

1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по канадской классификации (см. таблицу ПБ1-1, Приложение Б1)).

1.2. Стенокардия вазоспастическая.

1.3. Стенокардия микрососудистая.

2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа (в соответствии с универсальным определением ИМ, подготовленным объединенной рабочей группой ЕОК, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации [15]).

3. Безболевая ишемия миокарда [16].

4. Ишемическая кардиомиопатия.

Комментарии по особенностям статистического кодирования ИБС:

В связи с тем, что для микрососудистой и стабильной стенокардии в МКБ-10 не выделено собственных кодов, они объединены в код I20.8.

В разработке статистики смертности коды I20 не используются, т.е. ни одна форма стенокардии не может рассматриваться как первоначальная причина смерти и не может быть зарегистрирована в рубрике "основное заболевание" посмертного клинического и патологоанатомического диагнозов.

Рубрика I25.0 — Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная: код соответствует

неточно сформулированному диагнозу, применять на практике не следует.

Рубрика I25.1 — Атеросклеротическая болезнь сердца: атеросклероз КА (как причина оказания медицинской помощи, связанной с плановым вмешательством на КА), должен быть инструментально подтвержден); нарушения ритма сердца как нозологическая форма из группы ИБС (при обязательном подтверждении атеросклероза КА выносятся как основное заболевание, если нет других нозологий из группы ИБС. В случае наличия других нозологий из группы ИБС, например, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма сердца целесообразно рассматривать как их осложнение).

Рубрика I25.2 — перенесенный в прошлом ИМ (следует отличать от постинфарктного кардиосклероза — I25.8), предусмотрена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) только для случаев ИМ, выявленного случайно, ретроспективно и не имеющего на момент выявления и наблюдения пациента никаких клинических проявлений. Привести к летальному исходу эта клиническая ситуация не может и, более того, МКБ-10 накладывает прямой запрет на использование рубрики I25.2 в разработке статистики смертности.

Рубрика I25.3 — Аневризма сердца: хроническая аневризма сердца является не самостоятельной нозологической формой ИБС, а проявлением постинфарктного кардиосклероза, поэтому формулировку клинического диагноза следует начать с термина "постинфарктный кардиосклероз", но саму хроническую аневризму сердца указать в диагнозе следует, так как ее наличие определяет выбор корректного шифра.

Рубрика I25.4 — Аневризма КА: если указанные в этой рубрике патологические состояния являются осложнением медицинских процедур, они не могут рассматриваться как основное заболевание/ первоначальная причина смерти, а выносятся как осложнение проведенного вмешательства. Если они не связаны с оказанием медицинской помощи, то ограничений для их регистрации как основного заболевания (в т.ч. в случае летального исхода — первоначальной причины смерти) нет.

Рубрика I25.5 — Ишемическая кардиомиопатия сохранена в МКБ-10 (версия 2016 г.). Более того, в проекте МКБ-11 также эта рубрика присутствует. Также МКБ-10 не накладывает никаких ограничений на использование ишемической кардиомиопатии в статистике смертности.

Рубрика I25.6 — Бессимптомная ишемия миокарда не может рассматриваться в качестве первоначальной причины смерти (основного заболевания в посмертном клиническом и патологоанатомическом диагнозах). В случае летального исхода выбор первоначальной причины смерти определяется клинической картиной, предшествующей смерти.

Рубрика I25.8 — Другие формы хронической ИБС: в отличие от перенесенного ИМ I25.2 (см. Рубрика I25.2) МКБ-10 определяет постинфарктный кардиосклероз для шифрования (I25.8) как причину смертельного исхода; атеросклероз коронарного шунта, КА трансплантированного сердца и стентированных ранее КА в случае, если данные патологические состояния явились поводом для плановой высокотехнологичной медицинской помощи. Данные состояния целесообразно рассматривать как первоначальную причину смерти (основное заболевание — в посмертном клиническом/ патологоанатомическом диагнозе), если инвазивное/ хирургическое вмешательство по поводу данной патологии привело к развитию летальных осложнений.

Рубрики I20.9 — Стенокардия неуточненная и I25.9 — Хроническая ИБС неуточненная: коды соответствует неточно сформулированному диагнозу, применять на практике не следует.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Стабильная ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы, которые могут прерываться развитием ОКС.

Постепенное прогрессирование атеросклероза КА и СН приводит к снижению функциональной активности больных, а иногда — к острым ССО, в том числе фатальным [8, 9, 13].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ИБС устанавливается на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (сердечно-сосудистые ФР), выявления с помощью диагностических методов обследования скрытой коронарной недостаточности (ишемии). После установления диагноза для выявления стенозирующего коронарного атеросклероза и определения показаний к хирургическому лечению необходимо проведение коронарографии (КАГ). При опросе пациента о жалобах (клиника стенокардии) и других клинических проявлениях ИБС врачом могут быть использован опросник Роуза (Приложение Г) для выставления предварительного диагноза ИБС.

2.1. Жалобы и анамнез

На этапе диагностики проводится анализ жалоб и сбор анамнеза у всех пациентов с подозрением на ИБС. *Самой частой жалобой при стенокардии напряжения, как наиболее распространенной форме стабильной ИБС, является боль в груди.*

С целью выявления клиники стенокардии медицинский работник (врач) расспрашивает пациента с подозрением на ИБС о существовании болевого

синдрома в грудной клетке, характере, частоте возникновения и обстоятельствах возникновения и исчезновения.

Признаки типичной (несомненной) стенокардии напряжения:

1) боль (или дискомфорт) в области грудины, возможно, с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, реже — в эпигастральную область, длительностью от 2 до 5 (менее 20) мин. Эквивалентами боли бывают: одышка, ощущение "тяжести", "жжения";

2) вышеописанная боль возникает во время физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса;

3) вышеописанная боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки или через 1-3 минуты после приема нитроглицерина.

Для подтверждения диагноза типичной (несомненной) стенокардии необходимо наличие у пациента всех трех вышеперечисленных признаков одновременно. Эквивалентом физической нагрузки может быть кризовое повышение артериального давления (АД) с увеличением нагрузки на миокард, а также обильный прием пищи.

Диагноз атипичной стенокардии ставится, если у пациента присутствуют любые два из трех вышеперечисленных признаков типичной стенокардии.

Признаки неангинозных (нестенокардитических) болей в грудной клетке:

1) боли локализуются попеременно справа и слева от грудины;

2) боли носят локальный, "точечный" характер;

3) боли продолжаются более 30 минут после возникновения (до нескольких часов или суток), могут быть постоянными, "простреливающими" или "внезапно прокалывающими";

4) боли не связаны с ходьбой или иной физической нагрузкой, однако зависят от положения тела: возникают при наклонах и поворотах корпуса, в положении лежа (за исключением стенокардии "decubitus" — истинной стенокардии, возникающей в лежачем положении в результате увеличения венозного возврата и увеличения преднагрузки на сердце с увеличением потребности миокарда в кислороде), при длительном нахождении тела в неудобном положении, при глубоком дыхании на высоте вдоха;

5) боли не купируются приемом нитроглицерина;

6) боли усиливаются при пальпации грудины и/или грудной клетки по ходу межреберных промежутков.

Особенностью болевого синдрома в грудной клетке при вазоспастической стенокардии является то, что болевой приступ, как правило, очень сильный, локализуется в "типичном" месте — в области грудины. Нередко такие приступы случаются ночью и рано утром, а также при воздействии холода на открытые участки тела.

Особенностью болевого синдрома в грудной клетке при микрососудистой стенокардии является то, что ангинозная боль, по качественным признакам и локализации соответствует стенокардии, но возникает через некоторое время после физической нагрузки, а также при эмоциональном напряжении, может возникать в покое и плохо купируется органическими нитратами. Наличие болевого синдрома в грудной клетке должно, прежде всего, настораживать в отношении приступов стенокардии, затем следует искать другие заболевания, которые могут давать сходную симптоматику. Необходимо учитывать, что боль любого генеза (невралгии, гастралгии, боли при холецистите и др.) может провоцировать и усиливать имеющуюся стенокардию.

При выявлении во время расспроса синдрома стенокардии напряжения для оценки его выраженности рекомендуется определить функциональный класс (ФК) (в соответствии с канадской классификацией стенокардии), в зависимости от переносимой физической нагрузки [13] (Сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда).

Различают 4 ФК стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества [13] (см. таблицу ПБ1-1, Приложение Б1).

У всех пациентов с подозрением на ИБС:

Во время сбора анамнеза с целью выявления ФР у пациента с подозрением на ИБС уточняется о курении в настоящее время или в прошлом.

Во время сбора анамнеза с целью выявления ФР у пациента с подозрением на ИБС уточняется о случаях ССЗ у ближайших родственников пациента (отец, мать, родные братья и сестры).

Во время сбора анамнеза с целью выявления ФР у пациента с подозрением на ИБС уточняется о случаях смерти от ССЗ ближайших родственников (отец, мать, родные братья и сестры).

Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на ИБС уточняется о предыдущих случаях обращения за медицинской помощью и о результатах таких обращений.

Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на ИБС уточняется наличие ранее зарегистрированных электрокардиограмм, результатов других инструментальных исследований и заключений по этим исследованиям с целью оценки изменений различных показателей в динамике.

Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на ИБС уточняется об известных ему сопутствующих заболеваниях с целью оценки дополнительных рисков.

Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на ИБС уточняется обо всех принимаемых в настоящее время лекарственных препаратах с целью коррекции терапии.

Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на ИБС уточняется обо всех препаратах, прием которых ранее был прекращен из-за непереносимости или неэффективности для снижения риска аллер-

гических и анафилактических реакций, а также оптимального выбора медикаментозных препаратов.

2.2. Физикальное обследование

На этапе диагностики всем пациентам с ИБС или подозрением на нее с целью выявления ряда ФР, а также сопутствующих заболеваний проводится физикальное обследование.

Во время физикального обследования всем пациентам с ИБС или подозрением на нее проводится общий осмотр, исследование кожных покровов лица, туловища и конечностей пациента с целью выявления патогномоничных признаков различных заболеваний.

Обычно физикальное обследование при неосложненной стабильной ИБС имеет малую специфичность. Иногда при физикальном обследовании можно выявить некоторые ФР: избыточную массу тела, сахарный диабет (СД) (расчесы, сухость и дряблость кожи, снижение кожной чувствительности). Очень важны признаки атеросклероза клапанов сердца, аорты, магистральных и периферических артерий: шум над проекциями сердца, брюшной аорты, сонных, почечных и бедренных артерий, наличие клиники перемежающейся хромоты, похолодание стоп, ослабление пульсации артерий и атрофия мышц нижних конечностей. Существенный ФР ИБС, выявляемый при физикальном обследовании, — повышение АД. Кроме того, следует обращать внимание на внешние симптомы анемии. У больных с семейными формами гиперхолестеринемии при осмотре можно выявить ксантомы на кистях, локтях, ягодицах, коленях и сухожилиях, а также ксантелазмы на веках. Физикальное обследование может оказаться более информативным, если присутствуют симптомы осложнений ИБС, в первую очередь — СН: одышка, застойные хрипы в легких, кардиомегалия, аритмия, набухание шейных вен, гепатомегалия, отеки ног и прочие. Выявление симптомов СН при физикальном обследовании больного с ИБС обычно заставляет предполагать постинфарктный кардиосклероз и очень высокий риск осложнений, следовательно, диктует необходимость в безотлагательном комплексном лечении, в том числе, возможно, хирургическом.

Во время физикального обследования всем пациентам с ИБС или подозрением на нее измеряют окружность талии (см), рост (м) и вес (кг), определяют индекс массы тела (ИМТ) пациента для оценки рисков и прогноза.

ИМТ рассчитывается по формуле Кеттле: “вес (кг)/рост $(м)^2$”. Нормальный ИМТ — от 18,5 до 24,9 $кг/м^2$.

Во время физикального обследования всем пациентам с ИБС или подозрением на нее проводятся: перкуссия и аускультация сердца и легких, пальпация пульса на лучевых артериях и артериях тыльной поверхности стоп, измерение АД по Короткову в положении пациента лежа, сидя и стоя, подсчет ЧСС и частоты пульса, аускультация точек проекций сонных артерий, брюшной аорты, подвздошных артерий, пальпация живота, парастернальных точек и межреберных промежутков с целью выявления ряда признаков, как основного, так и сопутствующих заболеваний.

Оценка предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС

• Оценка ПТВ рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу для определения вероятности наличия ИБС [17].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *После оценки симптомов на первом визите врач определяет расчетную ПТВ ИБС (таблица ПБ1-2, Приложение Б1). ПТВ — это простой показатель вероятности наличия ИБС у пациента, который базируется на оценке характера боли в грудной клетке, возраста и пола [17]. Модель расчета ПТВ была получена в крупных популяционных исследованиях. В предшествующей версии рекомендаций ПТВ ИБС основывалась на данных Genders TS, et al. [18]. Однако в ряде крупных исследований последних лет было показано [19, 20], что такой подход приводит к существенному завышению риска ИБС и сопровождается назначением необоснованных дополнительных специфических диагностических исследований более чем у 50% пациентов [19, 20]. Поэтому таблица ПТВ была модифицирована.*

ПТВ ИБС считается очень низкой при значении <5% (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ <1% в год). В этом случае диагноз ИБС может быть исключен после первичного обследования, не обнаруживавшего факторов, повышающих ПТВ. ПТВ ИБС >15% является умеренной и требует проведения не только первичного обследования, но и дополнительных специфических методов диагностики ИБС. ПТВ ИБС 5-15% в целом обеспечивает хороший прогноз (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ <1% в год), но при наличии дополнительных клинических факторов, повышающих вероятность ИБС, или явных симптомов, после проведения первичного обследования может потребовать выполнения дополнительного специфического обследования.

Первичное обследование не является специфичным при диагностике стабильной ИБС, но позволяет выявить факторы, повышающие ПТВ ИБС, и в ряде случаев обнаружить достаточно характерные для ИБС признаки, например, рубцовые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) или нарушения локальной сократимости при эхокардиографии (ЭхоКГ).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Лишь немногие лабораторные исследования обладают самостоятельной прогностической ценностью при стабильной ИБС. Самым важным параметром

является липидный спектр крови. Остальные лабораторные исследования крови и мочи позволяют выявить сопутствующие заболевания и синдромы (СН, СД, дисфункцию щитовидной железы, анемию, эритремию, тромбоцитоз, тромбоцитопению, хроническую печеночную или почечную недостаточность и т.д.), которые ухудшают прогноз ИБС и требуют учета при подборе лекарственной терапии и при возможном направлении больного на оперативное лечение.

• Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее при первичном обращении рекомендуется проводить общий (клинический) анализ крови, развернутый с измерением уровня гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов для исключения возможных сопутствующих заболеваний, а также вторичного характера возникновения стенокардии [8-12].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее при наличии клинических оснований скрининг для выявления СД рекомендуется начинать с исследования уровня гликированного гемоглобина в крови, исследование уровня глюкозы в крови натощак. Если результаты неубедительны — дополнительно рекомендуется провести пероральный тест толерантности к глюкозе [8-12].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее для определения возможности назначения некоторых лекарственных средств, а также коррекции их доз рекомендуется провести исследование уровня креатинина в крови и оценить состояние функции почек по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренсу креатинина (таблица ПБ1-3, Приложение Б1) [21].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее рекомендуется провести анализ крови для оценки нарушений липидного обмена, биохимический, включая исследование уровня общего холестерина (ОХС) крови, уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов [22], с целью выявления ФР и, при необходимости, коррекции терапии.

ЕОК IC (УУР С, УДД 1)

Комментарии. *Дислипопротеидемия — нарушение соотношения основных классов липидов в плазме — ведущий ФР атеросклероза. Проатерогенными считаются ЛНП и очень низкой плотности, тогда как липопротеиды высокой плотности (ЛВП) являются антиатерогенным фактором. При очень высоком содержании ХС ЛНП в крови ИБС развивается даже у молодых людей. Низкий уровень ХС ЛВП — неблагоприятный прогностический фактор. Высокий уровень триглицеридов считают значимым предиктором ССО [23-25].*

• При наличии клинических проявлений патологии щитовидной железы, пациентам с ИБС рекомендуется проводить оценку функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона в крови, исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, исследование уровня общего трийодтиронина (Т3) в крови) для выявления заболеваний щитовидной железы, поскольку они могут влиять на состояние сердечно-сосудистой системы [21].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИБС и подозрением на СН рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового в крови для исключения наличия СН и оценки прогноза [21].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• При клинической нестабильности состояния или при подозрении на ОКС для исключения некроза миокарда пациентам с ИБС рекомендуется повторное исследование уровня тропонинов I, T в крови высоко- или сверхвысокочувствительным методом [21].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• У пациентов, жалующихся на симптомы миопатии (мышечные боли) на фоне приема статинов, рекомендуется определение активности креатинкиназы в крови для исключения негативных побочных эффектов статинов и, при необходимости, коррекции терапии [24].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• При повторных исследованиях у всех пациентов с диагнозом стабильной ИБС рекомендуется проводить ежегодный контроль общего (клинического) анализа крови развернутого, анализа крови биохимического общетерапевтического, анализа крови по оценке нарушений липидного обмена биохимического, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня глюкозы в крови натощак с целью своевременной коррекции терапии при необходимости [21].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется определение клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта на основании исследования уровня креатинина в крови у всех пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) с учетом необходимости назначения антикоагулянтов [21].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Неинвазивные методы исследования при стабильной ИБС

ЭКГ-исследование

• Регистрация 12-канальной ЭКГ в покое и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных рекомендована всем пациентам

с подозрением на ИБС для выявления признаков ишемии в покое (в том числе, безболевой ишемии миокарда), а также возможного наличия зубца Q, сопутствующих нарушений ритма и проводимости сердца [21, 26, 27].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *При неосложненной стабильной ИБС специфические ЭКГ-признаки ишемии миокарда вне нагрузки обычно отсутствуют. Единственным достаточно специфичным признаком ИБС на ЭКГ покоя является зубец Q после перенесенного острого ИМ. Изолированные изменения зубца Т малоспецифичные и требуют сопоставления с клиникой заболевания и данными других исследований.*

• Регистрация 12-канальной ЭКГ во время или сразу после приступа боли в грудной клетке с расшифровкой, описанием и интерпретацией ЭКГ-данных для выявления признаков ишемии рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС [21, 26].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Регистрация ЭКГ во время болевого приступа в грудной клетке имеет большее значение, чем ЭКГ покоя. Если во время боли изменения на ЭКГ отсутствуют, вероятность ИБС у таких больных снижается, хотя заболевание не исключается полностью. Появление изменений ЭКГ во время болевого приступа или сразу после него существенно повышает вероятность ИБС. Специфическими признаками ишемии является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 0,1 мВ продолжительностью не менее 0,06-0,08 с от точки J в одном и более ЭКГ-отведении. Специфическими признаками вазоспазма служит транзиторный подъем сегмента ST не менее 0,1 мВ в двух и более отведениях. Ишемические изменения ЭКГ сразу в нескольких отведениях являются неблагоприятным прогностическим признаком. Чувствительность метода снижается у больных с исходно измененной ЭКГ вследствие рубцовых изменений, внутрижелудочковых блокад, гипертрофии ЛЖ. Изменения сегмента ST не должны расцениваться как признак ишемии у пациентов с пароксизмом суправентрикулярной тахикардии.*

ЭхоКГ-исследование

• Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя с использованием допплеровских режимов рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС для: 1) исключения других причин боли в грудной клетке; 2) выявления нарушений локальной сократимости (НЛС) ЛЖ; 3) измерения фракции выброса (ФВ) ЛЖ; 4) оценки диастолической функции ЛЖ; 5) выявления патологии клапанного аппарата сердца [21, 28-30].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *ЭхоКГ-исследование в покое предоставляет важную информацию об анатомии и функции сердца. Основная цель ЭхоКГ в покое — это оценка систолической и диастолической функции ЛЖ, обнаружение НЛС, а также исключение других причин боли в грудной клетке, в частности, клапанного поражения, перикардита, миокардита, аневризмы восходящей аорты, гипертрофической кардиомиопатии и других заболеваний [17, 28]. Важно помнить, что обнаружение других заболеваний не обязательно исключает ИБС. У пациентов с подозрением на ИБС ФВ ЛЖ часто нормальная. Нарушения локальной сократимости стенок ЛЖ, выявленные при визуальной оценке [18, 29] или с помощью технологий оценки деформации [19, 30], повышают вероятность обнаружения ИБС у пациентов с нормальной функцией ЛЖ. Сниженная ФВ ЛЖ также повышает вероятность обнаружения ИБС. Типичными ЭхоКГ-признаками перенесенного острого ИМ являются НЛС на территории кровоснабжения соответствующей артерии. Ранним признаком ИБС или микрососудистой дисфункции может быть нарушенная диастолическая функция ЛЖ [26-28].*

• Применение контрастных веществ при ЭхоКГ для улучшения визуализации границы эндокарда рекомендуется пациентам с подозрением на ИБС и “плохим” акустическим окном, отсутствием адекватной визуализации двух и более сегментов ЛЖ, у которых нет противопоказаний к введению контрастных веществ [29, 31-32].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Использование контрастных веществ актуально у пациентов с “плохим” акустическим окном, когда ⩾2 сегментов ЛЖ не могут быть визуализированы в покое. Доказан факт улучшения диагностических возможностей ЭхоКГ при оценке нарушений глобальной и локальной сократимости [29, 32].*

Магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование сердца

• Проведение МРТ сердца и магистральных сосудов, МРТ сердца с контрастированием в состоянии покоя с целью получения информации о структуре и функции сердца рекомендуется пациентам с подозрением на ИБС в случае неубедительных результатов ЭхоКГ и при отсутствии противопоказаний [30, 33].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 2)

Комментарии. *МРТ, подобно ЭхоКГ, предоставляет важную информацию о структуре и функции сердца и способна ответить на те вопросы, которые ставят перед ЭхоКГ. МРТ может быть проведена пациентам, у которых отсутствует акустическое окно для проведения ЭхоКГ. В сравнении с ЭхоКГ, МРТ с контрастированием предоставляет дополнительную важную информацию по дифференциальной диагностике некоронарогенных заболеваний (кардиопатий, миокардитов, ряда других) [33].*

Ультразвуковое исследование сонных артерий

• Всем пациентам с подозрением на ИБС без ранее верифицированного атеросклероза любой локализации рекомендуется дуплексное сканирова-

ние экстракраниальных отделов сонных артерий для выявления АСБ [34, 35, 36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 2)

Комментарии. *Критерием АСБ является локальное утолщение комплекса интима-медия (КИМ) ⩾1,5 мм или толщина КИМ, на 50% или 0,5 мм превышающая толщину КИМ рядом расположенных участков сонной артерии [34, 35]. Наличие признаков атеросклероза сонных артерий у пациентов с подозрением на ИБС сопряжено с повышенным риском ССО и является основанием для назначения статинов.*

Рентгенография грудной клетки

• Прицельная рентгенография органов грудной клетки рекомендуется пациентам с нетипичными для ИБС симптомами для исключения иных заболеваний сердца и крупных сосудов, а также внесердечной патологии (патологии других органов средостения, легких, плевры) [8, 11, 37-39].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Прицельная рентгенография органов грудной клетки рекомендуется пациентам с подозрением на ИБС и СН для определения наличия и выраженности нарушений внутрилегочной гемодинамики (венозного застоя, легочной АГ), а также свободной жидкости в плевральных полостях [8, 11, 37-39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 2)

Суточное мониторирование ЭКГ (холтеровское)

• Холтеровское мониторирование сердечного ритма рекомендуется пациентам с ИБС или подозрением на ИБС и сопутствующими нарушениями ритма и/или проводимости с целью выявления последних и, при необходимости, подбора терапии [37-39].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

• Холтеровское мониторирование сердечного ритма рекомендуется пациентам с болью в грудной клетке при подозрении на вазоспастическую стенокардию с целью регистрации характерных изменений на ЭКГ [37-39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 2)

• Мониторирование ЭКГ не рекомендуется для выявления ишемии у пациентов с подозрением на ИБС [37-39].

ЕОК IIIB (УУР С, УДД 2)

Комментарии. *Метод позволяет определить частоту возникновения, продолжительность и условия возникновения нарушений ритма сердца и проводимости. Мониторирование ЭКГ позволяет документировать изменения на ЭКГ, связанные с вазоспазмом. При мониторировании ЭКГ может быть обнаружена депрессия сегмента ST, ранее предлагаемая к трактовке как признак транзиторной ишемии миокарда. Однако депрессия ST при мониторировании не взаимосвязана с неблагоприятным прогнозом, не дает дополнительной информации по сравнению с нагрузочными тестами и часто даже не подтверждается как признак преходящей ишемии при проведении визуализирующих нагрузочных тестов [37-39]. Мониторирование ЭКГ не может быть использовано для диагностики ишемии миокарда даже при отсутствии условий для проведения других методов диагностики, поскольку отрицательные результаты исследования не исключают наличие ИБС.*

Компьютерная томография (КТ) для оценки коронарного кальциноза

• Пациентам с подозрением на ИБС для выявления факторов, модифицирующих ПТВ ИБС, может быть рекомендована оценка коронарного кальция с помощью КТ сердца (при наличии возможности) с расчетом индекса Агатсона [21, 40-42].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Оценка коронарного кальциноза целесообразна как метод понижения вероятности ИБС при значении коронарного кальция, равного 0, и метод, повышающий вероятность ИБС, при обнаружении коронарного кальция.*

Нагрузочная ЭКГ

• У пациентов с подозрением на ИБС для выявления факторов, модифицирующих ПТВ ИБС, рекомендуется проведение нагрузочного ЭКГ-теста, выполненного на фоне отмены антиишемической терапии (при наличии возможности) [21, 42].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Отрицательный нагрузочный тест является признаком, снижающим вероятность ИБС. При положительном или сомнительном нагрузочном тесте (появлении стенокардии, ЭКГ-признаков ишемии миокарда, низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН)) вероятность ИБС повышается.*

Интерпретация ПТВ ИБС и данных первичного обследования при подозрении на ИБС. Дополнительное специфическое обследование для подтверждения диагноза ИБС

Выбор дальнейшей стратегии обследования больного с подозрением на ИБС зависит от ПТВ ИБС и данных первичного обследования (анамнеза, физикального и лабораторного исследования, ЭКГ в покое, ЭхоКГ в покое и проведенных по показаниям и при возможности рентгенографии грудной клетки, мониторирования ЭКГ, оценки коронарного кальциноза и нагрузочной ЭКГ, модифицирующих ПТВ ИБС. На основании этих данных принимается решение о необходимости выполнения дополнительных специфических неинвазивных и инвазивных тестов, имеющих высокую чувствительность при диагностике ИБС.

Факторы, модифицирующие ПТВ ИБС

• Факторами, которые модифицируют ПТВ ИБС и повышают ее, рекомендуется считать: ФР ССЗ (семейный анамнез ССЗ, дислипидемию, СД, АГ, курение, ожирение); наличие зубца Q или изменения сегмента ST-T на ЭКГ, дисфункцию ЛЖ, патологическую нагрузочную ЭКГ и кальциноз КА [40-42].

ЕОК I C (УУР В, УДД 2)

• Факторами, которые модифицируют ПТВ ИБС и снижают ее, рекомендуется считать: отрицательные результаты нагрузочной ЭКГ; отсутствие коронарного кальция при КТ (индекс Агатстона = 0) [40-42].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Клинические факторы, модифицирующие ПТВ ИБС, не являются самостоятельными специфическими признаками ИБС, но повышают или понижают вероятность заболевания и риск развития ССО [40-42].*

Оценка ПТВ ИБС, первичное обследование пациентов с подозрением на ИБС и решение о необходимости выполнения дополнительных специфических методов диагностики должны быть выполнены на уровне первичного звена здравоохранения.

Специфические методы диагностики ИБС и выбор метода в зависимости от ПТВ ИБС и модифицирующих факторов

• Пациентам с очень низкой ПТВ ИБС (<5%) при отсутствии факторов, повышающих ПТВ ИБС (раздел 2.4.2.2), факторов высокого риска ССО (раздел 2.5) или наличии факторов, снижающих ПТВ ИБС (раздел 2.4.2.2), рекомендуется ограничиться проведенной оценкой ПТВ ИБС и первичным обследованием, позволяющими убедительно отвергнуть диагноз ИБС [19].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с очень низкой ПТВ ИБС (<5%) и факторами высокого риска ССО (раздел 2.5) рекомендуется проведение дополнительных специфических неинвазивных визуализирующих диагностических тестов для подтверждения или исключения диагноза ИБС [19].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *При очень низкой ПТВ (<5%) и отсутствии факторов, повышающих ПТВ ИБС, подавляющее большинство больных в популяционных исследованиях не имеют стенозов КА >50% и сниженного фракционного резерва кровотока (ФРК) ⩽0,80) при последующем инвазивном обследовании. Поэтому оценки ПТВ ИБС и первичных симптомов достаточно, чтобы убедительно отвергнуть ИБС. Дополнительное использование неинвазивных визуализирующих методов не повышает диагностическую точность в этой группе, но существенно увеличивает стоимость и длительность диагностики [19].*

• Пациентам с низкой ПТВ ИБС (5-15%) и типичными симптомами и/или факторами, повышающими ПТВ (раздел 2.4.2.2), и/или факторами высокого риска ССО (раздел 2.5) рекомендуется проведение дополнительных специфических неинвазивных визуализирующих тестов для подтверждения или исключения диагноза ИБС [43-44].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *При низкой ПТВ (5-15%) большинство больных в популяционных исследованиях также не имеют стенозов КА >50% и сниженного ФРК ⩽0,80 при последующем инвазивном обследовании. Однако проведение дополнительных неинвазивных визуализирующих методов диагностики у пациентов с ФР ССЗ и/или изменениями на ЭКГ покоя или нагрузки способны повысить точность диагностики гемодинамически значимых коронарных стенозов [43-44].*

• Пациентам с умеренной ПТВ ИБС (>15%) рекомендуется проведение дополнительных специфических неинвазивных визуализирующих тестов для подтверждения или исключения диагноза ИБС [8, 19].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• В качестве первого неинвазивного визуализирующего теста для диагностики ИБС рекомендуется один из неинвазивных визуализирующих стресс-методов выявления ишемии миокарда (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или с чреспищеводной стимуляцией, или с фармакологической нагрузкой; или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или позитронно-эмиссионная томография миокарда (ПЭТ), или однофотонная эмиссионная КТ миокарда (ОФЭКТ) перфузионная с функциональными пробами) [45, 224-227].

ЕОК IB (УУР В, УДД 1)

• Неинвазивные визуализирующие стресс-методы выявления ишемии миокарда не рекомендуются для диагностики ИБС пациентам с абсолютными противопоказаниями к проведению нагрузочных исследований [8, 11].

ЕОК IIIB (УУР В, УДД 5)

Комментарии. *Визуализирующие стресс-методы диагностики предназначены для выявления ишемии миокарда путем оценки ЭКГ-изменений, нарушений локальной сократимости стенки (при ЭхоКГ и МРТ) или нарушений перфузии (при ОФЭКТ, ПЭТ, миокардиальной контрастной ЭхоКГ или контрастной МРТ). Ишемия провоцируется физической нагрузкой на тредмиле/велоэргометре, учащающей чреспищеводной электрокардиостимуляцией или фармакологическими стресс-агентами, которые повышают работу сердца и потребность в кислороде (добутамин**) или провоцируют гетерогенность миокардиальной перфузии при вазодилатации (трифосаденин (С.01.Е.В.10), дипиридамол). Методы позволяют не только установить факт ишемии, но и предварительно определить симптом-связанную КА по локализации преходящей дисфункции или преходящего дефекта перфузии ЛЖ [45]. Стресс-ЭхоКГ проводится со всеми типами стресс-агентов, стресс-ОФЭКТ и стресс-ПЭТ выполняются с физической нагрузкой и вазодилататорами (аденозином фосфатом (С.01.Е.В.10) дипиридамолом), а стресс-МРТ — только с фармакологическими агентами. Методы оценки движения стенки (стресс-ЭхоКГ, стресс-МРТ) предоставляют дополнительную информацию о динамике глобальной и региональной сократительной, насосной и диа-*

столической функции ЛЖ, методы оценки перфузии позволяют оценить систолическую функцию ЛЖ, объем, выраженность и протяженность зоны рубца. Неинвазивные визуализирующие стресс-методы имеют высокую диагностическую точность при выявлении гемодинамически значимых стенозов в сравнении с инвазивным тестированием (оценкой и измерением ФРК), поскольку обе группы методов направлены на оценку функциональной значимости поражения. При отрицательных результатах визуализирующего стресс-теста вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов (ФРК ⩽0,80) минимальная. Кроме того, неинвазивные функциональные стресс-тесты одновременно позволяют провести стратификацию риска ССО и принять решение о тактике лечения, которые требуются большинству пациентов на следующем этапе диагностики. Визуализирующие стресс-методы не применяются в случае, когда пациент имеет противопоказания к проведению нагрузочных исследований.

• В качестве первого неинвазивного визуализирующего теста для диагностики ИБС, как альтернатива неинвазивным визуализирующим стресс-тестам, рекомендуется мультиспиральная КТ (МСКТ) КА, компьютерно-томографическая КАГ или МСКТ-ангиография КА, дополненная МСКТ-оценкой перфузии (КТ сердца с контрастированием) [46-48].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

• Пациентам с высоким кальциевым индексом, нерегулярным ритмом, при ЧСС >80 уд./мин, с выраженным ожирением, невозможностью следовать командам задержки дыхания и другими состояниями, при которых невозможно получение качественных изображений, не рекомендуется проводить МСКТ-ангиографию КА [46, 48].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 1)

• У больных с ИБС при выраженном кальцинозе КА по результатам МСКТ не рекомендуется оценивать степень их стенозирования [46, 48].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *МСКТ КА с контрастированием позволяет оценить анатомию, просвет, стенку КА, а также локализацию, структуру и поверхность АСБ. Метод имеет высокую точность диагностики стенозов >50% в сравнении с КАГ, поскольку оба метода базируются на оценке структуры КА. При отрицательных результатах МСКТ-ангиографии КА вероятность наличия стенозов >50% (анатомически значимых) минимальная. Однако если при МСКТ-ангиографии КА обнаружены стенозы КА ⩾50%, метод позволяет одновременно стратифицировать риск ССО и принять решение о тактике лечения, при условии наличия в медицинском учреждении возможности проведения МСКТ с перфузией в стресс-тесте (фармакологическая проба с аденозином фосфатом (С.01.Е.В.10) или его производными). В соответствии с согласованным мнением экспертов, МСКТ-ангиографии КА должны подвергаться только пациенты со способностью адекватной задержки дыхания, без тяжелого ожирения, с синусовым ритмом и низкой вероятностью реваскуляризации миокарда. ЧСС должна быть снижена с помощью бета-адреноблокаторов (β-АБ), оптимально менее чем 60 уд./мин. Для достижения коронарной вазодилатации до исследования дают органические нитраты сублингвально. Нерегулярный ритм, выраженный кальциноз КА, предшествующая реваскуляризация (КШ, стентирование) снижают вероятность получения изображения хорошего качества при МСКТ и влияют на диагностическую точность метода. Широкое внедрение МСКТ-ангиографии КА в настоящее время ограничивается техническими возможностями лечебных учреждений, наличием экспертных специалистов и стоимостью исследования.*

• Пациентам с ИБС или подозрением на ИБС рекомендуется рассмотреть нагрузочную ЭКГ (ЭКГ с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре), выполненную на фоне отмены антиишемической терапии, как альтернативный тест для верификации ишемии в случае, когда визуализирующие методы (стресс-методы визуализации или МСКТ-ангиография) технически не могут быть проведены [48-50].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Ранее нагрузочная ЭКГ была рекомендована для опосредованной оценки ишемии миокарда на основании появления изменений сегмента ST во время нагрузки на тредмиле или велоэргометре. Основным диагностическим ЭКГ-признаком ишемии является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST ⩾0,1 мВ продолжительностью по крайней мере 0,06-0,08 секунд от точки J в одном или более ЭКГ-отведении и появление типичной стенокардии умеренной и высокой интенсивности. В недавнем метаанализе чувствительность и специфичность нагрузочной ЭКГ для диагностики ИБС, определенной как стеноз КА ⩾50%, составила 58% и 62%, соответственно. Ряд других исследований показал еще более низкую чувствительность (45-50%), но более высокую специфичность метода (85-90%). Нагрузочная ЭКГ имеет более низкие диагностические возможности по сравнению с визуализирующими стресс-методами как в подтверждении, так и в исключении диагноза стенозирующего коронарного атеросклероза [48]. В недавних рандомизированных клинических исследованиях было показано, что добавление визуализирующего стресс-метода или МСКТ-ангиографии КА к нагрузочной ЭКГ позволяет дополнительно уточнить диагноз, более целенаправленно назначить лекарственную терапию, выполнить реваскуляризацию миокарда и снизить потенциальный риск острого ИМ [49, 50]. Поэтому в настоящем документе рекомендовано использовать диагностические визуализирующие методы вместо нагрузочной ЭКГ как первые для диагностики значимой ИБС. Нагрузочная ЭКГ может*

быть использована как альтернативный тест для подтверждения или исключения ИБС, если использование визуализирующих методов невозможно по техническим причинам. Для получения максимальной диагностической информации тест следует проводить до появления симптомов/признаков, ограничивающих его, и помнить о высоком риске ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Положительный результат теста в виде появления депрессии сегмента ST или низкой ТФН является дополнительным фактором, усиливающим клиническую вероятность ИБС и показанием для проведения дополнительных специфических методов диагностики ИБС.

• Нагрузочная ЭКГ не рекомендуется как тест для диагностики ИБС у пациентов с депрессией сегмента ST глубиной ⩾0,1 мВ на ЭКГ покоя или получающих сердечные гликозиды, и/или имеющих выраженное снижение ФВ ЛЖ (⩽30%) [8, 49].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Нагрузочная ЭКГ является недиагностической при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса, ритме ЭКС и синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, при которых изменения сегмента ST-T не могут быть интерпретированы. Кроме того, ложноположительные результаты часто обнаруживаются у пациентов с аномалиями ЭКГ в покое вследствие гипертрофии ЛЖ, электролитного дисбаланса, внутрижелудочковых нарушений проводимости, ФП и при применении сердечных гликозидов и без антиишемической терапии. В этом случае могут быть использованы только методы неинвазивной визуализации или инвазивные методы.*

• Изолированная оценка коронарного кальция при МСКТ-ангиографии не рекомендуется для диагностики ИБС [46, 48].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 1)

Комментарий. *Изолированная оценка коронарного кальция, особенно в старших возрастных группах, имеет невысокую точность при диагностике стенозов >50%.*

Выбор неинвазивного визуализирующего метода диагностики

• Выбор первого неинвазивного визуализирующего метода рекомендуется проводить на основании ПТВ ИБС, особенностей пациента и собственно метода диагностики (переносимость нагрузки, вероятность получения изображения хорошего качества, наличие лучевой нагрузки, риски и противопоказания), технических возможностей медицинской организации и уровня квалификации специалистов [51-53].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с более низкой ПТВ ИБС (⩽15%), низкой вероятностью реваскуляризации, ожидаемым изображением высокого качества, противопоказаниями к проведению нагрузочных тестов при наличии технической возможности и специалистов рекомендуется выбирать МСКТ-ангиографию КА в качестве первого специфического неинвазивного метода диагностики ИБС [51-53].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с более высокой ПТВ ИБС (>15%), высокой вероятностью выполнения реваскуляризации, необходимостью оценки жизнеспособности миокарда при наличии технической возможности и специалистов рекомендуется выбирать один из визуализирующих нагрузочных стресс-методов в качестве первого специфического неинвазивного метода диагностики ИБС (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ, перфузионная с функциональными пробами) [51-53].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• Визуализирующий нагрузочный стресс-метод диагностики ишемии миокарда (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ, перфузионная с функциональными пробами) рекомендуется (при наличии возможности) в качестве второго неинвазивного метода диагностики пациентам с нетяжелыми симптомами, у которых при МСКТ-ангиографии были диагностированы стенозы с неясной функциональной значимостью (50-90%) или метод оказался неинформативен [51-53].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

• Компьютерно-томографическая КАГ рекомендуется (при наличии возможности) в качестве второго неинвазивного метода диагностики пациентам, у которых визуализирующий стресс-тест оказался неинформативным или сомнительным [51-53].

ЕОК IIaA (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *На выбор неинвазивного визуализирующего метода влияет ПТВ ИБС. МСКТ-ангиография является несколько более предпочтительным методом у пациентов с наиболее низкими значениями умеренной ПТВ (до 16%), потому что имеет наибольшую силу для исключения диагноза ИБС. Так, МСКТ демонстрирует очень высокую чувствительность при выявлении стенозов КА >50% (95,6%), но умеренную специфичность (81,5%). Отсутствие стенозов при МСКТ ассоциировано с очень хорошим прогнозом. МСКТ предполагает воздействие ионизирующего излучения, что должно быть принято во внимание у молодых пациентов и женщин репродуктивного возраста. Необходимо также взвешивать риски от введения йодсодержащих контрастных агентов. Неинвазивные визуализирующие стресс-методы наиболее важны для подтверждения диагноза ИБС и являются предпочтительными у пациентов с более высокими значениями умеренной ПТВ (более 15%), имеющих большую вероятность реваскуляризации, поскольку позволяют одновременно провести стратификацию риска ССО. Методы оценки функцио-*

нальной значимости стенозов ассоциированы с более редким назначением КАГ, по сравнению со стратегией, основанной на МСКТ.

Выбор в группе стресс-методов визуализации. *Оценка функциональной значимости стенозов возможна с помощью целой группы неинвазивных визуализирующих стресс-методов: стресс-ЭхоКГ, стресс-МРТ, стресс-ОФЭКТ, или стресс-ПЭТ. Наиболее доступными и используемыми служат стресс-ЭхоКГ и стресс-ОФЭКТ.*

Стресс-ЭхоКГ является одним из самых востребованных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики ИБС и выполняется с использованием всех типов стресс-агентов. В основе метода лежит визуальное выявление НЛС, как эквивалента ишемии. Стресс-ЭхоКГ обладает чувствительностью 80-85-процентной специфичностью, 84-86% в диагностике стенозов >50%. Основными преимуществами стресс-ЭхоКГ по сравнению с другими функциональными тестами является ее доступность, более низкая стоимость, лучшее соотношение стоимость/эффективность, возможность одновременной оценки ишемии и систолической, диастолической функции ЛЖ и функции клапанов сердца. Технология не связана с воздействием ионизирующего излучения, но при этом обеспечивает такую же диагностическую и прогностическую точность, как радионуклидные стресс-методы и стресс-МРТ. Основные трудности, связанные со стресс-ЭхоКГ, — это существенная зависимость качества экспертизы от опыта исследователя, и визуальная оценка нарушений локальной сократимости. Точность диагностики при стресс-ЭхоКГ повышает использование эхоконтрастных препаратов по показаниям. Оценка коронарного резерва в передней нисходящей КА (ПНА) имеет дополнительное к НЛС диагностическое и прогностическое значение при стенозах >50% и микрососудистом поражении. Значение оценки технологий деформации и трехмерной реконструкции при стресс-ЭхоКГ для качества диагностики ИБС и прогноза не согласовано экспертами.

При ОФЭКТ перфузионное изображение миокарда обеспечивается региональным захватом радиофармацевтического препарата, который определяется относительным миокардиальным кровотоком в покое и во время стресса. При ОФЭКТ в качестве стресс-агента выступают физическая нагрузка и фармакологические стресс-агенты. Метод предоставляет информацию о наличии и отсутствии ишемии миокарда, ее локализации и выраженности, рубцовых изменениях, жизнеспособности миокарда и желудочковой функции. Общая чувствительность стресс-ОФЭКТ для диагностики стенозов >50% составляет 87% и специфичность 70%, для диагностики функционально значимых стенозов (ФРК ⩽0,80) 73-74% и 79-83%, соответственно. При исследовании с наиболее часто используемыми радиофармацевтическими препаратами (на основе технеция-99m) лучевая нагрузка на пациента составляет приблизительно 10 мЗв, но может быть уменьшена в 2 раза при оценке изображения только на пике нагрузки и проведении исследования на ОФЭКТ-камерах нового типа. Однако наличие лучевой нагрузки следует принимать во внимание у молодых пациентов и женщин репродуктивного возраста.

Для получения перфузионного изображения при ПЭТ используются радиофармацевтические препараты, тропные к миокарду, установленные действующим перечнем лекарственных средств. Подобно ОФЭКТ, ПЭТ-технология предоставляет информацию о наличии или отсутствии ишемии миокарда, ее локализации и выраженности, наличии рубца и желудочковой функции. В сравнении с ОФЭКТ, ПЭТ имеет более высокое качество изображения, уникальные возможности по расчету кровотока в мл/мин/г, который позволяет неинвазивно оценивать резерв кровотока, и обеспечивает более низкую лучевую нагрузку на пациента (примерно 1-4 мЗв) из-за более короткого периода полураспада ПЭТ-трейсеров. Суммарная чувствительность ПЭТ при диагностике стенозов >50% составляет 90%, специфичность 85%, при диагностике гемодинамически значимых стенозов (ФРК, ⩽0,80) 89% и 85%, соответственно, что несколько, хотя и незначимо, выше, чем у стресс-ЭхоКГ и стресс-ОФЭКТ. Однако ПЭТ в целом меньше используется из-за малой доступности и существенно более высокой стоимости.

Стресс-МРТ может быть выполнена с фармакологическими стресс-агентами (чаще вазодилататорами) путем оценки миокардиальной перфузии и/или изменений движения стенки ЛЖ в ответ на стресс. Анализ проводится как путем визуальной оценки полей с низким сигналом, связанных со снижением перфузии, так и с помощью различных программных инструментов. Предприняты попытки полуколичественной и количественной оценки перфузии при МРТ, однако клиническое применение этих инструментов остается неясным. Основными недостатками метода являются низкая доступность, необходимость в экспертах с очень высокой квалификацией, неколичественный анализ и высокая стоимость. При контрастной МРТ необходимо взвешивать риск введения гадолиния. В конечном итоге ключевыми факторами, влияющими на выбор стресс-метода визуализации, будут: доступность выполнения, специфические показания и особенности пациента, наличие экспертов, лучевая нагрузка и стоимость.

Выбор типа стресс-агента при визуализирующих стресс-методах. *Необходимо выбрать не только метод, но и оптимальный стресс-агент, который предоставит наиболее полную информацию при наименьшем риске. Тредмил-тест и велоэргометрия, с одной стороны, являются наиболее физиологическими вариантами нагрузки, с другой, особенно предпочтительны в случаях, когда дополнительно необходимо получить информацию о ТФН, уровне ЧСС на нагрузке, и при оценке*

отдельных профессиональных категорий (пилоты, спортсмены, др.). Методом визуализации в этих случаях могут выступать только ЭхоКГ и ОФЭКТ. С другой стороны, пробы с физической нагрузкой не всегда могут быть проведены у пациентов с перемежающейся хромотой, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, АГ, при детренированности, ряде других. У пациентов, которые не могут выполнить полный тест с нагрузкой, имеют противопоказания к нагрузке или выраженные изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ выбор должен быть сделан между фармакологическими стресс-агентами. Применение в качестве стресс-агента добутамина наиболее оправдано у лиц с исходными НЛС ЛЖ. Аденозин фосфат (С.01.Е.В.10 и дипиридамол хорошо зарекомендовали себя не только при диагностике стенозов КА, но и микрососудистой дисфункции. Необходимо также взвешивать риски и пользу различных диагностических тестов у индивидуума и противопоказания и противопоказания к фармакологическим стресс-агентам.

Методы диагностики у больного с установленным диагнозом ИБС

• Регистрация ЭКГ, расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ-данных, ЭхоКГ трехмерная в состоянии покоя с использованием допплеровских режимов и оценкой ФВ ЛЖ рекомендуется пациентам с установленным диагнозом ИБС, в том числе после реваскуляризации миокарда, при прогрессировании сердечных симптомов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и /или появление новых симптомов [8, 11].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Прицельная рентгенография органов грудной клетки рекомендована пациентам с установленным диагнозом ИБС при подозрении на развитие СН [8, 11, 54-55].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Холтеровское мониторирование сердечного ритма рекомендовано пациентам с доказанной стабильной ИБС и подозрением на сопутствующую аритмию [21, 37-39].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• МСКТ-ангиографию КА не рекомендуется использовать как рутинный метод контроля у асимптомных пациентов с известным анамнезом атеросклеротического поражения КА [48, 54-55].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 1)

• Неинвазивные визуализирующие стресс-методы (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или с чреспищеводной стимуляцией, или с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ перфузионная, с функциональными пробами, если технические возможности и экспертный уровень специалистов позволяют их проведение) или как альтернатива ЭКГ с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре (если тест доведен до диагностических критериев и ЭКГ позволяет оценить ишемические изменения) рекомендованы для стратификации риска ССО у пациентов с установленным диагнозом ИБС, в том числе после реваскуляризации миокарда, при увеличении частоты и тяжести сердечных симптомов, когда потенциально возможна и планируется реваскуляризация для улучшения прогноза [54-55].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

• При невозможности проведения неинвазивных стресс-тестов, КАГ, дополненная измерением ФРК или моментального резерва кровотока (МРК), рекомендуется для оценки состояния коронарного русла у пациентов, у которых имеются симптомы заболевания, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, данные неинвазивных методов диагностики указывают на высокий риск ССО и обсуждается возможность реваскуляризации для улучшения прогноза [56, 57].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Нагрузочная ЭКГ (или ЭКГ с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре) рекомендована пациентам с установленным диагнозом ИБС для оценки ТФН, симптомов, нарушений ритма сердца, ответа АД и риска событий при стабильном течении заболевания и решении экспертных вопросов [8, 11, 21].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Нагрузочная ЭКГ (или ЭКГ с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре) может быть рекомендована пациентов с установленным диагнозом ИБС, получающих лечение, для оценки влияния лечения на симптомы и ишемию миокарда [8, 11, 21].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Нагрузочная ЭКГ может быть полезным методом для оценки эффективности медикаментозного лечения, а также динамической оценки симптомов и ТФН после реваскуляризации миокарда. Однако крупных рандомизированных исследований о положительном влиянии повторных нагрузочных исследований на ССО не выполнено.*

2.4.2. Инвазивные методы обследования при стабильной ИБС

Инвазивная КАГ

КАГ — это инвазивное диагностическое исследование, выполняемое в условиях рентгеноперационной путем введения контрастного вещества в устья КА под рентгенологическим контролем. Традиционно используется в диагностике ИБС и при стратификации риска осложнений, для выявления стенозов в КА, их локализации, протяженности и выраженности, а также, в ряде случаев, — для обнаружения участков нестабильности АСБ [8, 11, 19, 58].

При наличии клиники стенокардии

• При доказанной ИБС КАГ рекомендуется для стратификации риска ССО у пациентов с тяжелой

стабильной стенокардией (ФК III-IV) или с клиническими признаками высокого риска ССО, особенно когда симптомы плохо поддаются медикаментозной терапии, в том числе и без предшествующего стресс-тестирования [8, 11, 56-58].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

• Инвазивное измерение ФРК рекомендуется при отсутствии данных нагрузочного стресс-тестирования для определения показаний к реваскуляризации, кроме стенозов >90% при наличии технических возможностей и специалистов [59].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Для обоснованного проведения КАГ необходимо учитывать весь комплекс данных, полученных в ходе расспроса, осмотра и неинвазивных инструментальных исследований. Наиболее оправдано проведение КАГ пациентам с высоким риском тяжелых ССО, — поскольку в ходе исследования у таких пациентов обычно принимается решение о способе реваскуляризации миокарда с целью снижения этого риска. При низком риске ССО проведение КАГ нецелесообразно, поскольку ее результаты обычно не оказывают влияния на ход лечения и, соответственно, не изменяют прогноз. При отсутствии данных нагрузочного стресс-тестирования при стенозах менее 90% рекомендуется измерение ФРК [59]. В отдельных случаях, при необходимости, КАГ дополняют проведением внутрикоронарного ультразвукового исследования [8, 11, 19, 58]. В практике используют классификацию по количеству пораженных сосудов (однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое поражение КА) [60]. Доказано, что неблагоприятная прогностическая роль стенозов в проксимальных отделах КА выше, чем роль стенозов в дистальных участках [8, 9, 11, 19]. Отдельно выделяют группы больных со стенозированием ствола левой КА и проксимальной части ПНА. Из-за неблагоприятного прогностического значения таких поражений этим больным настоятельно рекомендуют проведение реваскуляризации миокарда. Важным аспектом является определение функциональной значимости коронарных стенозов. Значения ФРК ⩽0,80 и МРК ⩽0,89 являются независимыми предикторами высокого риска ССО [25, 59].*

• Проведение КАГ с возможностью измерения ФРК или МРК рекомендовано для стратификации риска ССО у пациентов с неинформативными или противоречивыми результатами неинвазивных исследований [61-63].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Проведение КАГ рекомендуется для переоценки выраженности стенозирования КА при выявленном тяжелом кальцинозе, по данным МСКТ КА — особенно у пациентов с высокой или промежуточной ПТВ стабильной ИБС [50, 51].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

При отсутствии клиники стенокардии и/или бессимптомном течении заболевания

• При отсутствии возможности получения данных нагрузочного стресс-тестирования КАГ, дополненная измерением ФРК или МРК, рекомендуется для определения состояния коронарного русла у больных со слабовыраженными симптомами или с бессимптомным течением заболевания, на фоне медикаментозной терапии, у которых данные неинвазивных методов исследования указывают на высокий риск ССО, и обсуждается возможность реваскуляризации для улучшения прогноза [57, 58] при наличии технической возможности.

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• Выполнение рентгенконтрастной вентрикулографии сердца в двух проекциях во время КАГ рекомендуется при неинформативности предшествующей трансторакальной ЭхоКГ для оценки общей и локальной сократимости ЛЖ, а также пациентам с постинфарктной аневризмой ЛЖ, которым планируется реконструктивная операция на ЛЖ сердца [58, 64].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Значение выявленной при вентрикулографии дисфункции ЛЖ очень важно для прогнозирования выживаемости больных со всеми формами ИБС.*

• Проведение КАГ рекомендуется пациентам с длительным анамнезом ИБС с высоким риском ССО при появлении признаков ишемии по данным неинвазивного стресс-тестирования и/или выраженных симптомах ишемии (стенокардия напряжения III-IV ФК), а также при необъяснимом снижении локальной сократимости миокарда ЛЖ [59].

ЕОК IC (УУР A, УДД 2)

Малоизмененные/неизмененные КА и вазоспастическая стенокардия

• У пациентов с симптомами ишемии миокарда и неизмененными или малоизмененными КА при КАГ для исключения микрососудистой стенокардии рекомендуется:

А) внутрикоронарное измерение кровотока с помощью допплеровского датчика (измерение ФРК) [65, 66].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

Б) рекомендуется рассмотреть возможность внутрикоронарного введения ацетилхолина хлорида (*S01EB09*) и аденозина фосфата (*C.01.E.B.10*) при проведении КАГ для оценки эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого резерва коронарного кровотока и верификации спазма эпикардиальных артерий и мелких сосудов [67-69].

ЕОК IIbC (УУРB, УДД 3)

• Проведение КАГ или МСКТ-ангиографии КА рекомендуется при подозрении на вазоспастическую стенокардию пациентам с характерными изменениями сегмента ST и клиникой стенокардии покоя, купирующейся приемом органических нитратов и/

или антагонистов калия, для исключения атеросклеротического поражения КА [70, 71].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• При подозрении на вазоспастическую стенокардию у лиц с нормальными или малоизмененными, по данным КАГ, КА рекомендуется проведение провокационных внутрикоронарных фармакологических проб для выявления спазма КА во время КАГ [57, 66-69, 72].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Провокационные диагностические пробы небезопасны, поэтому их проводят в условиях палаты (отделения) интенсивного наблюдения или смежной ангиографической лаборатории через центральный венозный, либо интракоронарный катетер. Учитывая, что длительный спазм поврежденных КА может вызвать ИМ, провокационные пробы проводят только при интактных или малоизмененных КА, выявленных в ходе КАГ. Основные пробы для выявления вазоспастической стенокардии — внутрикоронарное введение ацетилхолина хлорида (S01EB09), аденозина фосфата (C.01.E.B.10), допамина гидрохлорид (C01CA04) [70].*

Другие показания для исследования КА

• Проведение КАГ рекомендуется перед оперативным лечением клапанной патологии сердца при наличии любого из нижеперечисленных признаков: анамнеза ССЗ (указание на наличие стенокардии), подозрения на ишемию миокарда, систолической дисфункции ЛЖ, у мужчин старше 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, а также при наличии одного или нескольких ФР ССО [73].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Проведение КАГ рекомендуется пациентам с митральной регургитацией средней и тяжелой степени [73].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Проведение МСКТ-ангиографии КА рекомендуется к рассмотрению как альтернатива КАГ перед операцией на клапанах сердца у пациентов с тяжелыми клапанными пороками и низкой вероятностью поражений КА [73].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• КАГ у пациентов после трансплантации сердца рекомендуется выполнять ежегодно в течение 5 лет после трансплантации, и в дальнейшем при отсутствии гемодинамически значимых поражений КА — раз в 2 года [74-76].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 5)

Дополнительные методы исследования КА

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование КА (ВСУЗИ) и оптико-когерентная томография

• ВСУЗИ сосудистой стенки и оптическая когерентная томография КА рекомендуются к применению при стабильной ИБС у пациентов с поражением ствола левой КА (ЛКА) при отсутствии возможности получения данных нагрузочного стресс-тестирования и/или определения функциональной значимости с помощью измерения ФРК, МРК и для оптимизации результатов стентирования ствола ЛКА [11, 60, 77-78].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 2)

• Рутинное выполнение ВСУЗИ не рекомендуется [11, 60, 77-78].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 1)

Комментарии. *ВСУЗИ и оптико-когерентная томография — диагностические методы, дополняющие КАГ, свободны от некоторых ее недостатков. Позволяют изучить поверхность и внутреннюю структуру АСБ, выявить тромбоз КА, исследовать состояние сосудистой стенки вокруг АСБ. Кроме того, с помощью этих методов удается точнее визуализировать АСБ сложной конфигурации, в том числе эксцентрические стенозы, плохо поддающиеся количественной оценке при КАГ в обычных проекциях. Эти методы могут быть полезны при диагностике ОКС [11, 58, 60, 77, 78]. Особую значимость методики имеют у больных с поражением ствола ЛКА для определения выраженности стеноза, а также для оптимизации результатов ЧКВ [77, 79].*

Пороговыми значениями минимальной площади просвета (MLA) при ВСУЗИ для выявления гемодинамической значимости стенозов, соотносящимися с ФРК <0,8, являются: для сосудов с референсными диаметрами 2,5-3 мм^2 — MLA <2,4 мм^2, MLA <2,7 мм^2 — при диаметре сосуда 3-3,5 мм и MLA <3,6 мм^2 при диаметре сосуда >3,5 мм [78, 80].

Пороговыми значениями MLA ствола ЛКА при ВСУЗИ для выявления гемодинамической значимости стенозов является 6,5 мм^2. Меньше 6,5 мм^2 — должна выполняться реваскуляризация. Все, что больше 7,5 мм^2, — можно отложить реваскуляризацию. Промежуточные значения >6,5 мм^2 и <7,5 мм^2 требуют уточнения с помощью ФРК [78, 80].

2.5. Иные диагностические исследования

Стратификация риска пациентов с ИБС

• Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ИБС, а также при ухудшении симптомов ИБС рекомендуется стратификация риска ССО [55, 81].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Конечной целью диагностических исследований у лиц с впервые установленным и ранее известным диагнозом ИБС является стратификация риска ССО. Она необходима для выявления группы с высоким риском ССО, в которой можно добиться улучшения симптомов заболевания и/или прогноза при проведении реваскуляризации миокарда.*

• Проведение ЭхоКГ с определением глобальной систолической функции ЛЖ с определением ФВ ЛЖ и диастолической функции ЛЖ рекомендуется для стратификации риска пациентам с впервые установленным диагнозом ИБС [8].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется рассмотреть возможность ЭхоКГ оценки глобальной продольной деформации для определения прогноза дополнительно к измерению ФВ ЛЖ у пациентов с впервые установленным диагнозом ИБС и ФВ ЛЖ >35% [64].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 1)

• Стратификация риска с использованием данных выбранного стресс-метода визуализации или МСКТ-ангиографии КА или альтернативной ЭКГ с физической нагрузкой рекомендуется пациентам со стабильной ИБС с умеренными клиническими симптомами [54, 55].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

• Рекомендуется рассмотреть возможность стратификации риска с использованием дополнительного неинвазивного нагрузочного стресс-метода визуализации (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ перфузионная, с функциональными пробами) у пациентов с нетяжелыми симптомами и стенозами ⩾50%, по данным МСКТ-ангиографии КА, у которых недостаточно оснований для направления на КАГ [82].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 3)

• КАГ не рекомендуется использовать в качестве единственного метода для стратификации риска ССО [53, 55, 62, 81-83].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 2)

• Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной измерением ФРК и/или МРК, рекомендуется симптомным пациентам с сомнительными или противоречивыми результатами неинвазивного тестирования [62].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

• Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной измерением ФРК и/или МРК, рекомендована симптомным пациентам, получающим оптимальную медикаментозную терапию, у которых неинвазивная стратификация риска показывает высокий риск ССО, и для улучшения прогноза решено проводить реваскуляризацию миокарда [56, 57].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной измерением ФРК и/или МРК, рекомендована пациентам с клиническим профилем высокого риска, особенно если симптомы плохо поддаются медикаментозной коррекции и решено проводить реваскуляризацию миокарда [56, 57].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Стратификация риска необходима для выявления группы с высоким риском ССО, в которой можно добиться улучшения симптомов заболевания и/или прогноза при проведении реваскуляризации миокарда. Выбор метода или группы методов, на основании которых проводится стратификация риска, зависит от ПТВ ИБС и результатов первичного обследования. В группе больных с низким и умеренным клиническим риском стратификация риска проводится по мере выполнения дополнительных специфических неинвазивных диагностических тестов и инвазивной диагностики. В группе больных с исходно высоким клиническим риском ССО стратификация риска выполняется сразу на этапе инвазивного теста. Пациенты, которые на основании неинвазивных и/или инвазивных тестов определяются как пациенты высокого риска ССО, при отсутствии противопоказаний должны быть направлены на реваскуляризацию миокарда. Суммированные критерии риска ССО для различных методов представлены в таблице ПБ1-4, приложение Б1.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Модификация ФР

Основой консервативного лечения стабильной ИБС являются устранение модифицируемых ФР и комплексная медикаментозная терапия. Как правило, их проводят неопределенно долго. В ходе сбора анамнеза и обследования особое внимание обращают на выявление сопутствующих АГ, СД, дислипопротеидемии [8-11]. Крайне важным представляется информирование пациентов о наличии у них ИБС, характере её течения, ФР и стратегии лечения [21].

Комментарии. *Информирование и обучение — необходимый компонент лечения, поскольку правильно информированный и обученный больной более тщательно выполняет врачебные рекомендации и может самостоятельно принимать важные решения в зависимости от симптомов заболевания. Рекомендуется обсудить с пациентом перспективы как медикаментозного, так и хирургического лечения выявленной у него формы ИБС, а также оговорить необходимость и периодичность дальнейших инструментальных и лабораторных исследований. Рекомендуется рассказать о самых типичных симптомах нестабильной стенокардии, острого ИМ и подчеркнуть важность своевременного обращения за помощью при их появлении. Рекомендуется дать больному конкретные советы по здоровому образу жизни и важности правильного лечения сопутствующих заболеваний.* ***Модифицируемые ФР ССО:*** *избыточная масса тела, курение, АГ, СД, дислипопротеидемия.* ***Немодифицируемые ФР ССО:*** *возраст, мужской пол, отягощенный семейный анамнез.*

• При выявлении избыточной массы тела рекомендуется ее снижение с помощью дозированных физических нагрузок и низкокалорийной диеты. При необходимости рекомендуется направить пациента

к врачу-диетологу для коррекции диеты и/или подбора медикаментозного лечения ожирения [21].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется соблюдение специальной диеты и регулярный контроль массы тела [21].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Основная цель диетотерапии при стабильной ИБС — снижение избыточной массы тела (нормальный ИМТ — 18,5-24,9 кг/м^2) и ОХС крови. Основные требования к диете: 1) энергетическая ценность до 2000 ккал/сут; 2) содержание ОХС до 300 мг/сут; 3) обеспечение за счет жиров не более 30% энергетической ценности пищи. Строгой диетой можно добиться снижения уровня ОХС плазмы на 10-15%. Снижение избыточной массы тела снижает риск общей и сердечно-сосудистой смерти. Целесообразно рекомендовать увеличивать в пищевом рационе содержание свежих фруктов и овощей (более 200-300 г в сутки), пищевых волокон, цельных зерен, уменьшение употребления сладкого и сладких газированных напитков. Следует ограничивать употребление жирных сортов мяса, вообще красного мяса и гастрономических продуктов. Целесообразно рекомендовать употребление рыбы 2 раза в неделю. Пациентам, особенно с сопутствующей АГ, следует ограничивать употребление поваренной соли до 5 г в сутки. Употребление 1-2 порций алкоголя в сутки безопасно для пациентов с ИБС. Наиболее приемлемым типом нагрузки являются ходьба, прогулки, плавание. Физическая нагрузка оказывает многочисленные положительные эффекты на ФР и физиологические процессы в сердечно-сосудистой системе — это тренирующий эффект с увеличением ТФН, повышение уровня ХС ЛВП, снижение массы тела, уменьшение психологического стресса, положительные эмоции, особенно при занятиях в группах. Увеличение пикового потребления кислорода на 1 мл/кг/мин сопровождается снижением риска ССЗ на 14-17% и смерти от всех причин. Малоподвижный образ жизни, напротив, влияет на больного ИБС неблагоприятно.*

• Курящим пациентам настоятельно рекомендуется отказ от курения при помощи не только изменения поведенческой стратегии, но также использования фармакологической поддержки; избегать пассивного курения [21].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа пациентов с ИБС, особенно у пожилых пациентов для снижения риска ССО и улучшения качества жизни [21].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

• При сопутствующей АГ рекомендуется включать в состав медикаментозной терапии антигипертензивные средства для достижения целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. (первичная цель), при условии хорошей переносимости и в возрасте до 65 — <130/80 мм рт.ст. (вторичная цель), но не менее 120 и 70 мм рт.ст. [8, 84-86].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Повышенное АД — важнейший ФР развития атеросклероза и осложнений ИБС. Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития фатальных и нефатальных ССО. Вопросы диагностики и лечения АГ рассматриваются в соответствующих клинических рекомендациях [8, 11, 16].*

• При сопутствующем СД рекомендуется достижение целевых уровней гликемии (гликированного гемоглобина) с помощью диеты и гипогликемических синтетических и других средств. Важно при этом избегать эпизодов гипогликемии, которые ухудшают прогноз у пациентов с ИБС. При необходимости рекомендуется направлять пациента к врачу-эндокринологу для коррекции диеты и/или медикаментозного лечения [21].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Нарушение углеводного обмена и СД увеличивают риск ССО у мужчин в 3 раза, у женщин в 5 раз — по сравнению с лицами без диагноза СД. У этой категории больных контроль основных ФР ССЗ, включая АГ, дислипидемию, избыточный вес, низкую физическую активность, курение, должен осуществляться с особой тщательностью. Лечение пациентов при сопутствующем СД всегда должно включать в составе комплексной терапии ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонист рецепторов к ангиотензину II. Получены данные, свидетельствующие о благоприятном прогнозе на течение ИБС, в том числе у лиц, перенесших ИМ, а также имеющих СН с низкой ФВ гипогликемических синтетических и других средств, относящихся к группам ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа и аналогов глюкагоноподобного пептида-1. Вопросы диагностики и лечения СД рассматриваются в соответствующих клинических рекомендациях.*

3.1.2. Медикаментозное лечение стабильной ИБС

Основные цели медикаментозного лечения: устранение симптомов заболевания и профилактика ССО.

3.1.2.1. Лечение, направленное на устранение симптомов заболевания

• Пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначить как минимум один препарат для устранения стенокардии/ишемии миокарда и улучшения качества жизни [12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *У всех пациентов с ИБС целесообразно оценивать эффективность назначенного лечения в ближайшее время (через 3-5 дней) и через 2-4 недели после начала терапии для проведения в случае необходимости ее дальнейшей коррекции.*

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Для устранения непосредственно приступа стабильной стенокардии (обезболивания) рекомендуется назначить органические нитраты короткого действия (нитроглицерин)** [21].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Оценку эффективности терапии следует проводить по частоте приступов стенокардии в неделю, по потребности в приеме короткодействующего нитроглицерина, по расстоянию, которое проходит пациент до появления приступов стенокардии, или по его возможности подъема по лестнице. Для этого целесообразно рекомендовать пациентам ведение дневников самочувствия. В ряде случаев целесообразно проводить нагрузочный тест для оценки изменения ТФН.*

*Для купирования приступа стенокардии используют: нитроглицерин** в таблетках под язык, или нитроглицерин** аппликацией (распрыскиванием) спрея на слизистую полости рта, или изосорбида динитрата** в таблетках под язык, или аппликацией (распрыскиванием) спрея на слизистую полости рта. Эффект наступает через 1,5-2 мин после приема таблетки или ингаляции и достигает максимума через 5-7 мин. Если приступ не купируется в течение 15-20 мин, в том числе после повторного приема нитроглицерина** или изосорбида динитрата**, — возникает угроза развития ИМ.*

• При стабильной стенокардии I-II ФК и ЧСС >60 уд./мин рекомендуется назначить в качестве препарата 1-й линии β-АБ или недигидропиридиновые блокаторы "медленных" кальциевых каналов (не-ДГП-БКК) (верапамил** или дилтиазем) (таблица ПБ1-5, Приложение Б1) для снижения ЧСС до значений 55-60 уд./мин [12].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• При стабильной стенокардии III-IV ФК рекомендуется сразу назначить комбинацию β-АБ с дигидропиридиновыми блокаторами "медленных" кальциевых каналов (ДГП-БКК) для достижения ФК I [12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Поскольку приступы стенокардии (эпизоды ишемии) возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, лечение, направленное на снижение ЧСС и АД, является патогенетически обоснованным. β-АБ не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ (в течение первого года), а также у больных с низкой ФВ ЛЖ и хронической СН. Для лечения стенокардии β-АБ назначают в минимальной дозе, которую при необходимости постепенно повышают до полного устранения приступов стенокардии или достижения максимально допустимой дозы. При применении β-АБ наибольшее снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигается при ЧСС 55-60 уд./мин. Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (БКК) по антиангинальной эффективности сопоставимы с β-АБ. ДГП-БКК (амлодипин**, нифедипин**, фелодипин) преимущественно действуют на тонус артериол. Они снижают постнагрузку, улучшают кровоток и доставку кислорода в ишемизированной зоне сердца. Одновременно могут повышать ЧСС и снижать системное АД. Не-ДГП-БКК (дилтиазем и верапамил**) действуют преимущественно на миокард. Они уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, оказывают антиаритмическое действие. В этом не-ДГП-БКК схожи с β-АБ. Наилучшие результаты по профилактике ишемии БКК показывают у больных с вазоспастической стенокардией. БКК также назначают в случаях, когда β-АБ противопоказаны или не переносятся. Эти препараты обладают рядом преимуществ перед другими антиангинальными и антиишемическими средствами и могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями, чем β-АБ. Препараты этого класса рекомендуется назначать при сочетании стабильной стенокардии с АГ [12]. У пациентов со стабильной ИБС особых групп (пожилой возраст, почечная и печеночная недостаточности) применение препаратов осуществлять в соответствии с инструкцией по безопасному использованию (при необходимости допустимо снижение дозировки).*

• При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии у пациентов со стабильной стенокардией рекомендуется добавить к лечению один из препаратов 2-й линии (органические нитраты или ивабрадин**, или триметазидин, ранолазин, или никорандил) — в зависимости от АД, ЧСС и переносимости профилактики приступов стенокардии и достижения ФК I [12].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется назначение ивабрадина** у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ⩽35% и ЧСС покоя >70 уд./мин при сохранении стенокардии, несмотря на прием β-АБ, иАПФ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для снижения риска смертности [12].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

• При наличии противопоказаний к назначению β-АБ или не-ДГП-БКК (верапамил**, дилтиазем) пациентам со стабильной стенокардией рекомендуется назначить ивабрадин** при ЧСС >80 и синусовом ритме [12].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Не рекомендуется комбинированное назначение β-АБ с не-ДГП-БКК (верапамилом**, дилтиаземом) у всех пациентов со стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов [21].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• Не рекомендуется одновременное назначение ДГП-БКК с не-ДГП-БКК (верапамилом**, дилтиаземом) у всех пациентов со стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов [12].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• Не рекомендуется одновременное назначение не-ДГП-БКК (верапамил**, дилтиазем) с ивабрадином** у пациентов со стабильной ИБС, за исключением случаев, когда, несмотря на комбинированную терапию в максимально переносимых дозах, сохраняется ЧСС >80 уд./мин [12].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

3.1.2.2. Лечение, направленное на профилактику ССО

Антиагрегантная терапия

• Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК)** в дозе 75-100 мг/сут. [87].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *АСК** остается самым распространенным и доступным ингибитором агрегации тромбоцитов и при отсутствии противопоказаний должна быть назначена всем больным со стабильной ИБС.*

• При непереносимости АСК** для профилактики ССО в качестве альтернативного ингибитора агрегации тромбоцитов пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначить клопидогрел** в дозе 75 мг/сут. [88].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Преимущества клопидогрела** 75 мг перед АСК** (325 мг/сут.), в отношении снижения риска суммарной частоты ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти были показаны в основном за счет пациентов с периферическим атеросклерозом и перемежающейся хромотой. Нет данных, продемонстрировавших преимущества других ингибиторов агрегации тромбоцитов (прасугрела и тикагрелора**) перед АСК** или клопидогрелом** у больных стабильной ИБС. Применение тикагрелора** можно рассмотреть в крайних случаях у пациентов, не переносящих и АСК**, и клопидогрел**. У больных, не имеющих клиники стенокардии, но имеющих поражение КА по данным визуализирующих методов рекомендуется рассмотреть возможность назначения АСК** в дозе 75-100 мг/сут. с целью профилактики ССО.*

• У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечения, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к АСК** второго ингибитора агрегации тромбоцитов. При этом соотношение пользы и риска продления такой терапии должно регулярно пересматриваться [89-92].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

У пациентов со стабильной ИБС, имеющих средний риск ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечений** рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к АСК** второго ингибитора агрегации тромбоцитов. При этом соотношение пользы и риска продления такой терапии должно регулярно пересматриваться [89-92].

ЕОК IIbA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Под высоким ишемическим риском подразумевают наличие у пациента многососудистого поражения КА, в сочетании с как минимум одним из признаков: СД, требующего приема медикаментов, перенесенного ИМ, атеросклеротического поражения периферических артерий, хронической болезни почек (ХБП) с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м^2.*

Под средним ишемическим риском подразумевают наличие у пациента как минимум одного из признаков: многососудистого поражения КА, СД, требующего лечения, рецидивирующего ИМ, заболевания периферических артерий, хронической СН или ХБП с расчетной СКФ (рСКФ) 15-59 мл/мин/1,73 м^2.

Под высоким риском кровотечения понимают наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, старческого возраста и синдрома "хрупкости", ХБП, требующая диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2.

Возможны следующие варианты усиления терапии АСК вторым антитромботическим препаратом:**

• У пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК** с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза/сут.) вплоть до 36 месяцев для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий [92].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• У пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность длительного использования АСК** в дозе 75-100 мг в сочетании с ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий [91].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Ривароксабан** — ингибитор фактора Ха в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. (т.н. "сосудистая" доза) по сравнению с плацебо уменьшает совокупность таких событий, как ИМ, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, у стабилизированных пациентов, получавших преимущественно АСК** и клопидогрел** после ОКС, при этом, несмотря на увеличение частоты кровотечений, снижал смертность от сердечно-сосудистых причин. В исследовании COMPASS тот же режим дозирования в сочетании с АСК** сравнивался с одной АСК**, а также с монотерапией ривароксабаном** в дозе 5 мг 2 раза/сут., у пациентов со стабильной ИБС или заболеванием периферических*

артерий. Применение "сосудистой" дозы ривароксабана вновь продемонстрировало снижение ишемических событий, в том числе снижение сердечно-сосудистой смертности, при одновременном увеличении риска преимущественно не-жизнеугрожающих кровотечений.

К больным с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза в исследовании COMPASS относили лиц, перенесших ИМ или имеющих многососудистый коронарный атеросклероз в сочетании с атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, возрастом ⩾65 лет или как минимум с двумя из следующих ФР: курение, СД, нетяжелая ХСН в анамнезе, нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе, ХБП с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2.

• Рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной терапии ингибитором агрегации тромбоцитов (АСК** 75-100 мг и клопидогрел** 75 мг) на более длительный срок у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в течение первого года для профилактики ССО [89].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Рекомендуется рассмотреть возможность продления терапии АСК** (75-100 мг в день) с прасугрелом в дозе 10 мг/сут. (5 мг при массе тела менее 60 кг или возрасте старше 75 лет) более 1 года у пациентов стабильной ИБС, перенесших ИМ и подвергнутых ЧКВ для профилактики ССО [89].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов после планового ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и синусовым ритмом

• Пациентам со стабильной стенокардией после планового ЧКВ рекомендуется продолжить прием АСК** в дозе 75-100 мг в сутки для профилактики ССО [93, 94].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• Пациентам со стабильной стенокардией после планового ЧКВ к АСК** рекомендуется добавить клопидогрел** в поддерживающей дозе 75 мг/сут. (в случае приема поддерживающей дозы менее 5 дней рекомендуется добавление нагрузочной дозы клопидогрела** 600 мг) на 6 месяцев после стентирования вне зависимости от типа установленного стента для КА***. В случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения или его высокого риска продолжительность приема клопидогрела** может быть уменьшена до 3 месяцев, а в случае очень высокого риска кровотечения — до 1-го месяца [95].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В особых случаях при плановом стентировании, сопровождающемся высоким риском осложнений (неоптимальное позиционирование стента для КА***, другие осложнения ЧКВ, повышающие риск тромбоза стента для КА***, ЧКВ на стволе ЛКА или множественное стентирование КА, а также при непереносимости АСК**) в качестве антиагрегантов рекомендуется рассмотреть возможность использования других ингибиторов агрегации тромбоцитов: прасугрела или тикагрелора** [96], по крайней мере, в период начальной терапии для профилактики ССО. Баланс эффективности и безопасности применения прасугрела или тикагрелора** по сравнению с клопидогрелом** после ЧКВ у больных стабильной стенокардией и высоким ишемическим риском не изучен. Возможность применения прасугрела или тикагрелора** изучалась лишь в единичных фармакодинамических исследованиях.*

Антитромботическая терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС и ФП

• В случае начала терапии антитромботическими средствами и при отсутствии противопоказаний назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана этексилат**) или прямых ингибиторов фактора Ха (апиксабан**, ривароксабан**)] предпочтительнее, чем назначение антагонистов витамина К (АВК) [97-100].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• Пациентам со стабильной ИБС и ФП (мужчинам с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2; женщинам с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾3) рекомендуется длительная терапия антитромботическими средствами (преимущественно ПОАК (прямые ингибиторы тромбина или прямые ингибиторы фактора Ха) или АВК при условии возможности поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах target therapeutic range (TTR) >70%) для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [101].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

• Пациентам со стабильной ИБС и ФП (мужчинам с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾1; женщинам с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2) рекомендуется рассмотреть необходимость длительной терапии антитромботическими средствами (преимущественно ПОАК (прямые ингибиторы тромбина или прямые ингибиторы фактора Ха) или АВК при условии возможности поддержания МНО в пределах TTR >70%) для профилактики ТЭО [101].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA_2DS_2-VASc (таблица ПБ1-6, Приложение Б1) для оценки риска ТЭО: ишемического инсульта и системных тромбоэмболий.*

Для оценки риска кровотечений предложено использовать несколько шкал, наибольшее распространение имеет шкала HAS-BLED (таблица ПБ1-7, Приложение Б1). Сумма баллов по шкале HAS-BLED⩾3 указывает на высокий риск кровотечений. Тем не менее расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным ограничением к назначению антикоагулянтов.

В первую очередь необходимо провести обследование больного, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые ФР, а при наличии немодифицируемых ФР выбрать наиболее безопасный антикоагулянт. Таблица ПБ1-8, содержащая модифицируемые и немодифицируемые ФР кровотечений, представлена в Приложении Б1.

• У пациентов со стабильной ИБС и ФП и с ИМ в анамнезе и высоким риском повторных ишемических событий, не имеющих повышенного риска жизнеугрожающих кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к антитромботическому средству для перорального приема АСК** в суточной дозе 75-100 мг или клопидогрела** в суточной дозе 75 мг с целью профилактики ССО [91, 101, 102].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Под высоким риском кровотечения понимают наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, старческого возраста и синдрома "хрупкости", ХБП, требующая диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2.*

Антитромботическая терапия после планового ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и ФП или иными показаниями для приёма антитромботических средств

• АСК** и клопидогрел** рекомендовано назначать всем пациентам во время ЧКВ (или после проведения КАГ, когда возможность проведения ЧКВ очевидна) для профилактики раннего тромбоза стентов для КА*** [97-100].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

• Всем пациентам с ФП при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать не АВК, а ПОАК (прямые ингибиторы фактора Ха — апиксабан** в дозе 5 мг х 2 раза в сутки, ривароксабан** в дозе 20 мг 1 раз/сут. или прямые ингибиторы тромбина — дабигатрана этаксилат** в дозе 150 мг х 2 раза/сут. для длительной профилактики тромбэмболических осложнений, включая инсульт [97-100].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Дозу для каждого ПОАК следует выбирать в соответствии с показаниями при ФП. В исследовании ривароксабана PIONEER AF-PCI у пациентов с ФП и ЧКВ использовалась доза 15 мг х 1 раз/сут. или 10 мг х 1 раз/сут. для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин).*

• В случае если у больного имеется высокий риск кровотечения, преобладающий над риском тромбоза стента для КА*** и риском инсульта, рекомендуется предпочесть возможность использования ривароксабана** в дозе 15 мг/сут. [99] или дабигатрана этаксилата** в дозе 110 мг х 2 раза/сут. [98] другим антикоагулянтам.

ЕОК IIaB (УУР В, УДД2)

Комментарии. *Под высоким риском кровотечения понимают наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, старческого возраста и синдрома "хрупкости", ХБП, требующая диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2.*

*Под риском тромбоза стента для КА*** подразумевают риск самого тромбоза и риск смерти от тромбоза. Эти риски определяются нижеперечисленными анатомическими, процедурными и клиническими факторами: ЧКВ на стволе ЛКА или проксимальном отделе ПНА, ЧКВ на последней функционирующей КА, неоптимальное позиционирование стента для КА***, установка стентов для КА*** длиной более 60 мм, бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов для КА***, лечение хронических окклюзий, тромбоз стента для КА*** в анамнезе, возникший вопреки адекватной антитромботической терапии, СД, ХБП.*

Риск инсульта определяется для каждого больного в соответствии с количеством баллов, набранных по шкале CHA_2DS_2-VASc (Приложение Б1, таблица ПБ1-6).

• В случае неосложнённого ЧКВ (вне зависимости от типа установленного стента для КА***) при условии низкого риска тромбоза стента или при риске кровотечения, превышающем риск тромбоза стента для КА***, рекомендуется рассмотреть возможность ограничения длительности терапии АСК** в составе тройной антитромботической терапии (ТАТ) (АСК** + клопидогрел** + АВК) одной неделей [97].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• В случае преобладания риска тромбоза стента для КА*** над риском кровотечения рекомендуется рассмотреть возможность продления ТАТ (АСК** + клопидогрел** + АВК) до 1-6 месяцев [103].

ЕОК IIaC (УУР В УДД 2)

Комментарии. *Мнение об оптимальной длительности ТАТ после планового ЧКВ у больного ФП претерпело ряд существенных изменений за последние годы и продолжает оставаться предметом дискуссий. По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном документе 2018г, длительность ТАТ может быть от 1 до 6 месяцев, а минимальный срок может быть ограничен периодом госпитализации с назначением двойной антитромботической терапии (комбинация полной дозы ПОАК и клопидогрела**) сразу после выписки больного из стационара. Факторами, способствующими удлинению назначения ТАТ, являются использование стентов для КА, выделяющих лекарственное средство***,*

*1 поколения и наличие ФР тромботических осложнений (таких, как стентирование ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА, бифуркационное стентирование, ИМ или тромбоз стента для КА*** в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков антитромботической терапии указывают наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX). Необходимая длительность многокомпонентной антитромботической терапии должна быть чётко обозначена в выписном эпикризе пациента. Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у больного ФП после планового ЧКВ указан на рисунке ПБ1 в Приложении Б1.*

• У пациентов с показаниями к назначению АВК в комбинации с АСК** и/или клопидогрелом** рекомендуется поддерживать целевое МНО в диапазоне от 2,0 до 2,5, а показатель TTR более 70% [97-99].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента для КА*** (независимо от типа установленного стента для КА***) в качестве альтернативы ТАТ АСК**, клопидогрелом** и АВК для перорального приема рекомендуется иметь в виду возможность двойной терапии антитромботическим средством и тикагрелором**/ прасугрелом [98].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Применение тикагрелора** и прасугрела как препаратов, обладающих более мощным антитромбоцитарным действием и потенциально более опасных в отношении риска кровотечений, чем клопидогрел**, в составе ТАТ не рекомендуется.*

*Под риском тромбоза стента для КА*** подразумевают риск самого тромбоза и риск смерти от тромбоза. Эти риски определяются нижеперечисленными анатомическими, процедурными и клиническими факторами: ЧКВ на стволе ЛКА или проксимальном отделе ПНА, ЧКВ на последней функционирующей КА, неоптимальное позиционирование стента для КА***, установка стентов для КА*** длиной более 60 мм, бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов для КА***, лечение хронических окклюзий, тромбоз стента для КА*** в анамнезе, возникший вопреки адекватной антитромботической терапии, СД, ХБП.*

• У пациентов со стабильной ИБС с высоким риском кровотечений из ЖКТ или при наличии кровотечения ЖКТ в анамнезе, получающих АСК** или комбинацию нескольких антитромботических средств, для защиты слизистой желудка и профилактики желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется использовать ингибиторы протоновой помпы (по показанию — профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов) [104-108].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Применение ингибиторов протоновой помпы рекомендуется всем пациентам, получающим ТАТ, а также у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков — возраст ⩾65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование Helicobacter Pylory, хроническое употребление алкоголя) (по показанию профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов). Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.*

Гиполипидемическая терапия

• Все пациенты с хронической ИБС относятся к категории лиц очень высокого риска, поэтому для профилактики ССО им всем рекомендуется коррекция дислипидемии с использованием мероприятий по здоровому образу жизни и оптимальной медикаментозной терапии [21, 24] для профилактики ССО.

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

• Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначить ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) в максимально переносимой дозировке до достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) и его снижения на 50% от исходного уровня [109].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

• Для пациентов с ИБС, перенесших в течение 2 лет на фоне липидснижающей терапии повторное сердечно-сосудистое событие рекомендуется рассмотреть возможность комбинированной липидснижающей терапии для достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,0 ммоль/л [109].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

• При невозможности достижения у пациентов со стабильной ИБС целевого уровня ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) и его снижения на 50% от исходного уровня на фоне максимальных переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, или у пациентов с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется к лечению добавить эзетимиб для профилактики ССО [109].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

• У пациентов со стабильной ИБС при невозможности достижения целевого уровня ХС ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереноси-

мостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется назначить один из ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) (в соответствии с АТХ-классификацией другие гиполипидемические средства, С10АХ) (алирокумаб** или эволокумаб**) для профилактики ССО [109-111].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *При всех формах ИБС терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы нужно начинать сразу после установления диагноза, независимо от уровней ОХС и ХС ЛНП (в отсутствие прямых противопоказаний). Эффективность терапии оценивается по уровню ХС ЛНП: оптимальный уровень этого показателя должен быть <1,4 ммоль/л и снижен на 50% от исходного уровня. Доказано, что снижение уровней ОХС и ХС ЛНП в крови сопровождается снижением общей смертности в популяции и риска всех ССО приблизительно на 20%. Липидснижающая терапия при хронической ИБС проводится, при отсутствии побочных эффектов, неопределенно долго [109]. Широкое применение ингибиторов PCSK9 ограничено нерешенным вопросом финансирования такой терапии из-за ее стоимости.*

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

• У пациентов со стабильной ИБС при сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, СД, СН), для профилактики ССО рекомендуется назначать иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II [21].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ИАПФ снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и прогрессирования СН у пациентов, перенесших ИМ, а также при сопутствующем СД. Назначение иАПФ лицам со стабильный ИБС особенно показано при наличии АГ, ХСН при ФВ ЛЖ ⩽40%, хронических заболеваний почек с начальной и умеренной азотемией. Препараты для назначения при наличии ИБС: периндоприл**, рамиприл. При непереносимости иАПФ, по тем же показаниям, в качестве альтернативы назначают антагонисты рецепторов ангиотензина II. Препараты при наличии ИБС и ХСН: лозартан**, валсартан**, кандесартан [21].*

• Рекомендуется рассмотреть возможность назначения спиронолактона** (25 мг/сут.) или эплеренона у пациентов, перенесших ИМ, которые уже получают терапевтические дозы иАПФ и β-АБ, имеют ФВ ЛЖ ⩽35%, а также СД или СН для профилактики сердечно-сосудистой смерти [112, 113]. Следует соблюдать осторожность при применении антагонистов альдостерона у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2) и у пациентов с уровнем калия в сыворотке крови >5,0 ммоль/л [114].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

3.1.3. Медикаментозное лечение особых форм стабильной ИБС

Лечение микрососудистой стенокардии должно быть направлено на главный механизм ее возникновения — микрососудистую дисфункцию.

• Пациентам с аномальным резервом коронарного кровотока <2,0 или индексом микроциркуляторной резистивности ⩾25 ед с негативным ацетилхолин-провокационным тестом рекомендуется назначение β-АБ, органических нитратов, БКК, иАПФ, изменение образа жизни, коррекция веса [115, 116].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *При неэффективности вышеуказанных препаратов у больных микрососудистой стенокардией для профилактики приступов возможно дополнительное назначение ранолазина [117], никорандила, аминофиллина**.*

• Пациентам с возникшими ЭКГ-изменениями в ответ на введение ацетилхолина хлорида (*S01EB09*), но без выраженной вазоконстрикции эпикардиальных КА (что подтверждает спазм микрососудов), может быть рекомендовано проведение медикаментозного лечения, как у больных с вазоспастической стенокардией для профилактики приступов стенокардии [72].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Эффективность индивидуальной стратегии лечения была продемонстрирована в исследовании CorMiCa, в котором участвовал 151 пациент со стратифицированной медикаментозной терапией (основанной на результатах резерва коронарного кровотока, индекса микроциркуляторной резистивности, теста с ацетилхолином хлоридом (S01EB09)) и группа сравнения с подбором терапии по результатам стандартной КАГ. Спустя год в группе стратифицированной терапии было продемонстрировано улучшение шкалы приступов стенокардии [117].*

Вазоспастическая стенокардия

• Постановка диагноза вазоспастической стенокардии рекомендуется на основании выявления транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии (регистрация ЭКГ в покое, расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ-данных). Для пациентов со стенокардией Принцметалла характерны подъемы сегмента ST во время приступа [70, 118].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• В диагностике вазоспастической стенокардии рекомендуется опираться на регистрацию спонтанных ишемических изменений (как правило, подъема сегмента ST) по данным ЭКГ в 12 отведениях во время приступа, или холтеровского мониторирования сердечного ритма в 12 отведениях с пролонгацией до 1 недели, или имплантированного петлевого регистратора для долговременной регистрации электрической активности проводящей

системы сердца. Рекомендуется проводить холтеровское мониторирование сердечного ритма всем пациентам с вазоспастической стенокардией с целью оценки эффективности медикаментозной терапии [70, 118].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с вероятной вазоспастической стенокардией рекомендуется проведение КАГ с целью исключения возможных стенозов КА. Ангиографическое подтверждение вазоспазма может потребовать проведения фармакологического тестирования в катетеризационной лаборатории [70, 118].

ЕОК IA (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Провокация коронарного спазма считается положительной в случае провокации: а) ангинозного приступа, б) ишемических изменений на ЭКГ, в) выраженной вазоконстрикции эпикардиальных артерий. В случае отсутствия всех трех событий тест следует считать сомнительным. Развитие приступа стенокардии в ответ на введение ацетилхолина хлорида (S01EB09) в отсутствие ангиографически документированного вазоспазма с/или без сопутствующих изменений на ЭКГ может указывать на наличие микрососудистой стенокардии. В этих случаях целесообразно для верификации ишемии миокарда дополнить тест с ацетилхолином хлоридом (S01EB09) введением внутривенно радиофармпрепарата Tc^{99} с последующим проведением ОФЭКТ миокарда [119].*

• Для пациентов с вазомоторными нарушениями эпикардиальных или микрососудов коронарного русла БКК или пролонгированные органические нитраты рекомендуются как препараты выбора для профилактики приступов стенокардии в дополнение к модификации ФР атеросклероза и образа жизни [71].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Нифедипин** продемонстрировал также эффективность в купировании спазма КА, ассоциированного со стентированием КА [120].*

У пациентов со стабильной ИБС особых групп (пожилой возраст, почечная и печеночная недостаточности) применение препаратов осуществлять в соответствии с инструкцией по безопасному использованию (при необходимости допустимо снижение дозировки).

3.2. Хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда)

Решение о выборе метода лечения принимается рентгенэндоваскулярным хирургом, сердечно-сосудистым хирургом и врачом-кардиологом по результатам КАГ, данных неинвазивных и инвазивных методов обследования и анализа клинических данных. В случае отсутствия в клинике сердечно-сосудистого хирурга, при поражении ствола ЛКА с баллом по шкале SYNTAX>32 и при многососудистом поражении с баллом по шкале SYNTAX >23 целесообразно использовать возможности телемедицинских консультаций.

3.2.1. Реваскуляризация у пациентов со стабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда

• Для улучшения прогноза рекомендуется проводить реваскуляризацию при:

— поражении ствола ЛКА >50%,

— проксимальном стенозе ПНА >50%,

— двух и трехсосудистом поражении со стенозами >50% и сниженной ФВ ЛЖ ⩽35%),

— большой площади преходящей ишемии миокарда при нагрузочном стресс-тестировании (>10% площади ЛЖ) или значимом ФРК, либо при стенозе >50% в единственной сохранной КА (при наличии задокументированной ишемии миокарда; или ФРК <0,80, МРК <0,89; или стенозе >90%) [38, 54, 56, 121-144].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Вмешательство на КА улучшает прогноз пациентов с выявленной большой зоной стресс-индуцированной ишемии миокарда. О большой зоне ишемии миокарда также можно судить по наличию гемодинамически значимого поражения крупной КА: ствола ЛКА, проксимального отдела ПНА, двух- или трехсосудистого поражения со снижением функции ЛЖ, единственного сохранившегося коронарного сосуда.*

• Для уменьшения выраженности симптомов ишемии рекомендуется проводить реваскуляризацию при гемодинамически значимом стенозировании КА (по данным нагрузочных стресс-тестов и/или измерения ФРК) при наличии ограничивающей физическую активность стенокардии или ее эквивалентах, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [56, 135-152].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *ЧКВ показано пациентам с ИБС при сохранении симптомов стенокардии несмотря на проводимое оптимальное медикаментозное лечение при наличии гемодинамически значимых поражений КА. Альтернативным способом определения значимости стеноза является измерение ФРК во время диагностической КАГ [62,153] Отказ от вмешательства на стенозах с ФРК ⩾0,80 в пользу только медикаментозной терапии показал свою обоснованность в клинических исследованиях [151, 153]. Следует отметить, что для стенозов КА менее 90% необходимы дополнительные тесты для доказательства их гемодинамической значимости (таких как документированная ишемия миокарда, в т.ч. по данным нагрузочных проб с визуализацией миокарда, или определение ФРК) [130].*

• ЧКВ стенозов (более 70%) проксимальных сегментов КА должно быть рассмотрено у пациентов, которым планируется транскатетерная имплантация аортального клапана [73, 154, 155].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 4)

3.2.2. Реваскуляризация миокарда у больных с вазоспастической стенокардией

• При вазоспастической стенокардии реваскуляризация миокарда не рекомендуется (ЧКВ или КШ) [156-161].

ЕОК IIIC (УУР В, УДД 3)

3.2.3. Выбор метода реваскуляризации миокарда

Для плановой реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС проводят ЧКВ со стентированием КА (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование КА, или стентирование КА) либо операцию КШ (в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце без использования искусственного кровообращения).

• Для выбора наиболее эффективного метода реваскуляризации миокарда с целью минимизации рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рекомендуется учитывать: анатомические особенности поражения КА; сопутствующую патологию и вероятные риски вмешательства; согласие пациента на конкретный способ оперативного вмешательства [38, 54, 56, 121, 128, 129, 131, 140, 146].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *В случае, когда технически возможно проведение и КШ, и ЧКВ при согласии пациента на любой тип оперативного лечения, выбор метода зависит в основном от анатомических особенностей поражения коронарного русла (число и характер поражений, вовлеченность бифуркаций и устьев, протяженность, извитость и кальциноз КА).*

В таблице ПБ1-9 Приложения Б1 представлены эндоваскулярный и хирургический методы реваскуляризации миокарда в зависимости от вовлеченности коронарного русла с указанием уровней убедительности, достоверности и источников литературы [162-180]. При поражении ствола ЛКА или при многососудистом поражении для принятия решения о методе вмешательства на КА необходим подсчет баллов по шкале SYNTAX, который впервые был применен в одноименном исследовании для стратификации риска и определения прогноза пациентов при разных способах оперативного лечения. КШ имеет преимущество перед ЧКВ при поражении ствола ЛКА с баллом по шкале SYNTAX >32 и при многососудистом поражении с баллом по шкале SYNTAX>23.

3.2.4. Выбор типа стена при ЧКВ

В настоящее время существуют два типа стентов для КА***, применяющихся при ЧКВ у пациентов с ИБС: СЛП*** и МС***.

• Всем пациентам со стабильной ИБС при реваскуляризации миокарда методом ЧКВ рекомендуется применение СЛП***, вне зависимости от клинической картины заболевания, типа АСБ, ожидаемой плановой операции, продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии и сопутствующей антикоагулянтной терапии [181-183].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *В зависимости от дизайна стента для КА*** и лекарственного покрытия, выделяют более ранние и новые поколения СЛП***. Как правило, к раннему поколению СЛП*** относятся покрытые сиролимусом или паклитакселем, к новому — эверолимусом, зотаролимусом и биолимусом А9. Дальнейшее развитие технологии производства стентов для КА*** и внедрение в клиническую практику СЛП*** нового (не первого) поколения связано с использованием новых антипролиферативных агентов (эверолимус, зотаролимус, биолимус А9), новых металлических сплавов (кобальт-хром, платина-хром и др.) и платформ стентов для КА***, а также новых полимеров и схем их нанесения. Благодаря применению новых технологий, СЛП*** нового поколения, в отличие от СЛП*** раннего поколения, имеют меньший профиль, большую гибкость и надежность фиксации стента для КА*** к системе доставки, демонстрируя лучшие показатели доставляемости к месту поражения в коронарном русле. СЛП*** нового поколения имеют бесспорное преимущество при сложных коронарных вмешательствах, таких как выраженная извитость и кальциноз КА, малый диаметр артерий (менее 2,5 мм), протяженное поражение (более 20 мм), бифуркационные поражения, стенозы ствола ЛКА, хронические тотальные окклюзии КА, а также при рестенозах. Результаты крупных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований последних лет, а также данные метаанализов продемонстрировали, что применение СЛП*** нового поколения при ЧКВ у пациентов с ИБС ассоциировано со значительно меньшей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с МС***: частота рестеноза снизилась в 5 раз, риск повторной реваскуляризации снизился в 4 раза, риск тромбозов стента для КА*** снизился в 2 раза (преимущественно использовались СЛП***, покрытые эверолимусом, зотаролимусом.) Таким образом, СЛП***, должны применяться у всех пациентов с ИБС [184-187].*

3.2.5. Выбор сосудистого доступа

• Использование радиального доступа рекомендуется для ЧКВ у всех пациентов с ИБС, кроме случаев, когда вмешательство требует другого доступа *(малый диаметр лучевых артерий, окклюзии и извитость артерий верхних конечностей, использование инструментов больших диаметров (более 7 Френч), при высокой вероятности КШ (например, известное поражение КА, неподходящее для ЧКВ) [188-190].*

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Использование радиального доступа является предпочтительным, поскольку снижает смертность и количество серьезных ССО, а также увеличивает безопасность ЧКВ за счет снижения риска*

больших кровотечений и других сосудистых осложнений независимо от формы ИБС.

3.2.6. Тактика операций КШ

Комментарии. *При множественном гемодинамически значимом атеросклерозе КА в большинстве случаев проводится операция КШ с искусственным кровообращением или без него. Кальциноз восходящей аорты, удобное для операции и неосложненное поражение КА предполагает более эффективное в этих случаях КШ без искусственного кровообращения.*

• В качестве шунтов у всех пациентов рекомендуется использование левой внутренней грудной артерии для увеличения времени "выживаемости" шунта. При отсутствии высокого риска стернальных осложнений (ожирения, декомпенсированного СД) рекомендуется использование правой внутренней грудной артерии. В дополнение к внутренним грудным артериям при стенозах коронарных сосудов более 80% и/или их окклюзиях рекомендовано применение лучевой артерии в качестве аортокоронарных шунтов, реваскуляризация остальных ветвей проводится аутовенозными трансплантатами [191-196].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Операции КШ с искусственным кровообращением обеспечивают полную реваскуляризацию миокарда, и в большинстве наблюдений отдаленные результаты лучше, чем без искусственного кровообращения. Широкое применение аутоартериальных трансплантатов обеспечивает лучшую отдаленную проходимость шунтов и снижение количества рецидивов стенокардии [191-196].*

3.3. Лечение рефрактерной стенокардии

К рефрактерной относят стенокардию, симптомы которой длятся более 3-х месяцев, при этом верифицирована преходящая ишемия миокарда, имеется тяжёлое поражение коронарного русла, и эти симптомы не удаётся контролировать путем усиления медикаментозной терапии за счёт добавления препаратов второй и третьей линии, КШ или стентирования, включая ЧКВ хронической полной коронарной окклюзии [12].

• В ряде случаев у пациентов с рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и реваскуляризирующим вмешательствам стенокардией, с учётом низкого качества их жизни — для облегчения симптомов, рекомендуется рассмотреть возможность таких видов лечения, как:

— Контрпульсация наружная [197].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 2)

— Эпидуральная спинномозговая электростимуляция (имплантация системы электростимуляции периферических нервов) [198].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Терапия стволовыми клетками у больных с рефрактерной стенокардией в настоящее время рассматривается лишь как потенциально возможная. Тем не менее, следует отметить, что совокупный анализ на уровне пациентов (n=304), включённых в три двойных слепых плацебо-контролируемых исследования клеточной терапии, среди которых было и исследование RENEW (Эффективность и безопасность внутримиокардиального введения аутологичных CD34+ клеток у пациентов с рефрактерной стенокардией), продемонстрировали, что активное лечение при помощи аутологичных гемопоэтических клеток увеличивает ТФН и уменьшает частоту приступов стенокардии [199].*

• Экстракорпоральная кардиологическая ударно-волновая терапия не рекомендуется при стабильной ИБС [12].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Трансмиокардиальная реваскуляризация не рекомендуется при стабильной ИБС [200].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 2)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Трудоспособных пациентов с впервые установленным диагнозом стабильной ИБС, чья профессиональная деятельность связана с тяжелым физическим трудом и потенциальным общественным риском (летчики, крановщики, водители общественного транспорта и т.п.), рекомендуется направлять на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности [201-205].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентов со стенокардией III-IV ФК рекомендуется направлять на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности [201-205].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Трудоспособность больного со стабильной ИБС зависит от ФК стенокардии и СН, сопутствующих заболеваний, характера профессии.*

Пациентов со стабильной стенокардией I-II ФК без опасных нарушений сердечного ритма и проводимости можно направлять в местные кардиологические санатории, бальнеологические и климатические курорты для проведения комплексной программы реабилитации. Пациентам со стенокардией III-IV ФК и тяжелыми сопутствующими заболеваниями санаторное лечение не рекомендуется [21].

• Рекомендуется включение всех пациентов со стабильной ИБС, больных, перенесших ОКС, ЧКВ или КШ, в комплексные программы вторичной профилактики и реабилитации для повышения приверженности к лечению, изменения образа жизни и коррекции сердечно-сосудистых ФР [206-210].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Программа реабилитация должна осуществляться мультидисциплинарной командой и включать три этапа: стационарный — в период интенсивного наблюдения, и реабилитационный амбулаторный. Правильно построенная программа физической и психологической реабилитации, основанная на индивидуальной оценке возраста, исходном уровне активности и физических ограничений способствует повышению приверженности к медикаментозному лечению и мероприятиям по изменению образа жизни, включающим диету, регулярные физические нагрузки и отказ от курения. После определения индивидуальной переносимости физической нагрузки и оценки связанного с ней риска рекомендуется разработать программу реабилитации, включающую регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-60 минут как минимум 5 дней в неделю. Больных с малоподвижным образом жизни следует активно стимулировать к началу программ физической реабилитации с нагрузками небольшой интенсивности.*

Чтобы помочь больному придерживаться здорового образа жизни, обеспечить контроль сердечно-сосудистых ФР и надлежащую приверженность к медикаментозной терапии, рекомендуются когнитивные поведенческие вмешательства.

• Для реализации программы реабилитации пациентов с ИБС, перенесших ОКС, ЧКВ или КШ, рекомендуется сформировать мультидисциплинарную команду специалистов (врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-диетологи, врачи-физиотерапевты, медицинские психологи, медицинские сестры) [211-219].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется диспансерное наблюдение врача-терапевта для определения частоты визитов, контроля за выполнением предписанных рекомендаций, своевременного изменения терапии, оценки риска ССО, направления на дополнительные исследования, санаторно-курортное лечение и, при необходимости, — на госпитализацию [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами с неосложненными формами стабильной ИБС проводить силами врача-терапевта, врача общей практики (семейного врача) [8-12].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами с осложненными формами стабильной ИБС проводить силами врача-кардиолога [8-12].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• При появлении новых или обострении старых симптомов у пациентов со стабильной ИБС рекомендуется проводить консультацию врача-кардиолога [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Для решения вопроса о направлении пациентов со стабильной ИБС на ЭхоКГ, нагрузочные пробы, КАГ и на другие визуализирующие исследования рекомендуется проводить консультацию врача-кардиолога [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Контрольные амбулаторные осмотры пациентов со стабильной ИБС рекомендуется проводить каждые 4-6 месяцев на первом году лечения врачу-терапевту или врачу-кардиологу (при наличии показаний для диспансерного наблюдения) [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Во время визитов проводят тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование и биохимические исследования крови — в зависимости от клинической картины заболевания.*

Пациентам со стабильной ИБС рекомендуется:

• Регистрация ЭКГ в покое, Расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ-данных 1 раз в год и дополнительно — при ухудшении течения стенокардии, появлении аритмии, а также при назначении/изменении лечения, влияющего на внутрисердечную электрическую проводимость [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Мониторирование ЭКГ-данных с физической нагрузкой или любой визуализирующий ишемию стресс-метод (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами или ПЭТ, или ОФЭКТ перфузионная, с функциональными пробами) рекомендуется проводить больным со стабильной ИБС при появлении новых или возобновлении прежних симптомов заболевания — после исключения нестабильности состояния для определения показаний к реваскуляризации миокарда [8-12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется врачу-терапевту рассмотреть возможность повторного мониторирования ЭКГ-данных с физической нагрузкой не ранее, чем через два года после предыдущего исследования (кроме случаев изменения симптомов заболевания) для оценки эффективности назначенной терапии и определения показаний для реваскуляризации миокарда [8-12].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

• Врачу-терапевту рекомендуется проводить вторичную профилактику ССО всем пациентам со стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, а также запланировать их контрольный визит к врачу после выписки из стационара в течение 3 дней [8-12].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

• Всем трудоспособным пациентам с диагнозом стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда рекомендуется советовать возвращение к своей работе и прежнему уровню полноценной деятельности для улучшения качества жизни пациента. При возобновлении симптомов рекомендовать немедленно обращаться к врачу [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• После реваскуляризации миокарда всем пациентам с ИБС рекомендуется антитромботическая терапия (обычно использование АСК**) на неопределенно долгое время для профилактики ССО [8-12].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после планового ЧКВ с имплантацией МС*** рекомендуется двойная антитромботическая терапия в течение как минимум одного месяца для профилактики тромбоза стента для КА*** [8-12].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам после планового ЧКВ с имплантацией СЛП***, рекомендуется двойная терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов в течение 6 месяцев для профилактики тромбоза стента для КА*** [8-12].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС при высоком риске ишемических осложнений после реваскуляризации (тромбоз стента для КА***, рецидив ОКС, ИМ в анамнезе) и низком риске кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность назначения двойной антитромботической терапии в течение более 12 месяцев для профилактики ССО [8-12].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС при высоком риске кровотечений, или при сопутствующей терапии антикоагулянтами, рекомендуется рассмотреть возможность назначения двойной терапиия ингибиторами агрегации тромбоцитов в течение 1-3 месяцев после реваскуляризации миокарда для профилактики развития больших и жизнеугрожающих кровотечений [8-12].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС при возобновлении стенокардии после реваскуляризации миокарда рекомендуется провести стресс-методы визуализации для подтверждения наличия ишемии миокарда (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ перфузионная, с функциональными пробами) [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС при низком риске ССО (например, ишемия <5% миокарда по данным стресс-визуализации с помощью сцинтиграфии миокарда) для улучшения прогноза и профилактики приступов стенокардии рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия, описанная выше в разделе “Лечение” [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИБС при высоком риске ССО (например, ишемия >10% миокарда по данным стресс-визуализации) рекомендуется провести КАГ для выявления показаний к реваскуляризации миокарда [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У некоторых пациентов после ЧКВ высокого риска (например, при стентировании ствола левой КА) рекомендуется провести контрольную КАГ через 3-12 месяцев после вмешательства для контроля состояния стента для КА***, исключения рестеноза/тромбоза и определения показаний для возможного повторного вмешательства [8-12].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Повсеместное проведение контрольной КАГ в ранние и поздние сроки после ЧКВ, в отсутствие рецидивирования клинической симптоматики не рекомендуется [8-12].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• Трудоспособным пациентам со стабильной ИБС, чья профессиональная деятельность связана с потенциальным общественным риском (водители, крановщики, пилоты и пр.), после реваскуляризации миокарда рекомендуется проводить плановую нагрузочную пробу с визуализацией (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ, или ОФЭКТ перфузионная, с функциональными пробами) в ранние сроки (через 4-6 месяцев) после выписки из стационара для исключения скрытой ишемии миокарда [8-12].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ИБС и сохраняющейся клиникой стенокардии любого ФК не рекомендуется участие в спортивных состязаниях и командных играх [8-12].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• Всем больным, перенесшим ИМ, КШ и ЧКВ со стентированием КА, страдающим стенокардией, рекомендованы тренировки умеренной интенсивности (ходьба, велосипед реабилитационный (велотренажер)) 3 раза в неделю продолжительностью до 30 минут для улучшения качества жизни пациентов с ИБС [8-12].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с низким уровнем физической активности тренировочная программа должна быть максимально облегченной, с постепенным, по мере тренированности, увеличением нагрузки. Регулярные физические тренировки также помогают снизить избыточную массу тела, снизить повышенное АД. Физическое состояние пациента с ИБС во многом определяет и его способность к реализации сексуальной активности. Перед тем, как рекомендовать тот или иной вид*

физической активности, врач должен получить результаты нагрузочного теста с определением функциональных возможностей больного.

• Всем пациентам с ИБС рекомендуется ежегодная сезонная вакцинация против гриппа, особенно настоятельно — лицам пожилого возраста (в отсутствие абсолютных противопоказаний) для профилактики повторных ССО и улучшения качества жизни [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации

• Госпитализация пациентов со стабильной ИБС рекомендуется при сохранении высокого ФК стенокардии (III-IV ФК), несмотря на проводимое в полном объеме медикаментозное лечение для проведения инвазивных исследований и/или реваскуляризации миокарда [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Госпитализация пациентов со стабильной ИБС рекомендуется при декомпенсации явлений СН, не поддающихся медикаментозному лечению на амбулаторном этапе [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Госпитализация пациентов со стабильной ИБС рекомендуется при возникновении значимых или жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости сердца [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Всех пациентов с подозрением на впервые возникшую стенокардию или обострение имевшейся ранее хронической ИБС (с подозрением на ОКС) рекомендуется экстренно госпитализировать, предпочтительно в стационар, где возможно инвазивное лечение [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Поскольку многим больным с подозрением на ОКС может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой коронарной и иной патологии. Больной с признаками высокого риска неблагоприятного исхода должен быть госпитализирован в стационар с возможностью инвазивного лечения. За более исчерпывающей информацией рекомендуется обратиться к Клиническим рекомендациям по лечению ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ.*

• На догоспитальном этапе не рекомендуется проведение диагностических мероприятий, направленных на подтверждение или исключение диагноза ОКС, исключая сбор жалоб и анамнеза, осмотр, запись ЭКГ [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Диагноз ОКС клинический, и никаких его подтверждений на догоспитальном этапе не требуется. Регистрация ЭКГ нужна для определения патогенетического варианта ОКС (с подъемом ST или без) и, соответственно, необходимости срочного реперфузионного лечения. Любые догоспитальные диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию, неприемлемы.*

• Пациентам с хронической ИБС вне обострения рекомендуется проходить лечение на амбулаторном этапе под наблюдением врача-терапевта или (при наличии показаний) врача-кардиолога [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ИБС вне обострения рекомендуется госпитализация в стационар или дневной стационар для проведения КАГ (а также ряда диагностических исследований во время проведения КАГ) и госпитализация в стационар для реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ) [8-12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Показания к выписке пациента из стационара

• Пациентов с ИБС рекомендуется выписывать из стационара при условии клинической стабилизации состояния, после завершения оценки риска неблагоприятного исхода (включая проведение КАГ и/или неинвазивные стресс-тесты, перечисленные в разделе “Инструментальные диагностические исследования” в случаях, когда это показано) и реализации выбранной стратегии лечения [8, 11].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• После исключения диагноза ОКС всех пациентов с ИБС рекомендуется выписать на амбулаторный этап лечения или перевести в профильное отделение при выявлении другого основного заболевания, требующего госпитализации [8, 11].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Иные организационные технологии

• При подозрении на ОКС рекомендуется интенсивное наблюдение за пациентами с суточным прикроватным мониторированием жизненных функций и параметров, включая мониторирование ритма сердца, пока не будет подтверждено или отвергнуто наличие ОКС, не определен риск неблагоприятного исхода, не выбрана стратегия ведения пациента и исключены другие угрожающие жизни заболевания и осложнения [8-12, 220-223].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Мониторирование ритма сердца рекомендуется продлить при повышенном риске возникновения аритмий (нестабильность гемодинамики, имевшиеся серьезные аритмии, ФВ ЛЖ <40%, безуспешные попытки реперфузионного лечения, сохраняющиеся критические стенозы в крупных КА, осложнения при ЧКВ, сумма баллов по шкале GRACE >140). У больных, не имеющих признаков продолжающейся ишемии миокарда, продление мониторирования ритма сердца возможно при подозрении на спазм КА, а также при наличии симптомов, не позволяющих исключить аритмию.*

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) Представлена в Приложениях А-Г

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	ЕОК класс и уровень	УУР	УДД	Да/Нет
1.	Выполнено ЭКГ исследование.	IC	C	1	
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый.	IB	B	1	
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	IB	B	1	
4.	Выполнен анализ крови биохимический по оценке липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, триглицериды).	IC	C	1	
5.	Выполнена ЭхоКГ.	IB	B	1	
6.	Выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных отделов сонных артерий	II C	C	2	
7.	Выполнен один из неинвазивных нагрузочных тестов для верификации ишемии при условии отсутствия противопоказаний.	IIb B	B	3	
8.	Проведена терапия АСК** и гиполипидемическими средствами, иАПФ и/или антагонистами рецепторов к ангиотензину II.	I A	A	1	
9.	Назначена терапия β-АБ и/или БКК и/или органическими нитратами.	I A	A	1	
10.	Достигнуты рекомендованные целевые уровни ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на фоне назначенной терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, если не были достигнуты, то проведена интенсификация терапии (максимально переносимая доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при недостаточном эффекте — добавлен эзетимиб). При непереносимости статинов назначен эзетимиб.	I B	B	1	
11.	Своевременно выполнены КАГ и хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда при неэффективности оптимальной медикаментозной терапии).	IC	C	1	
12.	Проведен повторный осмотр пациента и оценка эффективности терапии не более чем через 6 мес. от момента постановки диагноза ИБС.	IIIC	C	5	

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КАГ — коронароангиография, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Литература/References

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312(7023):71-2. doi:10.1136/bmj.312.7023.71.
2. Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (ed. from 03.04.2017) "on the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
3. Epidemiological dictionary: ed. John M. last for the International epidemiological Association. 4th ed., Moscow, 2009, 316 p. (In Russ.) Эпидемиологический словарь: под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. 4-е изд. М., 2009. 316 с.
4. GOSTR 52379-2005. Good clinical practice, Moscow: Standardinform, 2005, 39 p. (In Russ.) ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ, 2005. 39 с.
5. Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (ed. from 03.07.2016) "On the Circulation of Medicines". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
6. Small Medical Encyclopedia. M.: Medical Encyclopedia, 1991-1996. (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991-1996гг. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
7. Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the persuasiveness of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
8. Guidelines for Cardiology: edited by Acad. EI. Chazova. In 4 volumes. Moscow: Praktika Publishing House, 2014. (In Russ.) Руководство по кардиологии: под ред. акад. Е.И. Чазова. В 4 т. М.: Издательский дом "Практика", 2014.
9. Karpov YuA, Sorokin EV. Stable ischemic heart disease: strategy and tactics of treatment. 2nd ed., Revised and enlarged. Moscow: Medical Information Agency, 2012. 271 p. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 271 с. ISBN 978-5-9986-0080-7.
10. Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev A, et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Practical advice. Cardiological Bulletin. 2015;3:3-33. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;3:3-33.
11. Cardiology: national guidelines: ed. EV. Shlyakhto. 2nd ed., Revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media, 2015. 800 p. (In Russ.) Кардиология: национальное руководство: под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с. ISBN 978-5-9704-4810-6.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC) Eur Heart J. 2020;41:407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
13. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation. 1976;54:522-3.
14. International classification of diseases ICD-10. (In Russ.) Международная классификация болезней МКБ-10. http://www.mkb10.ru.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
16. Diagnosis and treatment of stable coronary heart disease. Clinical guidelines. M.; 2013.69 p. (In Russ.) Диагностика и лечение стабильной ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. М.; 2013. 69 с.
17. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979;300:1350-8. doi:10.1056/NEJM197906143002402.
18. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Eur Heart. J 2011;32:1316-30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014.
19. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;20:574-81. doi:10.1093/ehjci/jey182.
20. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1301-10. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.

21. Montalescot G, SechtemU, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
22. Arutyunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in diseases caused by atherosclerosis. Conclusion of the Council of Experts. Russian Journal of Cardiology. 2019;(9):44-51. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Бойцов С. А., Воевода М. И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2019;(9):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016;37(29):2315-381. doi:10. 1093/eurheart/ehw106.
24. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. M., 2017. 44 p. (In Russ.) Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. М., 2017. 44 с.
25. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
26. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation. 2003;108:1263-77. doi:10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE.
27. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1909-11. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.005.
28. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1191-204. doi:10.1093/ehjci/jew333.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina — results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006;332:262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
30. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31:967-73. doi:10.1007/s10554-015-0646-6.
31. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1205-1205af. doi:10.1093/ehjci/jex182.
32. Thomson HL, Basmadjian AJ, Rainbird AJ, et al. Contrast echocardiography improves the accuracy and reproducibility of left ventricular remodeling measurements: a prospective, randomly assigned, blinded study. J Am Coll Cardiol. 2001;38:867-75. doi:10.1016/s0735-1097(01)01416-4.
33. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. JAMA. 2016;316:1051-60. doi:10.1001/jama.2016.12680.
34. Boogers MJ, Broersen A, Van Velzen JE, et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. Eur. Heart J. 2012;33(8):1007-16. doi:10.1093/eurheartj/ehr465.
35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis. 2004;18:346-9. doi:10.1159/000081812.
36. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241:507-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
37. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. Eur Heart J. 1998;19:578-87. doi:10.1053/euhj.1997.0819.
38. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation. 1997;95:2037-43. doi:10.1161/01.CIR.95.8.2037.
39. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study). Am J Cardiol. 1997;80:1395-401. doi:10.1016/S0002-9149(97)00706-6.
40. Versteylen MO, Joosen IA, Shaw LJ, et al. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. J Nucl Cardiol. 2011;18:904-11. doi:10.1007/s12350-011-9425-5.
41. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2:400-8. doi:10.1001/jamacardio.2016.5501.
42. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. Atherosclerosis. 2012;220:557-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.027.
43. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation. 2017;136:1993-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578.
44. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. Eur Heart J. 2018;40:1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
45. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. BMJ. 2018;360:k504. doi:10.1136/bmj.k504.
46. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation. 2017;135:2320-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360.
47. de Azevedo CF, Hadlich MS, Bezerra SG, et al. Prognostic value of CT angiography in patients with inconclusive functional stress tests. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:740-51. doi:10.1016/j.jcmg.2011.02.017.
48. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018;39:3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
49. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:195-202. doi:10.1093/ehjci/jew049.
50. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1759-68. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.026.
51. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, et al. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. Eur Heart J. 2014;35:633-8. doi:10.1093/eurheartj/eht512.
52. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. J AmColl Cardiol. 2017;69:1761-70. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046.
53. Roifman I, Wijeysundera HC, Austin PC, et al. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the diagnosis of stable coronary artery disease. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005462. doi:10.1161/JAHA.116.005462.
54. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, et al. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. J Nucl Cardiol. 2004;11(5):551-61. doi:10.1016/j.nuclcard.2004.06.128.
55. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105(17):1335-42. doi:10.1136/heartjnl-2018-314649.
56. Johnson NP, Toth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1641-54. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.973.
57. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2247-55. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.055.
58. Merkulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, shuntography. In illustrations and diagrams. M.: Media-Medica, 2011. 100 p. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография. В иллюстрациях и схемах. М.: Медиа-Медика, 2011. 100 с. ISBN: 978-5-905305-03-0.
59. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. Eur Heart J. 2019;40(2):180-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy812.
60. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation. 1994;90:2645-57. doi:10.1161/01.cir.90.6.2645.
61. DeBruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012;367:991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.

62. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. Am J Cardiol. 2002;89(4):377-80. doi:10.1016/s0002-9149(01)02255-x.
63. Mironov VM, Merkulov EV, Tereshchenko AS, et al. Measurement of fractional reserve blood flow for the choice of treatment tactics in patients with multivessel and multilevel coronary lesions. Atherosclerosis and dyslipidemia, 2014;2(15):17-22. (In Russ.) Миронов В. М., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., и др. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;2(15):17-22.
64. Liou K, Negishi K, Ho S, et al. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(8):724-35.e4. doi:10.1016/j.echo.2016.03.002.
65. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:1445-53. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.017.
66. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Circulation. 2015;131:1054-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
67. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. Circulation. 2014;129:1723-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096.
68. Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, et al. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: long-term follow-up of the Heart Quest cohort. Int J Cardiol. 2016;221:539-45. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.035.
69. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2349-58. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.016.
70. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J. 2017;38:2565-68. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
71. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ J. 2014;78:2779-801. doi:10.1253/circj.cj-66-0098.
72. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. J Am Coll Cardiol. 2018;72:2841-55. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.006.
73. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
74. Kass M, Allan R, Haddad H. Diagnosis of graft coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2007;22:139-45. doi:10.1097/HCO.0b013e328021066b.
75. Baris N, Sipahi I, Kapadia SR, et al. Coronary angiography for follow-up of heart transplant recipients: insights from TIMI frame count and TIMI myocardial perfusion grade. J Heart Lung Transplant. 2007;26:593-7. doi:10.1016/j.healun.2007.03.016.
76. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:367-77. doi:10.1016/j.jcin.2010.02.007.
77. D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. Am Heart J. 2015;169(5):663-73. doi:10.1016/j.ahj.2015.01.013.
78. Waksman R, Legutko J, Singh J, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. J Am Coll Cardiol. 2013;61:917-23. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.012.
79. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:868-74. doi:10.1016/j.jcin.2014.02.015.
80. Ben-Dor I, Torguson R, Deksissa T, et al. Intravascular ultrasound lumen area parameters for assessment of physiological ischemia by fractional flow reserve in intermediate coronary artery stenosis. Cardiovasc Revasc Med. 2012;13(3):177-82. doi:10.1016/j.carrev.2011.12.003.
81. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med. 1991;325:849-53. doi:10.1056/NEJM199109193251204.
82. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:1361-70. doi:10.1016/j.jcmg.2016.10.025.
83. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet. 2015;385:2383-91. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
84. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
85. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67.
86. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:435-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
87. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin 3567 in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of 3568 individual participant data from randomized trials. Lancet. 2009;373:1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
88. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
89. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al., DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
90. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
91. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
92. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
93. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. Circulation. 1998;98(16):1597-603. doi:10.1161/01.cir.98.16.1597.
94. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation. 1998;98(20):2126-32. doi:10.1161/01.cir.98.20.2126.
95. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 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;39:213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
96. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(2):154-69. doi:10.1038/nrd2957.
97. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:1509-24. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
98. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
99. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423-34. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
100. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
101. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
102. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med. 2002;347:969-74. doi:10.1056/NEJMoa020496.
103. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. Circulation. 2020;141(9):781-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
104. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1007964.
105. Kwok C, Shing, Jeevanantham V, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. Int J Cardiol. 2012;167:965-74. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.085.
106. Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Archives of Medical Research. 2012;43:212-24. doi:10.1016/j.arcmed.2012.04.004.
107. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy. Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;8:47-55. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177.
108. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. Eur Heart J. 2019;40:1963-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz104.
109. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

110. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(7):613-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.0886.
111. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:387-96. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.039.
112. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
113. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. Eur J Heart Fail. 2017;19:792-9. doi:10.1002/ejhf.688.
114. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
115. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J. 2011;162:678-84. doi:10.1016/j.ahj.2011.07.011.
116. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2015;1:65-71. doi:10.1093/ehjcvp/pvu020.
117. Crea F, Lanza G. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine. European Heart Journal. 2016;37:1514-6. doi:10.1093/eurheartj/ehw021.
118. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. Am J Cardiol. 1980;46:329-34. doi:10.1016/0002-9149(80)90080-6.
119. Sergienko VB, Samoilenko E, Sayutina EV, et al. The role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease with unchanged and slightly altered coronary arteries. Cardiology. 1999;1:25-30. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Самойленко Е., Саютина Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ИБС с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями. Кардиология. 1999;1:25-30.
120. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A et al. Beneficial effects of long acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. Eur Heart J. 2016;37:2713-21. doi:10.1093/eurheartj/ehw256.
121. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829
122. BARI Study Group 2D, Frye RL, August P et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
123. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122:949-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669.
124. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet. 1994;344:563-70. doi:10.1016/s0140-6736(94)91963-1.
125. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. Circulation. 2013;127:2177-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646.
126. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, et al., Alberta for Provincial Project in Outcome Assessment Coronary Heart Disease Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: A report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Am Heart J. 2001;142:119-26. doi:10.1067/mhj.2001.116072.
127. Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left main coronary artery disease: Secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1233-46. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.089.
128. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. Ann Thorac Surg. 2006;82:1420-8; discussion 1428-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.04.044.
129. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med. 2008;358:331-41. doi:10.1056/NEJMoa071804.
130. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. Circulation 2012;125:1870-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071811.
131. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. Circulation. 1995;91:2335-44. doi:10.1161/01.cir.91.9.2335.
132. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study G. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. Circulation. 2009;120:2529-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913111.
133. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. N Engl J Med. 1985;312:1665-71. doi:10.1056/NEJM198506273122603.
134. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16. doi:10.1056/NEJMoa1100356.
135. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111:1013-25. doi:10.1016/s0022-5223(96)70378-1.
136. Baker DW, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. JAMA. 1994;272:1528-34. doi:10.1001/jama.272.19.1528.
137. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374:1511-20. doi:10.1056/NEJMoa1602001.
138. Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. J Am Coll Cardiol. 2014;64:553-61. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.064.
139. Petrie MC, Jhund PS, She L, et al., STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: An analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). Circulation. 2016;134:1314-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800.
140. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117(10):1283-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
141. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;107:2900-7. doi:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41
142. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol. 2015;115:1194-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.556.
143. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: A collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2014;174:232-40. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12855.
144. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, et al.; Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:469-79. doi:10.1016/j.jcin.2008.08.002.
145. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al., ORBITA Investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
146. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: A meta-analysis. Circulation. 2005;111:2906-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521864.
147. Schomig A, Mehilli J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;52:894-904. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.051.
148. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: A quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet. 2009;373:911-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)60319-6.
149. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. Circulation. 2013;127:769-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961.
150. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:476-90. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.

151. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. Can J Cardiol. 2013;29:472-82. doi:10.1016/j.cjca.2012.07.010.
152. DeBruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al; FAME-2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2014;371:1208-17. doi:10.1056/NEJMoa1408758.
153. Mironov VM, Merkulov EV, Samko AN. Assessment of the fractional reserve of blood flow. Cardiology. 2012;52(8):66-71. (In Russ.) Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва кровотока. Кардиология. 2012;52(8):66-71.
154. Witberg G, Regev E, Chen S, et al. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:1428-35. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.035.
155. Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, et al. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM registry. J Am Coll Cardiol. 2016;67:951-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.103.
156. Kaikita K, Ogawa H. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (Revised Version 2013). Nihon Rinsho. 2016;74 Suppl 6:54-7.
157. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1120-6. doi:10.1016/s0735-1097(02)01746-1.
158. Corcos T, David PR, Bourassa MG, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. J Am Coll Cardiol. 1985;5:1046-54. doi:10.1016/s0735-1097(85)80004-8.
159. Bertrand ME, LaBlanche JM, Thieuleux FA, et al. Comparative results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients. J Am Coll Cardiol. 1986;8:504-8. doi:10.1016/s0735-1097(86)80174-7.
160. Prinzmetal M, Ekmekci A, Kennamer R, et al. Variantform of angina pectoris, previously undelineated syndrome. JAMA. 1960;174:1794-800. doi:10.1001/jama.1960.03030140016004.
161. MacAlpin RN. Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. Am J Cardiol. 1980;46:143-53. doi:10.1016/0002-9149(80)90616-5.
162. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. Am J Med. 2009;122:152-61. doi:10.1016/j.amjmed.2008.07.027.
163. Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. BMJ. 2007;334(7594):617. doi:10.1136/bmj.39106.476215.BE.
164. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:483-91. doi:10.1016/j.jcin.2008.07.001.
165. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:20-6. doi:10.1016/j.jcin.2012.09.008.
166. Hannan EL, Zhong Y, Walford G, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2717-26. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.074.
167. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:30-8. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.006
168. Thiele H, Neumann-Schniedewind P, Jacobs S, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2009;53:2324-31. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.032.
169. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical data. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1426-32. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.005.
170. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol. 2017;2:1079-88. doi:10.1001/jamacardio.2017.2895.
171. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-72. doi:10.1056/NEJMoa0804626
172. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. N Engl J Med. 2015;372:1204-12. doi:10.1056/NEJMoa1415447
173. Chang M, Ahn JM, Lee CW, et al. Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease. J Am Coll Cardiol 2016;68:29-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.034.
174. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J. 2014;35:2821-30. doi:10.1093/eurheartj/ehu213.
175. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000354. doi:10.1161/JAHA.113.000354.
176. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. BMJ Open. 2015;5:e010055. doi:10.1136/bmjopen-2015-010055.
177. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, et al; CARDS Investigators VA. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2013;61:808-16. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.044.
178. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:1006-13. doi:10.1093/ejcts/ezt017.
179. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55:432-40. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.014.
180. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: Patient-level pooled analysis of 6081 patients. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9:e003255. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
181. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. BMJ. 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859.
182. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. N Engl J Med. 2016;375:1242-52. doi:10.1056/NEJMoa1607991.
183. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2496-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.017.
184. Stefanini GG, Byrne RA, Windecker S. State of the art: coronary artery stent — past, present and future. EuroIntervention. 2017;13(6):706-16. doi:10.4244/EIJ-D-17-00557.
185. Sabate M, Windecker S, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. Eur Heart J. 2016;37:229-40. doi:10.1093/eurheartj/ehv500.
186. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet. 2016;387:537-44. doi:10.1016/S0140-6736(15)00979-4.
187. Cassese S, Byrne RA, Juni P, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized trials. EuroIntervention. 2018;13:1565-73. doi:10.4244/EIJ-D-17-00492.
188. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomized multicentre trial. Lancet. 2015;385:2465-76. doi:10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
189. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomized, parallel group, multicentre trial. Lancet. 2011;377:1409-20. doi:10.1016/S0140-6736(11)60404-2.
190. Ferrante G, Rao SV, Juni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:1419-34. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.014.
191. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
192. Gaudino M, Angelini G D, Antoniades C, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. J Am Heart Assoc. 2018;7(16):e009934. doi:10.1161/JAHA.118.009934.
193. Melby SJ, Saint LL, Balsara K, et al. Complete coronary revascularization improves survival in octogenarians. Ann Thorac Surg. 2016;102:505-11. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.065.
194. Taggart DP, Altman DG, Gray AM et al. Randomiz,ed trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. N Engl J Med. 2016;375:2540-9. doi:10.1056/NEJMoa1610021.
195. Gaudino M, Tranbaugh R, Fremes S. Bilateral versus single internal thoracic artery grafts. N Engl J Med. 2017;376:e37. doi:10.1056/NEJMc1703358.
196. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 2018; 378:2069-77. doi:10.1056/NEJMoa1716026.
197. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counter pulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a sub study of the

Multicenter Study of Enhanced External Counter pulsation. J Investig Med. 2002;50:25-32. doi:10.2310/6650.2002.33514.
198. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. Neuromodulation. 2012;15:550-8. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00452.x.
199. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. Eur Heart J. 2018;39:2208–2216. doi:10.1093/eurheartj/ehx764.
200. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2:CD003712. doi:10.1002/14651858.CD003712.pub3.
201. Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. BMJ. 2015;351:h5000 doi:10.1136/bmj.h5000.
202. Taylor RS, Brown A, Ibrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116:682-92. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.009.
203. Clark AM, Hurtling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med. 2005;143:659-72. doi:10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010.
204. Decreet of the Government of the Russian Federation dated 16.05.2019 N 607 “On Amending the Rules for Recognizing a Person as Disabled.” (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 16.05.2019 N 607 “О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом”.
205. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:369-74. doi:10.1097/01.hjr.0000199492.00967.11.
206. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
207. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O’Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011;31:273-81. doi:10.1097/HCR.0b013e318220a7c9.
208. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;1:CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub2.
209. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:620-40. doi:10.1177/2047487312462824.
210. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, et al. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and Mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). Am J Cardiol. 2014;113:1933-40. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.033.
211. Burning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57:443-53. doi:10.1016/j.pcad.2014.10.006.
212. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
213. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol. 2016;23:1914-39. doi:10.1177/2047487316671181.
214. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the 4916 European cardiac rehabilitation registry. Int J Cardiol. 2017;228:58-67. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.059.
215. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017.
216. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, et al. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. Eur J Prev Cardiol. 2018;25:1864-72. doi:10.1177/2047487318795194.
217. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, et al. Effect of Changes in Physical Activity on Risk for Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 2018;12:143-8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.10.002.
218. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomized trial. Br J Gen Pract. 2010;60:40-6. doi:10.3399/bjgp10X482095.
219. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomized controlled trial. Lancet. 2008;371:1999-2012. doi:10.1016/S0140-6736(08)60868-5.
220. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, et al. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. Am J Cardiol. 1987;60(10):766-70. doi:10.1016/0002-9149(87)91020-4.
221. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol. 2003;91(2):224-7. doi:10.1016/s0002-9149(02)03111-9.
222. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. Eur Heart J. 2006;27:1706-11. doi:10.1093/eurheartj/ehl100.
223. Piccini JP, White JA, Mehta RH, et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2012;126:41-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071860.
224. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(1):e002666. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002666.
225. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. Eur Heart J. 2017;38(13):991-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.
226. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Eur J Echocardiogr. 2009;10(7):813-25. doi:10.1093/ejechocard/jep084.
227. Mowatt G, Brazzelli M, Gemmell H, et al. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease and following myocardial infarction. Nucl Med Commun. 2005;26(3):217-29. doi:10.1097/00006231-200503000-00006.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В.*, Бощенко А. А., Руда М. М.

Члены Рабочей группы: Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Аронов Д. М., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Болдуева С. А., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Габинский Я. Л., Галявич А. С., Глезер М. Г., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Гринштейн Ю. И., Давидович И. М., Ежов М. В., Карпов Р. С., Кореннова О. Ю., Космачева Е. Д., Кошельская О. А., Кухарчук В. В., Лопатин Ю. М., Миронов В. М., Марцевич С. Ю., Миролюбова О. А., Михин В. П., Недошивин А. О., Олейников В. Э., Панов А. В., Панченко Е. П., Перепеч Н. Б., Петрова М. М., Поздняков Ю. М., Протасов К. В., Савенков М. П., Самко А. Н., Скибицкий В. В., Соболева Г. Н., Шалаев С. В., Шапошник И. И., Шевченко А. О., Шевченко О. П., Ширяев А. А., Шляхто Е. В., Чумакова Г. А., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Научного общества по атеротромбозу (НОАТ), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) — на основе достижений доказательной медицины, отечественного и зарубежного клинического опыта в области стабильной ИБС, атеросклероза и сердечно-сосудистой профилактики. Основой настоящей версии клинических рекомендаций стали российские и зарубежные фундаментальные руководства и монографии по кардиологии и внутренним болезням, результаты крупных международных медицинских регистров и рандомизированных исследований, последние версии европейских и американских методических руководств для специалистов-кардиологов и врачей общей практики. Источниками современных обновлений были журнальные публикации в авторитетных рецензируемых журналах, входящих в российские и зарубежные индексы научного цитирования.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
2. Врач-терапевт медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
5. Врач по рентгенэноваскулярным методам диагностики и лечения.

В ходе разработки использованы международные шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств (Таблицы ПА2-1 и ПА2-2), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы ПА2-3, ПА2-4 и ПА2-5), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Вследствие того, что члены РКО входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Таблица ПА2-1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/ лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
II IIa IIb	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Целесообразно применять Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны /неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица ПА2-2

Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	**Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров**

Таблица ПА2-3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица ПА2-4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования “случай-контроль”
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица ПА2-5

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрав РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г. №918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г. №520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г. №173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”.
4. Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России, 2018г.

Приложениие Б1. Справочная информация

Таблица ПАЗ-1

ФК стенокардии

ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает только при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности.	Приступы стенокардии возникают при средней физической нагрузке: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветре, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице более чем на один этаж (>2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения.	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность: возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м, при подъеме по лестнице на 1-2 пролета. Изредка приступы возникают в покое.	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое.

Таблица ПАЗ-2

ПТВ диагноза ИБС в зависимости от пола, возраста и характера боли в грудной клетке [19, 20]

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка при нагрузке*	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Примечание: * — группа включает пациентов, имеющих только одышку или одышку как основной клинический симптом; темно-зеленым цветом выделены ячейки, где проведение нагрузочных тестов наиболее эффективно (ПТВ >15%), тут ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ ⩾3%; светло-зеленые ячейки обозначают ПТВ ИБС 5-15%, здесь нагрузочное тестирование может обсуждаться после оценки общей клинической вероятности наличия ИБС на основе выявления модификаторов риска

Таблица ПАЗ-3

Стадии ХБП и клинический план действий

Стадии	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	Действия*
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	⩾90	Диагноз и лечение; лечение сопутствующих заболеваний; замедление прогрессии заболевания; снижение риска ССЗ
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60-89	Оценка скорости прогрессии
3А	Умеренное снижение СКФ	45-59	Исследование и лечение осложнений
3Б	Выраженное снижение СКФ	30-44	
4	Тяжелое снижение СКФ	15-29	Подготовка к заместительной терапии
5	Терминальная почечная недостаточность	<15 (или диализ)	Заместительная терапия (при наличии уремии)

Примечания: * — включает также действия на предшествующих стадиях болезни. Определение ХБП: признаки повреждения почек или СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 в течение 3 месяцев и более.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица ПАЗ-4

Критерии риска ССО по данным диагностических тестов

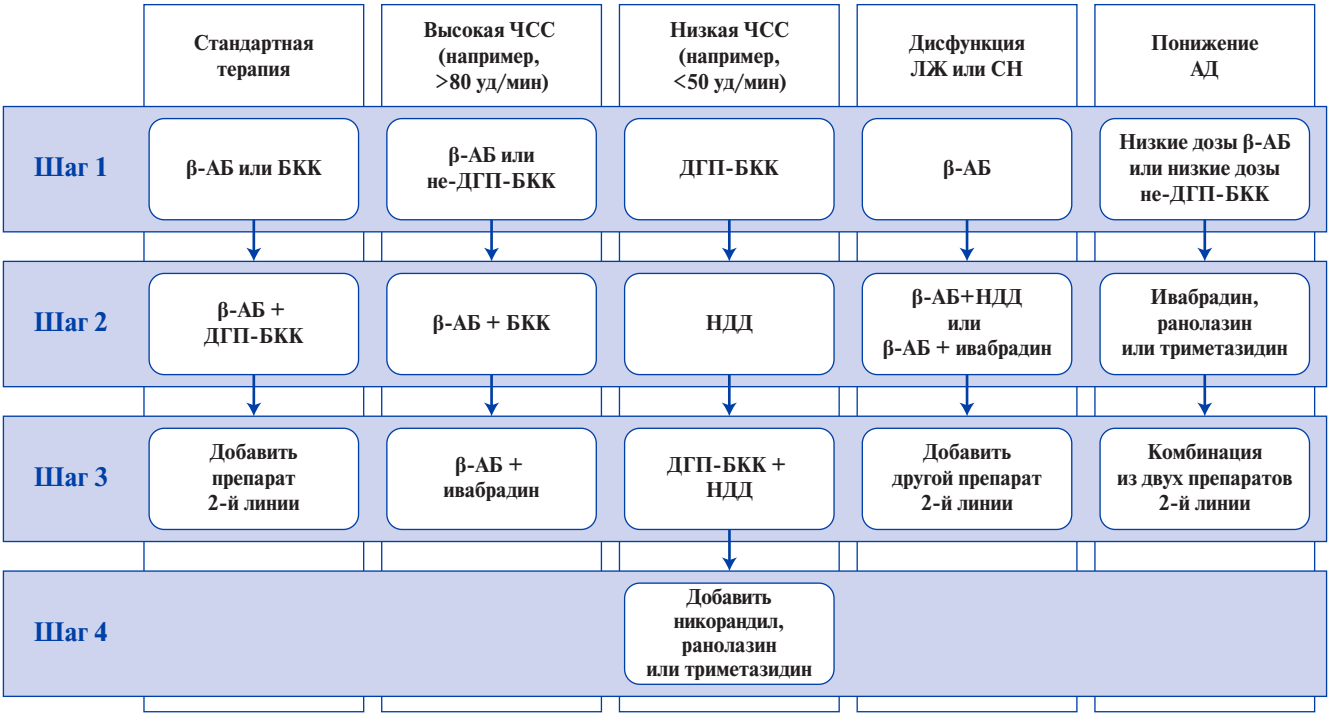
Метод диагностики	Риск	Критерий соответствия
Клиническая и первичная инструментальная оценка		
Симптомы	низкий риск умеренный риск высокий риск	ПТВ ИБС <5% и ПТВ ИБС 5-15% ПТВ ИБС >15% ПТВ ИБС >15% + факторы, повышающие ПТВ
Симптомы + ФВ ЛЖ	высокий риск	Симптомы + ФВ ЛЖ <35%
Стресс-ЭКГ	низкий риск* умеренный риск высокий риск	Сердечно-сосудистая смертность <1% в год Сердечно-сосудистая смертность 1-3% в год Сердечно-сосудистая смертность >3% в год
Неинвазивные специфические диагностические тесты		
Стресс-ЭхоКГ	низкий риск умеренный риск высокий риск	— НЛС нет или <2 сегментов, коронарный резерв в ПНА ⩾2,0 [68] — 2 и более сегмента ЛЖ с новыми НЛС — 3 и более сегмента ЛЖ с новыми НЛС (акинезией или гипокинезией); коронарный резерв в ПНА <2,0;
Стресс-ОФЭКТ/ стресс-ПЭТ	низкий риск умеренный риск высокий риск	— площадь ишемии <1% миокарда ЛЖ — площадь ишемии 1-10% миокарда ЛЖ — площадь ишемии >10% миокарда ЛЖ
Стресс-МРТ	низкий риск умеренный риск высокий риск	— нет ишемии, нет дисфункции — какая-либо ишемия и/или дисфункция — ⩾2 из 16 сегментов ЛЖ с дефектами перфузии на пике стресс-теста или ⩾3 из 16 сегментов ЛЖ с индуцируемой добутамином дисфункцией
МСКТ — ангиография КА	низкий риск умеренный риск высокий риск	— стенозы ⩽50% — стеноз >50% (кроме ствола ЛКА, проксимальной трети ПНА, трехсосудистого поражения с проксимальными стенозами) — стеноз ствола ЛКА >50%; стеноз проксимальной трети ПНА>50%%; трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами >50%
Инвазивные специфические тесты		
КАГ	низкий риск умеренный риск высокий риск	— стенозы ⩽50% — стенозы 50-90% — стенозы >90%
ФРК/МРК	высокий риск	— стеноз 50-90% и ФРК/МРК ⩽0,80/⩽0,89

Примечание: * — согласно риску, рассчитанному по шкале Дьюка, исходя из глубины депрессии сегмента ST, METs и возникновению приступа стенокардии (http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/results.asp).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЛС — нарушения локальной сократимости, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая коронарная артерия, ПТВ — предтестовая вероятность, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВ — фракция выброса, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

Таблица ПАЗ-5

Терапия стабильной ИБС в зависимости от клинической ситуации



Примечание: предложенный пошаговый алгоритм должен быть адаптирован для каждого пациента индивидуально. Учитывая ограниченные доказательства в отношении множества возможных комбинаций у разных пациентов, предложенный алгоритм является лишь опцией и не является строгой рекомендаций к выполнению.

Сокращения: β-АБ — бета-адреноблокаторы, АД — артериальное давление, ДГП-БКК — дигидропиридиновые блокаторы “медленных” кальциевых каналов, ЛЖ — левый желудочек, не-ДГП-БКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, НДД — органические нитраты длительного действия, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица ПАЗ-6

ФР инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA_2DS_2-VASc)

Факторы риска	Баллы
“C” Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
“H” Артериальная гипертония	1
“A” Возраст ⩾75 лет	2
“D” Диабет	1
“S” Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
“VASc” Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Таблица ПА3-7

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2

Примечание: * — Первые буквы английских названий: “H” — систолическое АД >160 мм рт.ст.; “A” — нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ⩾200 ммоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.); “S” — инсульт в анамнезе; “B” — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.; “L” — нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона, “E” — возраст старше 65 лет; “D” — лекарства (антитромбоцитарные, нестероидные противовоспалительные средства)/алкоголь.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица ПА3-8

ФР кровотечений у больных ФП, получающих антикоагулянты

Модифицируемые ФР
Артериальная гипертония (особенно, если САД >160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих АВК)
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (антитромбоцитарные или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (⩾ 8 порций в неделю) (количество порций = произведение объема напитка в литрах, его крепости и удельного веса, равного 0,789)
Частично модифицируемые ФР
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые ФР
Возраст (>65 лет), (⩾75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры — ФР кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

Сокращения: АВК — антагонисты витамина Е, МНО — международное нормализованное отношение, НВПС — нестероидные противовоспалительные средства, САД — систолическое артериальное давление, ФР — факторы риска.

Таблица ПА3-9

Рекомендации по типу реваскуляризации (КШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС с коронарной анатомией, подходящей обоим методам, и низкой прогнозируемой хирургической смертностью

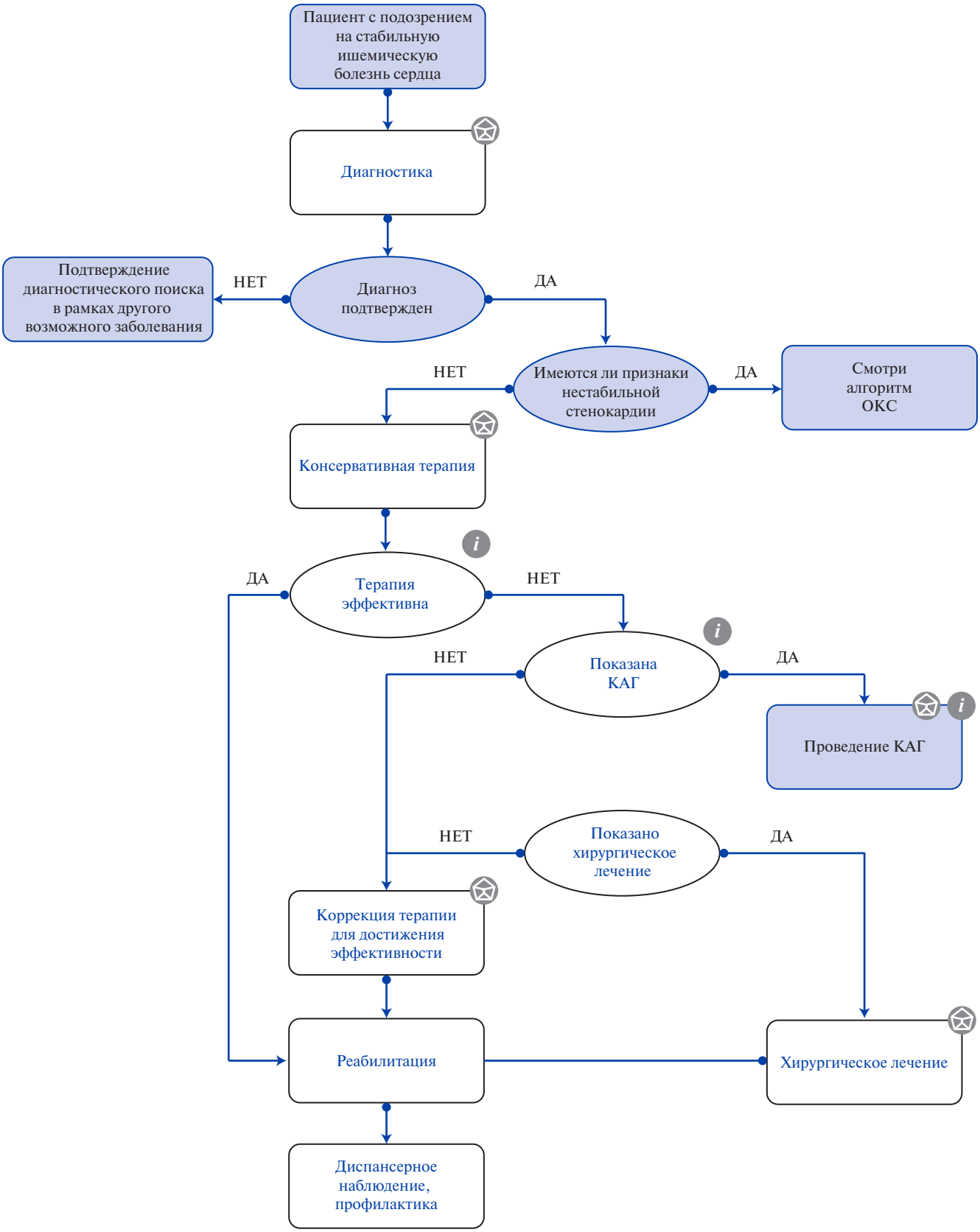
Локализация и тяжесть поражения коронарного русла	КШ		(УДД, УУР)	ЧКВ		(УДД, УУР)	Ссылка
	Класс	Уровень		Класс	Уровень		
Одно- или двухсосудистое поражение в отсутствие проксимального стеноза ПНА	IIb	C	3C	I	C	1C	[124, 162-168]
Однососудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА	I	A	1A	I	A	1A	[124, 162-168]
Двухсосудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА	I	B	2B	I	C	2C	[124, 126, 129]
Поражение ствола ЛКА с низким баллом по шкале SYNTAX (0-22)	I	A	1A	I	A	1A	[125, 169, 170]
Поражение ствола ЛКА со средним баллом по шкале SYNTAX (23-32)	I	A	1A	IIa	A	2A	[125, 169, 170]
Поражение ствола ЛКА с высоким баллом по шкале SYNTAX (⩾33)	I	A	1A	III	B	4A	[125, 169, 170]
Трехсосудистое поражение с низким баллом по шкале SYNTAX (⩽22)	I	A	2 A	I	A	2A	[171-174]
Трехсосудистое поражение со средним и высоким баллом по шкале SYNTAX (⩾23)	I	A	2A	III	A	4A	[171-174]
Трехсосудистое поражение при сахарном диабете с низким баллом по шкале SYNTAX (⩽22)	I	A	1A	IIb	A	3	[175-180]
Трехсосудистое поражение при сахарном диабете со средним и высоким баллом по шкале SYNTAX (⩾23)	I	A	1A	III	A	5A	[175-180]

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая коронарная артерия, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



Рис. ПА31. Алгоритм выбора режима антитромботической терапии у больных ФП после планового ЧКВ.
Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОАК — оральные антикоагулянты, АСК** — ацетилсалициловая кислота**.

Приложение Б. Алгоритм действий врача.



Сокращения: КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром.

Приложение В. Информация для пациента

Краткая информация о заболевании

У Вас выявлена одна из форм ишемической болезни сердца (ИБС). Приведенная ниже информация очень важна, поскольку поможет Вам правильно выполнять врачебные рекомендации, которые улучшат Ваше самочувствие, повысят работоспособность и снизят риск тяжелых осложнений. В дальнейшем Вы сможете самостоятельно принимать многие важные решения, касающиеся Вашего здоровья. Пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с предлагаемой информацией и обсудите непонятные вопросы с Вашим лечащим врачом.

Главная причина ИБС — постепенное сужение одного или нескольких сердечных сосудов атеросклеротическими бляшками (АСБ). Основным компонентом АСБ является холестерин. Постепенно сужая просвет(ы) сосудов сердца, АСБ приводят к нехватке кровотока в различных участках постоянно работающей сердечной мышцы. Обычно на ранних стадиях этого долгого процесса болезнь не проявляется никакими симптомами, в промежуточной стадии — проявляется болью в груди при физических нагрузках и в покое, в поздней стадии, когда сердечный сосуд закрывается полностью, может развиться инфаркт миокарда. Инфаркт — тяжелое и опасное для жизни осложнение ИБС, однако его можно предотвратить. Для этого успешно применяются многие лекарственные средства и различные способы хирургического лечения. Предотвращение инфаркта — очень важная задача, поскольку любой инфаркт может быть фатальным, каждый повторный инфаркт протекает тяжелее предыдущего и в дальнейшем приводит к более тяжелой инвалидизации.

Внимательное наблюдение за своим состоянием, аккуратное и точное соблюдение врачебных предписаний, своевременный контакт с врачом позволяют пациентам с ИБС надолго отсрочить развитие инфаркта миокарда, устранить или облегчить симптомы болезни, повысить уровень активности в повседневной жизни.

Важнейший базовый принцип лечения ИБС — придерживаться здорового образа жизни. Это позволит устранить многие ФР и снизить риск тяжелых осложнений.

Дополнительно к изменению образа жизни Вам придется принимать медикаментозные средства. Некоторые препараты нужно принимать постоянно, другие — только при ухудшении самочувствия. Пожалуйста, обсудите с Вашим врачом каждый рекомендованный препарат, сообщите ему обо всех известных Ваших аллергических реакциях на лечение, если они отмечались ранее.

Главные мероприятия по здоровому образу жизни:

— Отказ от курения.

— Снижение избыточного веса.

— Повышение уровня физической активности с учетом Вашего возраста, состояния здоровья и наличия других сопутствующих заболеваний. Для выбора оптимального уровня физической нагрузки желательна консультация врача-специалиста.

— Постоянное соблюдение низкожировой диеты, ограничение или полный отказ от алкоголя.

— Регулярный самоконтроль артериального давления, частоты пульса.

— Регулярный контроль уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в крови (не реже 1 раза в 6 месяцев).

— Регулярное посещение врача для оценки состояния и необходимой коррекции лечения.

— Лечение сопутствующих заболеваний

Некоторые сопутствующие заболевания могут провоцировать обострение, ухудшать симптомы или затруднять лечение ИБС. Поэтому сообщите врачу о всех известных Вам сопутствующих заболеваниях. Особенно важны:

— Перенесенный ранее инфаркт миокарда. Любые операции на сердце.

— Артериальная гипертония.

— Сахарный диабет и другие эндокринные болезни.

— Сердечная недостаточность.

— Анемия и другие болезни крови.

— Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Главные принципы лекарственной терапии

Одного препарата для лечения ИБС не существует. Лекарственные средства при этой болезни всегда назначаются комплексно.

Правильно подобранные лекарственные средства действуют на различные механизмы болезни, дополняют друг друга и, как правило, хорошо переносятся при длительном приеме.

Прерывистое или курсовое лечение ИБС не проводится. Лечение этого заболевания является поддерживающим и при хорошей переносимости проводится неопределенно долго. Если на фоне лечения Вы почувствовали себя хуже или появились симптомы побочных эффектов — обязательно обратитесь к врачу для поиска причины ухудшения и возможной замены одного или нескольких препаратов. Изменять схему лечения должен только врач. Не отменяйте самостоятельно ни один из препаратов на долгое время — это может быть опасным для Вашего здоровья.

Обязательно сообщите врачу о всех препаратах, которые Вы принимаете по поводу других заболеваний. Это поможет избежать побочных эффектов и ненужного дублирования лечения.

Всегда смотрите на сроки годности препаратов, указанные производителями на упаковках. Своевременно заменяйте в Вашей аптечке препараты с истекающим сроком годности на новые.

Медицинская документация

Храните дома все выписки из стационаров, электрокардиограммы, копии лабораторных анализов и протоколов инструментальных исследований (если они проводились). Во время планового визита в поликлинику, при госпитализации, при вызове "скорой помощи" обязательно покажите эти документы врачу. Сравнение Ваших данных с предыдущими показателями очень важно и может иметь решающее значение для правильного диагноза и лечения.

Для экстренной помощи:

— Всегда имейте при себе нитроглицерин в таблетках или в аэрозольной упаковке.

— Запишите и храните в доступном месте телефоны "скорой помощи, ближайшей поликлиники, Вашего врача (при возможности). Полезно также знать адреса и телефоны приемных отделений ближайших больниц.

Во время приступа стенокардии

Стенокардией называют боль в груди, вызванную заболеванием сердечных сосудов. В большинстве случаев такая боль возникает в центре груди, "под ложечкой" или в области шеи, может сопровождаться нехваткой воздуха. Иногда боль при стенокардии отдает в спину, левое плечо или левую руку. Как правило, боль при стенокардии давящая, жгучая, распирающая. Может сопровождаться потливостью. Не связана с дыханием и не зависит от изменения положения тела. В большинстве случаев стенокардия возникает при нагрузке (ходьба или физический труд), но может появляться и в покое, а также при воздействии холода (мороз, сильный ветер, купание в открытых водоемах).

Возникновение приступа стенокардии в покое или ночью — тревожный признак. В таких случаях следует немедленно принять нитроглицерин, и при неэффективности — сразу вызвать "скорую помощь", чтобы не допустить развития инфаркта миокарда.

Предотвращение приступов стенокардии

Чтобы предотвратить приступы стенокардии Вам следует регулярно принимать рекомендованные препараты в предписанных дозах. В некоторых случаях можно дополнительно принимать нитроглицерин непосредственно перед ожидаемыми физическими или эмоциональными нагрузками (продолжительная ходьба, физическая работа, сексуальная активность). Если приступы стенокардии в повседневной жизни участились, появились отсутствовавшие ранее приступы в покое и по ночам, если Вы стали чаще принимать нитроглицерин — срочно обращайтесь к врачу. Возможно, Вам потребуется срочное изменение лечения или госпитализация для дообследования.

Амбулаторное наблюдение

Даже при удовлетворительном самочувствии старайтесь не реже 1 раза в год посещать врача для общего осмотра, записи контрольной ЭКГ и оценки результатов анализа крови. Если Вы недавно перенесли инфаркт миокарда, посещать врача нужно чаще. Очень полезно вести дневник своего самочувствия с указанием артериального давления, частоты пульса и принимаемых лекарственных средств. При визите покажите этот дневник врачу. При необходимости врач может назначить Вам дополнительные инструментальные и лабораторные исследования. Если Ваше состояние ухудшается и эффективность лечения снижается — обращайтесь к врачу за помощью чаще. Не занимайтесь самолечением: Вы можете нанести непоправимый вред своему здоровью.

Направление на хирургическое лечение

При правильно подобранном лечении, аккуратном выполнении врачебных рекомендаций по диете и образу жизни ИБС может долго протекать в стабильной форме, и Ваша трудоспособность не будет существенным образом ограничена. В тех случаях, когда заболевание прогрессирует, приступы стенокардии или симптомы сердечной недостаточности нарастают, и медикаментозная терапия становится малоэффективной, врач может предложить Вам хирургическое лечение. Современные способы хирургического лечения (шунтирование или стентирование коронарных сосудов) способны значительно улучшить состояние больных, существенно снизить риск тяжелых осложнений, в том числе риск смертельного исхода, а в некоторых случаях снизить потребность в лекарственных препаратах. Чтобы выбрать наилучший способ хирургического лечения, пациенту всегда проводят предварительное исследование в стационаре. Решение о хирургическом лечении всегда принимают врачи-специалисты, с обязательным учетом мнения пациента.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Модифицированный опросник Роуза для выявления стенокардии.

Если в этом опроснике Вы хотя бы два раза выбрали ответы, выделенные ***жирным курсивом***, Вам необходимо записаться на прием к кардиологу для уточнения причины болей в груди или ухудшения течения Вашего заболевания и назначения соответствующего лечения.

1. Бывает ли у Вас боль или неприятное ощущение в грудной клетке?
   - Нет.
   - ***Да***.
2. Возникает ли эта боль, когда Вы идете в гору, поднимаетесь по лестнице или спешите?
   - Нет.
   - ***Да***.
   - Никогда не хожу быстро и не поднимаюсь в гору.
3. Возникает ли эта боль при ходьбе обычным шагом по ровному месту?
   - Нет.
   - ***Да***.
4. Что Вы делаете, если боль (неприятное ощущение) возникает во время ходьбы?
   - ***Останавливаюсь или иду медленнее***.
   - Продолжаю идти, не снижая темпа.
   - ***Принимаю нитроглицерин или другие препараты***.
5. Если Вы останавливаетесь или принимаете нитроглицерин, что происходит с болью?
   - ***Боль исчезает или уменьшается***.
   - Боль не исчезает.
6. Как быстро проходит боль?
   - ***Через 10-15 минут или быстрее***.
   - Более чем через 10 минут.
7. Можете ли Вы сказать, где её ощущаете?
   - Грудина (верхняя или средняя треть).
   - ***Грудина (нижняя треть)***.
   - ***Левая сторона грудной клетки спереди***.
   - ***Левая рука***.
   - Другие области.
8. Вы обращались по поводу этих болей к врачу?
   - ***Нет***.
   - Да.
9. Когда впервые появились эти боли?
   - ***Менее 4 недель назад***.
   - Более 1 месяца назад.
10. Как часто они возникают в течение последнего месяца?
    - Менее 2 раз в неделю.
    - ***Почти каждый день***.
11. Изменился ли их характер в течение последнего месяца?
    - Нет.
    - ***Да***.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Аверков О. В. (Сопредседатель), Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю., Новикова Н. А., Шахнович Р. М.* (Сопредседатель), Яковлев А. Н.

Члены Рабочей группы: Абугов С. А., Алекян Б. Г., Архипов М. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Васильева Е. Ю., Галявич А. С., Ганюков В. И., Гиляревский С. Р., Голухова Е. З., Грацианский Н. А., Затейщиков Д. А., Карпов Ю. А., Космачева Е. Д., Лопатин Ю. М., Марков В. А., Никулина Н. Н., Панченко Е. П., Певзнер Д. В., Погосова Н. В., Протопопов А. В., Скрыпник Д. В., Терещенко С. Н., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Шалаев С. В., Шляхто Е. В., Шпектор А. В., Явелов И. С., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, подъем ST, инфаркт миокарда, клинические рекомендации, реперфузия, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shakhnovich@mail.ru

Для цитирования: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: Russian Association of Cardiovascular Surgeons

Endorsed by: Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Working Group: Averkov O. V. (Co-Chairperson), Duplyakov D. V., Gilyarov M. Yu., Novikova N. A., Shakhnovich R. M.* (Co-Chairperson), Yakovlev A. N.

Members of the Working Group: Abugov S. A., Alekyan B. G., Arkhipov M. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Vasilieva E. Yu., Galyavich A. S., Ganyukov V. I., Gilyarevsky S. R., Golukhova E. Z., Gratsiansky N. A., Zateishchikov D. A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E. D., Lopatin Yu. M., Markov V. A., Nikulina N. N., Panchenko E. P., Pevzner D. V., Pogosova N. V., Protopopov A. V., Skrypnik D. V., Tereshchenko S. N., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V., Shlyakhto E. V., Shpektor A. V., Yavelov I. S., Yakushin S. S.

Working Group members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Key words: acute coronary syndrome, ST-segment elevation, myocardial infarction, clinical practice guidelines, reperfusion, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy.

*Corresponding author: shakhnovich@mail.ru

For citation: 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений ... 253
Термины и определения ... 254
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ... 255
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 255
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 256
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 257
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ... 257
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 257
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 258
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ... 259
2.1. Жалобы и анамнез ... 259
2.2. Физикальное обследование ... 259
2.3. Лабораторные и диагностические исследования ... 259
2.4. Инструментальные диагностические исследования ... 260
2.5. Иные диагностические исследования ... 261
2.5.1. Стратификация риска неблагоприятного исхода ... 261
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ... 261
3.1. Реперфузионное лечение заболевания ... 261
3.1.1. Реперфузия: общие положения ... 261
3.1.2. Первичное ЧКВ ... 262
3.1.3. ТЛТ ... 263
3.1.4. КШ ... 264
3.1.5. Антитромботическое сопровождение реперфузионных вмешательств ... 265
3.2. Медикаментозное лечение заболевания ... 268
3.2.1. Обезболивание ... 268
3.2.2. Коррекция гипоксемии ... 269
3.2.3. Нитраты ... 269
3.2.4. Бета-адреноблокаторы ... 270
3.2.5. Блокаторы кальциевых каналов ... 270
3.2.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ... 271
3.2.7. Липидснижающая терапия ... 271
3.2.8. Антитромботическая терапия ... 272
3.2.8.1. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) ... 272
3.2.8.2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМпST ... 275
3.2.8.3. Антитромботическая терапия у пациентов с ИМпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов ... 276
3.2.9. Иное медикаментозное лечение ... 277
3.3. Осложнения ИМпST и их лечение ... 278
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации ... 285
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ... 285
5.1. Профилактика ... 285
5.2. Диспансерное наблюдение ... 286
6. Организация оказания медицинской помощи ... 287
6.1. Показания для госпитализации ... 287
6.2. Показания к выписке пациента из стационара ... 287
6.3. Иные организационные технологии ... 288
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ... 288
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций ... 296
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ... 296
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями” ... 298
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ... 298
Приложение Б1. Выбор реперфузии у пациента с ИМпST ... 298
Приложение Б2. Варианты реперфузии и временные задержки при ИМпST ... 299
Приложение Б3. Выбор пероральных антитромботических средств при ИМпST ... 300
Приложение В. Информация для пациента ... 301
Приложение Г1. Критерии диагностики ИМ ... 302
Приложение Г2. Причины повышения уровня сТн и заболевания или состояния, затрудняющие оценку ЭКГ при подозрении на ИМпST ... 304
Приложение Г3. В/в инсулинотерапия при ИМпST ... 305

Приложение Г4. Оценка риска неблагоприятных событий у пациентов с ИМпST после выписки (для принятия решения о ранней выписке по шкале Zwolle) 306
Приложение Г5. Классификация СН при ИМ по Killip 306
Приложение Г6. Тромболитики и режимы их дозирования при ИМпST 306
Приложение Г7. Антитромботические средства при ИМпST 307
Приложение Г8. Медикаментозное лечение ИМпST 308
Приложение Г9. Дозы антитромботических средств при нарушенной функции почек 309

Список сокращений и условных обозначений

АСБ — атеросклеротическая бляшка
АВ — атриовентрикулярный
АВС — активированное время свертывания крови
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АСК — ацетилсалициловая кислота
АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БСК — болезни системы кровообращения
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
в/в — внутривенно
ГПР — рецепторы гликопротеина
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия
ЕОК — Европейское общество кардиологов
ЖТ — желудочковая тахикардия
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИСА — инфаркт-связанная артерия
КА — коронарная артерия
КАГ — коронароангиография
КлКр — клиренс креатинина
КР — кардиореабилитация
КШ — коронарное шунтирование (операция)
ЛЖ — левый желудочек
МЖП — межжелудочковая перегородка
МНО — международное нормализованное отношение
МС — стент для коронарных артерий металлический непокрытый*** (стент для коронарных артерий (коронарный стент) без лекарственного покрытия (голометаллический, металлический непокрытый)
не ЧКВ-ц — стационар без возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства
НС — нестабильная стенокардия
НФГ — нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)
ОАК — пероральные антикоагулянты
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ
ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ
ПЖ — правый желудочек
ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты
пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РКО — Российское кардиологическое общество
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ — Российская Федерация
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛП — стент для коронарных артерий выделяющий лекарственное средство*** (стент для коронарных артерий (коронарный стент), выделяющий лекарственное средство, выделяющий лекарственный препарат/стент с лекарственным покрытием)
СМП — скорая медицинская помощь
СН — сердечная недостаточность
сТн — сердечный тропонин
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТЛТ — тромболитическая терапия
ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФП — фибрилляция предсердий
ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧКВ-ц — стационар с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭхоКГ — эхокардиография
β-АБ — бета-адреноблокаторы

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Стент без лекарственного покрытия (МС) — стент, представляющий собой металлический каркас из биологически инертного материала.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента.

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [1].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Инфаркт миокарда (ИМ) со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ фиксируются стойкие (длительностью >20 мин) подъемы сегмента ST.

ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания как минимум в двух смежных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) отсутствуют стойкие (длительностью >20 мин) подъемы сегмента ST.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [1].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов, и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [2].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [3].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [1].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [1].

Нестабильная стенокардия (НС) — недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов.

Острое повреждение (некроз) миокарда — гибель кардиомиоцитов, приведшая к повышению и/или снижению содержания в крови биомаркеров некроза миокарда, которое как минимум однократно превышает 99-й перцентиль значений у здоровых лиц.

Острый ИМ (ОИМ) — острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии, подтвержденное характерной динамикой уровня биомаркеров в крови.

Острый коронарный синдром (ОКС) — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или НС.

ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) — недавно возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ отсутствуют стойкие (длительностью >20 мин) подъемы сегмента ST.

ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) — недавно возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда в сочетании с наличием стойких (длительностью >20 мин) подъемов сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ.

Операция коронарного шунтирования (КШ) — наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза в коронарной артерии. В зависимости от методики включает аортокоронарное, маммаро-коронарное и другие виды шунтирования.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи, независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [1].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) — способ реперфузионного лечения ОКСпST на ЭКГ, когда первым мероприятием по восстановлению проходимости коронарной артерии (КА) является чрескожное поронарное вмешательство (ЧКВ), а не тромболитическая терапия (ТЛТ).

Первый медицинский контакт — время первичного осмотра пациента врачом, фельдшером, медицинской сестрой или сотрудниками бригады скорой помощи, которые регистрируют ЭКГ (и имеют результаты ее интерпретации), могут выполнить первичные манипуляции (например, дефибрилляцию сердца). Первый медицинский контакт может состояться как на догоспитальном этапе, так и при поступлении пациента в медицинское учреждение (например, в приемное отделение).

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникшая в первые 2 недели после инфаркта миокарда.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Симптом (от греч. symptomos — признак, совпадение) — это признак какого-либо заболевания, статистически значимое отклонение того или иного показателя от границ его нормальных величин или возникновение качественно нового, не свойственного здоровому организму явления.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [1].

“Спасительное” (“спасающее”) ЧКВ — срочное ЧКВ после неуспешной ТЛТ.

Стент, выделяющий лекарство (СЛП) — стент, из структур которого выделается антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее замедлению повторного стенозирования.

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

ТЛТ — способ реперфузионного лечения ОКСпST на ЭКГ, когда для восстановления проходимости окклюзированной КА парентерально, как правило внутривенно (в/в), вводится лекарство, создающее условия для растворения тромба (тромболитик).

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [4].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [4].

Фармакоинвазивный подход — способ реперфузионного лечения ОКСпST на ЭКГ, когда в первые сутки после ТЛТ выполняется коронарная ангиография (КАГ) и при необходимости ЧКВ (неотложно при неуспешной ТЛТ, срочно при рецидиве ишемии или через 3-24 ч от начала тромболизиса при наличии признаков реперфузии миокарда).

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

ЧКВ — восстановление кровотока в окклюзированном или стенозированном участке КА с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает реканализацию, транслюминальную баллонную ангиопластику, коронарное стентирование*** и другие, менее распространенные методики. У отдельных больных — эндоваскулярную аспирационную тромбэктомию. Как правило, если не указано иное, под ЧКВ подразумевают коронарное стентирование***.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или НС. Термин “острый коронарный синдром” используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины “инфаркт миокарда” и “нестабильная стенокардия” используются при формулировании окончательного диагноза. Соответственно, термин “острый коронарный синдром” может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз “острый инфаркт миокарда”, “нестабильная стенокардия” либо, по результатам дифференциальной диагностики, — в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический.

ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ишемической болезни сердца (ИБС), так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб.

ОИМ — острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии. Для диагностики ОИМ, не связанного с ЧКВ или операцией КШ, следует документировать повышение и/или снижение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (обязательно — сердечного тропонина (сТн)), которое как минимум однократно должно превышать 99-й перцентиль значений у здоровых лиц.

Критерии острой ишемии миокарда для диагностики ОИМ (достаточно наличия хотя бы одного):

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде изменений, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при КАГ или на аутопсии.

Подробнее критерии ИМ представлены в Приложении Г1 [5].

Изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда:

1. Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, ⩾0,1 мВ во всех отведениях, за исключением отведений V_2-V_3, где элевация сегмента ST должна составлять ⩾0,2 мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше, ⩾0,25 мВ у мужчин моложе 40 лет или 0,15 ⩾мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)).

2. Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J ⩾0,1 мВ в отведениях V_2-V_3 в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ (при отсутствии гипертрофии ЛЖ или БЛНПГ).

3. Остро возникшие горизонтальные или косонисходящие снижения сегмента ST ⩾0,05 как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца Т >0,1 мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S >1 [5].

ИМпST — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания имеют место стойкие (длительностью >20 мин) подъемы сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ. К этой категории также относят пациентов с остро возникшей БЛНПГ).

Подразумевается, что в абсолютном большинстве случаев подобные изменения ЭКГ вызваны трансмуральной ишемией миокарда, обусловленной полной острой окклюзией крупной ветви КА. В результате такой ишемии при ее естественном течении (без патогенетического лечения) происходит некроз достаточно большого участка сердечной мышцы, как правило, трансмуральный. Наличие такого некроза сопряжено с очень высоким риском смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости сердца, разрыва миокарда и острой сердечной недостаточности (СН).

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникшая в первые 2 недели после ИМ.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИМ, как правило, является следствием тромбоза крупной ветви КА. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой уязвимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АСБ) с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА, не обязательно локализованном на поверхности АСБ. Нередко окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА. В отличие от ОКСбпST, основу патогенеза которого составляет неокклюзирующий пристеночный тромбоз, при ИМпST почти всегда имеется стойкая и полная тромботическая окклюзия крупной эпикардиальной ветви КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда.

В КА пациентов с ИМ нередко находят несколько уязвимых АСБ, в том числе с нарушенной целостностью их поверхностных структур. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА у таких пациентов локальные воздействия на уровне конкретной АСБ, обусловившей развитие клинической картины ИМ, требуется сочетать с системными лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения других АСБ и тромбоза.

Тромб, расположенный на поверхности и даже в структурах АСБ, может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза и/или способствовать расширению основного участка некроза. Кроме того, в случае устранения окклюзии крупной ветви КА, мелкие тромбоэмболы могут нарушать движение крови на уровне микроциркуляции, препятствуя полноценному восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии).

Ишемию миокарда могут спровоцировать или утяжелить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз). Спазм, диссекция и тромбоз КА наряду с тахикардией и повышением артериального давления (АД) могут возникнуть при применении кокаина и некоторых других препаратов.

У большинства пациентов с ИМпST, даже при использовании своевременного лечения, развивается некроз миокарда различных размеров. Количество погибающего и погибшего миокарда почти линейно связано с угрозой остановки кровообращения, вызванной асистолией сердца или фатальными желудочковыми аритмиям, прежде всего — фибрилляцией желудочков (ФЖ). Размер и трансмуральность некроза определяют риск развития другого потенциально фатального осложнения ИМ — разрыва миокарда. Следствием потери существенной части активного миокарда является процесс ремоделирования сердца. Образование очагов некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки ЛЖ, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция изменившего форму ЛЖ ухудшается, что ведет к появлению СН. Наихудшим проявлением ремоделирования ЛЖ при ИМ считается формирование аневризмы ЛЖ, почти всегда — с явной СН, иногда — с образованием тромба в полости аневризмы с серьезной угрозой эмболий в сосуды большого круга кровообращения.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смертей у взрослого населения в Российской Федерации (РФ) (46,3% от общего числа смертельных исходов). В структуре смертности от БСК на долю ИБС в 2018г пришлось более половины (52,6%). В этом же году ИМ как причина смерти зафиксирован у 54427 человек (6,5% в структуре смертности при БСК) [6].

По данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения, в 2016г в РФ зафиксировано 187240 случаев ОИМ (включая повторный), из них во время госпитализации умерло 33185 пациентов, т.е. 17,7%. Этот же показатель в 2015г составил 18,6% (при 188511 зарегистрированных случаях ОИМ). Представленные в этом документе данные позволяют говорить о том, что на ИМ приходится около 90% всех острых форм ИБС (87,7% и 90,3% в 2015 и в 2016гг, соответственно), остальное приходится на "другие формы острых ИБС". Данный документ не содержит информации о соотношении ИМпST и ИМбпST, но клиническая практика указывает на то, что большая часть смертельных исходов в период госпитализации происходит у пациентов с ИМпST [7].

В последние годы соотношение между ИМпST и ИМбпST в общем числе ИМ неуклонно меняется в сторону ИМбпST [8], в основном за счет лабораторного выявления дополнительных случаев ИМбпST среди тех, кого еще недавно называли пациентами с НС. Объективной предпосылкой для этого является широкое использование для подтверждения некроза миокарда определения уровня сТн, в т.ч. высокочувствительными методами.

На фоне широкого внедрения инвазивного лечения смертность при ИМпST снижается. По данным национальных регистров в Европе, летальность в стационаре колеблется от 6 до 14%. Краткосрочный регистр ОКС, выполненный в Москве в 2012г, показал, что на долю ОКСпST пришлось 28,3% случаев от общего числа ОКС. Умерло в стационаре 12,4% пациентов с ОКСпST (при ОКСбпST — только 1,9%) [9].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I 21. Острый инфаркт миокарда.

I 21.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.

I 21.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.

I 21.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.

I 21.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I 21.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.

I 22. Повторный инфаркт миокарда.

I 22.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.

I 22.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.

I 22.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.

I 22.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I 24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I 24.0. Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда.

I 24.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I 24.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Чаще всего исходом ОКСпST является ИМ с формированием зубца Q на ЭКГ. В таком случае присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8. В случае, если ОКСпST приводит к ИМ без формирования зубца Q, также присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8.

В случае, если ОКСбпST прогрессирует в ИМпST присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8.

В случае, когда при ОКСпST не развился ИМ (отсутствуют его критерии), присваивается код I24.0. Рекомендуемая формулировка: "*Острый коронарный тромбоз без развития ИМ* (требуется указать — *на фоне ТЛТ, ЧКВ или ТЛТ и ЧКВ*)".

В случаях внезапной смерти пациента с ОКСпST (ИМ 3 типа по критериям 4-го универсального определения) в клиническом диагнозе следует использовать рубрику I24.8.

Так называемые "неуточненные" рубрики (I21.3, I21.9, I22.9, I24.9) и соответствующие им формулировки в заключительном клиническом диагнозе могут использоваться только в исключительных случаях — при наличии объективных трудностей диагностики. В патологоанатомических и судебно-медицинских диагнозах использоваться не могут.

Использование кодов I23 "некоторые текущие осложнения ОИМ" при кодировании основного заболевания/первоначальной причины смерти недопустимо (данные состояния являются осложнением основного заболевания — ИМ).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификации ОКС и ОИМ

На этапе предварительного диагноза:

1. ОКСпST — ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую БЛНПГ).
2. ОКСбпST.

Клинический диагноз (в том числе заключительный) после подтверждения/исключения ИМ:

1. ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую БЛНПГ).
2. ИМбпST.
3. НС.

Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ (не обязательна к применению):

1. ИМ с формированием патологических зубцов Q.
2. ИМ без формирования патологических зубцов Q.

Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя (является приоритетной для патологоанатомического/судебно-медицинского диагноза):

1. Субэндокардиальный ИМ.
2. Трансмуральный ИМ.

Классификация ИМ на основании локализации очага некроза:

1. ИМ передней стенки ЛЖ (передний ИМ).
2. ИМ боковой стенки ЛЖ (боковой ИМ).
3. ИМ верхушки сердца.
4. ИМ нижней стенки ЛЖ (нижний ИМ).
5. ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ).
6. ИМ межжелудочковой перегородки.
7. ИМ правого желудочка (ПЖ).
8. ИМ предсердий.
9. Возможны сочетанные локализации: заднениж-ний, переднебоковой и др.

Через 28 и более суток после начала симптомов ИМпST диагноз ИМ не применяется. В таком случае принято указывать на перенесенный ранее ИМ, обозначая его как постинфарктный кардиосклероз.

Классификация ИМ на основании наличия ИМ в анамнезе:

1. Повторный ИМ — ИМ, развившийся через 28 сут. и позднее (после предшествующего ИМ).
2. Рецидив ИМ — ИМ, развившийся в течение 28 сут. после предшествующего ИМ.

Классификация типов ИМ:

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии АСБ в КА с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АСБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АСБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1 типа является интрамуральная гематома в поврежденной АСБ с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патофизиологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшения его доставки к миокарду, например, вследствие эмболии КА, спонтанной диссекции КА, дыхательной недостаточности, анемии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии (АГ) или гипотензии и т.д. ИМ 2 типа может возникать как у пациентов с наличием, так и у пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза.

Тип 3. ИМ 3 типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или ФЖ, когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения ОИМ на аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими по время процедуры ЧКВ и в ближайшие 48 ч после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента***, документированный при КАГ или аутопсии. В зависимости от сроков после имплантации стента выделяют острый (0-24 ч), подострый (>24 ч — 30 сут.), поздний (>30 сут. — 1 год) и очень поздний (>1 года) тромбоз стента.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии (ИСА).

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики ИМ разных типов представлены в Приложении Г1 [5, 10, 11].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для ишемии миокарда характерны боль или чувство сжатия, давления или тяжести за грудиной, которые иногда описываются пациентом как дискомфорт. Возможны иррадиация в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, а также нетипичные клинические проявления, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, удушье, потеря сознания, которые в некоторых случаях являются единственными или доминирующими. При ИМ симптомы сходны по характеру с возникающими при приступе стенокардии, но отличаются по силе и продолжительности (как правило, сильнее и продолжительнее). При ИМ симптомы, как правило, возникают в покое, не устраняются приемом нитроглицерина, а иногда — и повторными инъекциями наркотических анальгетиков. Интенсивность болевого синдрома при этом может быть различной — от незначительной до невыносимой; симптомы могут носить волнообразный характер и продолжаться от 20 мин до нескольких часов. При нетипичных клини-

ческих проявлениях в зависимости от преобладающей симптоматики у пациентов с развивающимся ИМ выделяют астматический вариант, абдоминальный вариант, аритмический вариант, цереброваскулярный вариант, а также малосимптомную (безболевую) форму.

В клинической картине ИМпST могут присутствовать, иногда преобладать, симптомы его основных осложнений — острой СН (отек легких, шок), выраженной брадикардии или тахикардии.

Одним из возможных клинических проявлений ИМ, иногда единственным доступным для врачебной оценки, может быть набор симптомов, свойственных остановке кровообращения, вызванной желудочковой тахикардией (ЖТ)/ФЖ, асистолией или электромеханической диссоциацией. У пациентов с устраненной или спонтанно разрешившейся остановкой кровообращения ведущим симптомом может быть разной степени стойкое угнетение сознания, вплоть до глубокой комы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

В начальной диагностике ИМпST рекомендуется опираться на оценку характера болевого синдрома и/или его эквиваленты (для указания в диагнозе "повторного" ИМ потребуется информация о ранее перенесенных ИМ).

В диагностике ИМпST рекомендуется опираться на клинические проявления заболевания, изменения на ЭКГ и фиксировать время от начала болевого эпизода до контакта с врачом для принятия основных решений, касающихся лечения пациента с ИМпST, требуются лишь опрос и оценка ЭКГ. В отдельных случаях дифференциальной диагностики с другими состояниями/заболеваниями, сопровождающимися похожими изменениями ЭКГ ("некоронарные" подъемы сегмента ST), могут помочь дополнительные характеристики болевого синдрома и данные других методов, например эхокардиографии (ЭхоКГ).

2.2. Физикальное обследование

• Физикальное обследование не дает информации о признаках ИМпST, но рекомендуется для выявления осложнений заболевания (например, набухших вен шеи и хрипы в легких при СН) и данных, позволяющих заподозрить наличие других причин появления симптомов, т.е. помочь в дифференциальной диагностике. Среди примеров таких признаков — шум трения перикарда при перикардите, асимметричный пульс при аневризме аорты, перкуторные и аускультативные признаки наличия воздуха в плевральной полости при пневмотораксе [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

2.3. Лабораторные и диагностические исследования

• У пациентов с ИМпST для подтверждения диагноза рекомендуется определение динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно — исследование уровня cTн I или T [12, 13].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Применительно к ИМпST лабораторное подтверждение некроза миокарда с помощью исследования уровня cTн носит формальный характер и имеет не первостепенное значение. Определение маркеров повреждения необходимо для окончательного подтверждения диагноза, но первичная лечебная стратегия строится на основании клинической картины и ЭКГ. Все основные решения по оказанию помощи пациенту с ИМпST не зависят от лабораторного подтверждения. Более того, важнейшие решения, например решение о введении тромболитика или проведении первичного ЧКВ, не должны откладываться до получения информации об уровне cTн.*

Рекомендуется использовать количественное определение уровня cTн. Качественные и полуколичественные методики неуместны, т.к. не позволяют оценить изменения концентрации этих маркеров, обязательное для постановки диагноза. Преходящее повышение уровня cTн в крови свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и другими, в том числе внесердечными факторами (Приложение Г2). Повышение уровня cTн выше 99-го перцентиля здоровых лиц в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об ОИМ (Приложение Г1).

• У всех пациентов с подозрением на ИМпST для оценки риска ишемических и геморрагических событий, а также для обеспечения безопасности лечения рекомендуется определение уровня креатинина в крови при поступлении в стационар с расчетом клиренса креатинина (КлКр) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14,312].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Уровень креатинина в крови и расчетный показатель КлКр важны для выбора дозировок ряда лекарственных средств. Расчетная СКФ может использоваться для оценки риска ишемических и геморрагических событий.*

• У всех пациентов с ИМпST для оценки и контроля риска кровотечений рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, а также уровней эритроцитов и тромбоцитов при поступлении в стационар [313, 330-332].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Выявление сниженных уровней общего гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в крови является признаком повышенного геморрагического риска;*

при высоком уровне тромбоцитов повышен риск раннего тромбоза стентов, установленных в КА.

• У всех пациентов с ИМпST для последующих оценки и контроля углеводного обмена рекомендуется определение концентрации глюкозы в крови при поступлении в стационар, скрининг на наличие сахарного диабета (СД), а также частое (не реже 3 раз/сут.) определение уровня глюкозы в крови при известном СД или гипергликемии в период госпитализации [15, 16].

ЕОК IIaB (УУР B; УДД 3)

• У всех пациентов с ИМпST для обеспечения безопасности лечения рекомендуется определение содержания электролитов крови (минимально — калия и натрия, оптимально — калия, натрия и магния) с коррекцией и повторной оценкой их уровня при наличии отклонений от нормальных величин [314].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• У всех пациентов с подозрением на ИМпST рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в покое как в минимум в 12 стандартных отведениях [17-23].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Если изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях неинформативны (нет смещений сегмента ST, достаточных для постановки диагноза), а по клиническим данным предполагается наличие ишемии миокарда, рекомендуется использовать дополнительные отведения, такие как V_7-V_9 и V_{3R}-V_{4R}. При неинформативной ЭКГ у пациентов с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами для своевременного выявления ишемических изменений на ЭКГ рекомендуется регистрировать повторно (например, с интервалами в 15-30 мин в течение первого часа) или начать мониторирование смещений сегмента ST в 12 отведениях.*

• Рекомендуется использовать дополнительные отведения ЭКГ V7-V9 и V3R-V4R у пациентов с ИМпST задней и нижней стенки ЛЖ (для диагностики распространения инфаркта на ПЖ и базальные отделы ЛЖ) [20].

ЕОК IIA (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с подозрением на ИМпST для ускорения диагностики рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в течение 10 мин на месте первого контакта с медицинским работником (как правило, догоспитально) и безотлагательно интерпретировать ее квалифицированным врачом [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST для своевременного выявления и устранения нарушений ритма сердца рекомендуется скорейшее начало мониторирования ЭКГ [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST для подтверждения диагноза, оценки тяжести поражения и определения прогноза рекомендуется ЭхоКГ, оптимально — выполненная в первые сутки госпитализации [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Выполнение ЭхоКГ не должно задерживать транспортировку пациента на КАГ. ЭхоКГ необходима для оценки функции и геометрии ЛЖ, а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз полости ЛЖ, разрывы сердца, нарушение функции клапанов сердца (в частности, митральная регургитация), ИМ ПЖ, перикардит. При подозрении на разрыв миокарда (наружный или внутренний) или расслоение восходящего отдела аорты ЭхоКГ рекомендуется выполнить до проведения КАГ. Оценка динамики локальной и глобальной функции сердца помогает уточнить эффективность лечения. Кроме того, данные ЭхоКГ, прежде всего фракция выброса (ФВ) ЛЖ, необходимы для определения прогноза заболевания.*

• Пациентам с ИМпST для решения вопроса о выполнении ЧКВ рекомендуется КАГ, обязательная как в рамках стратегии первичного ЧКВ, так и в рамках стратегии с фармакоинвазивным подходом [32, 60].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Основная задача КАГ — обнаружение острой окклюзии или осложненного стеноза артерии для последующего устранения этого поражения с помощью ЧКВ (или обхода места окклюзии с помощью операции КШ).*

• Магнитно-резонансная томография сердца при ОКСпST рекомендуется в качестве предпочтительного метода для уточнения локализации и объема поражения миокарда даже при относительно небольших размерах очагов некроза, а также для дифференциальной диагностики поражений миокарда [24, 25].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Магнитно-резонансная томография сердца позволяет дифференцировать ишемическую или воспалительную (миокардиты) природу поражения, является эталонным методом трехмерной оценки морфологии и функции камер сердца, а также клапанного аппарата. Дополнительное преимущество метода — отсутствие лучевой нагрузки. Однако технические сложности выполнения ограничивают его применение в самом остром периоде заболевания. Необходимость и возможность выполнить магнитно-резонансную томографию сердца не может быть основанием для задержки с КАГ.*

• Сцинтиграфия миокарда с 99mTc-пирофосфатом в покое рекомендуется у пациентов с ИМ в качестве дополнительного метода диагностики, который показан для верификации некроза миокарда в тех случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса или признаков перенесенного в прошлом ИМ [26, 27].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Необходимость и возможность выполнить сцинтиграфию миокарда не может быть основанием для задержки с КАГ.*

• Спиральная компьютерная томография сердца не рекомендуется как стандартный метод обследования при ИМпST. Однако обследование с в/в введением контраста может оказаться полезным для дифференциальной диагностики, позволяя выявить отличные от ИМ угрожающие жизни состояния (расслоение аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс, и пр.). В отдельных случаях расслоение аорты может сопровождаться развитием ИМ за счет вовлечения в расслоение КА, что может быть выявлено при компьютерной томографии [28, 29].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Критерии установления заболевания или состояния — см. Приложения Г1 и Г2.

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Стратификация риска неблагоприятного исхода

Существуют многочисленные шкалы оценки риска неблагоприятных исходов, разработанные для пациентов с ИМпST (GRACE, TIMI, DYNAMIC TIMI, CADILLAC, PAMI, Zwolle). Тем не менее, внятных валидированных подходов, направленных на улучшение исходов лечения за счет конкретных действий в период госпитализации и после нее, основанных на оценке пациентов ИМпST с помощью этих шкал, не существует. Индивидуальный риск неблагоприятного исхода определяется локализацией и распространенностью ИМ (оцениваются по данным ЭКГ и ЭхоКГ), наличием многососудистого поражения КА, осложнений данного ИМ, своевременностью и полноценностью реперфузии миокарда, возрастом и сопутствующими состояниями (прежде всего — нарушенной функцией почек и СД). Факт и успешность реперфузионной терапии, наличие устойчивых желудочковых аритмий, СН и/или сниженная ФВ ЛЖ определяют целесообразность и сроки имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)***.

• Рутинная стратификация риска с помощью шкал у пациентов ИМпST в период госпитализации не рекомендуется (из-за отсутствия доказанно эффективных вмешательств, основанных на результатах стратификации) [36].

ЕОК IIIC (УУРС, УДД 5)

Комментарии. *У отдельных пациентов с ИМпST с успешным первичным ЧКВ при принятии решения о ранней (в пределах 72 ч от поступления) выписке может быть рассмотрено использование шкалы Zwolle (Приложение Г4) [30].*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Реперфузионное лечение заболевания

Тромботическая окклюзия крупной ветви КА в прямой связи с поврежденной АСБ, общепризнана как основной патогенетический механизм развития и прогрессирования ИМпST. Локализация и стойкость окклюзии определяют размер некроза миокарда, прямо связанный с риском смерти от основных осложнений ИМ (СН, потенциально фатальных нарушений ритма и проводимости сердца, разрыва миокарда). Устранение острой окклюзии и восстановление проходимости КА (реперфузия) являются основной лечения пациентов с ИМпST. Поэтому все пациенты ИМпST сразу после установления диагноза (независимо от возраста или половой принадлежности) должны рассматриваться как кандидаты на реперфузионную терапию. Кроме того, у пациентов после остановки кровообращения, предположительно вызванной ИМпST, уровень сознания не может быть основанием для воздержания от выполнения КАГ (с намерением выполнить первичное ЧКВ). В настоящее время реперфузионное лечение предусматривает использование двух стратегий: первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода, включающего последовательное применение ТЛТ и ЧКВ. Выбор между этими двумя стратегиями определяется прежде всего доступностью подразделений, способных организовать своевременное ЧКВ.

3.1.1. Реперфузия: общие положения

• Реперфузионная терапия для снижения риска смерти рекомендуется всем пациентам с ИМпST и длительностью симптомов <12 ч [31, 32].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Для снижения риска смерти в качестве предпочтительного метода реперфузии при ИМпST в указанный временной промежуток, при соблюдении организационных требований, рекомендуется первичное ЧКВ [32].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Кроме снижения риска смерти, первичное ЧКВ имеет преимущество перед системной ТЛТ на уровне предотвращения рецидивов ИМ и ишемии миокарда, меньшей частоты инсультов, в том числе геморрагических. Значительная часть доказательств преимущества первичного ЧКВ перед системной ТЛТ получена до широкого применения коронарных стентов***, т.е. при сравнении банальной баллонной ангиопластики с ТЛТ.*

• Как подход к снижению риска смерти при ИМпST реперфузионное лечение не рекомендуется, если от начала симптомов прошло >48 ч и у пациента нет дополнительных клинических оснований для вмешательства (продолжающаяся или рецидивирую-

щая ишемия миокарда с симптомами, СН, угрожающие жизни нарушения ритма сердца) [33–35].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с ИМпST с полным исчезновением симптомов и нормализацией положения сегмента ST на ЭКГ без реперфузионного лечения (спонтанно или после приема нитроглицерина) для уменьшения угрозы ретромбоза рекомендована ранняя (в пределах 24 ч от начала симптомов) КАГ с намерением выполнить ЧКВ [36].

ЕОК IC (УУР С; УДД 5)

3.1.2. Первичное ЧКВ

• Для снижения риска смерти первичное ЧКВ является предпочтительной реперфузионной стратегией в первые 12 ч от начала развития ИМпST, если ожидаемое время от момента постановки диагноза до проведения проводника в просвет ИСА не превышает 120 мин [32].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *В случаях первичного ЧКВ следует укладываться во временной интервал от постановки диагноза до введения проводника в просвет КА. Для пациентов, поступивших непосредственно в учреждение, реализующее первичные ЧКВ, это время не должно превышать 60 мин, а у пациентов, переведенных из "неинвазивных" учреждений, — 90 мин.*

Не следует рассматривать в качестве ограничений/противопоказаний к первичному ЧКВ возраст, указания на нарушенную азотвыделительную функцию почек, сопутствующие заболевания и состояния. Как относительные противопоказания к ЧКВ могут расцениваться непереносимость рентгенконтрастных веществ и чрезвычайно высокая масса тела пациента (превышающая ограничения, заявленные производителем ангиографической установки). В этих случаях возможна вынужденная ТЛТ без последующего ЧКВ.

• Рутинная стратегия первичного ЧКВ для снижения риска ишемических событий рекомендована у пациентов, поступивших в интервале 12-48 ч от начала симптомов ИМпST [33, 37, 38].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

• Рекомендуется предпочесть первичное ЧКВ тромболизису для снижения риска смерти у пациентов с ИМпST, осложненным кардиогенным шоком или тяжелой СН, независимо от продолжительности задержки, связанной с организацией ЧКВ [39, 40].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• У пациентов с ИМпST с противопоказаниями к ТЛТ для снижения риска смерти рекомендуется стремиться выполнить ЧКВ, даже с существенными отклонениями в соблюдении временных требований [41, 42].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

• При выполнении первичного ЧКВ при ИМпST для снижения риска смерти рекомендуется обязательное вмешательство на инфаркт-связанном сосуде [32, 44].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1).

Комментарии. *Как правило, речь идет об устранении острой тромботической окклюзии крупной ветви КА. Доказательства в данном случае получены в метаанализах исследований, сравнивавших ЧКВ на ИСА с ТЛТ.*

• Для снижения суммарного риска ишемических событий (смерть, рецидив ИМ или необходимость в повторной реваскуляризации) рекомендуется ЧКВ на не-ИСА у гемодинамически стабильных пациентов с ИМпST и многососудистым поражением (в основном в виде этапной процедуры, выполненной в пределах индексной госпитализации или в ближайшие недели после нее, но не ранее 72 ч после первичного вмешательства). При значениях индекса SYNTAX >23 показана непосредственная или телемедицинская консультация кардиохирурга на предмет проведения операции КШ [44-46].

ЕОК IIaA (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Отношение к полной реваскуляризации при ИМпST основывается на результатах как данных метаанализов нескольких небольших рандомизированных клинических исследований (РКИ), не выявивших убедительного преимущества этого подхода на уровне смертности и риска рецидива ИМ, так и на результатах недавнего крупного РКИ COMPLETE. В нем у пациентов с ИМпST и многососудистым поражением КА выполнение этапного (второго) ЧКВ на не-ИСА приводило к значительному снижению суммарной частоты неблагоприятных событий (ИМ, сердечная смерть, повторная реваскуляризация) при сравнении с тактикой консервативного лечения после первичного ЧКВ. Имеющиеся данные упомянутых небольших исследований и метаанализов не позволяют выбрать предпочтительные сроки для выполнения вмешательства на не-ИСА (в рамках первичного ЧКВ или вторым этапом после периода наблюдения за пациентом), а этапное ЧКВ в исследовании COMPLETE проводилось как в период госпитализации, так и после выписки (в пределах 45 сут. после первичного ЧКВ).*

• У пациентов с ИМпST, осложненным кардиогенным шоком, из-за возможного увеличения риска смерти и почечной недостаточности рекомендуется воздержаться от одномоментных многососудистых ЧКВ, ограничившись вмешательством на ИСА [47, 48].

ЕОК IIIB (УУР В, УДД 2)

• Для снижения риска рецидива ИМ и необходимости в повторной реваскуляризации при первичном ЧКВ у пациентов с ИМпST рекомендуется предпочесть коронарное стентирование баллонной ангиопластике [49, 50].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Метаанализы не выявили преимущества стентирования перед ангиопластикой на уровне*

снижения риска смерти. Большая часть доказательной базы, указывающей на преимущество ЧКВ перед ТЛТ на уровне смертности, получена при использовании баллонной ангиопластики (без стентирования). Поэтому воздерживаться от ЧКВ в виде баллонной ангиопластики, ссылаясь на отсутствие подходящих стентов, не оправдано.

• Для снижения риска рецидива ИМ, тромбоза стента и необходимости в повторной реваскуляризации в случае коронарного стентирования*** при ИМпST рекомендуется использовать СЛП*** нового поколения [51-53].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Информация о преимуществе СЛП*** перед МС** на уровне смертности противоречива. Воздерживаться от стентирования с помощью МС*** при отсутствии СЛП*** не оправдано.*

• Из-за отсутствия значимого влияния на риск ишемических событий и возможного увеличения риска инсульта при ЧКВ у пациентов с ИМпST рекомендуется воздержаться от рутинной тромбаспирации [54].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Решение о выполнении тромбаспирации в начале или по ходу ЧКВ может быть принято на основании индивидуальных ангиографических и клинических данных пациента.*

• Для снижения риска кровотечений и риска осложнений в месте сосудистого доступа, для снижения риска смерти, ЧКВ при ИМпST рекомендуется выполнять, используя в качестве места доступа лучевую, а не бедренную артерию (в случаях, когда это технически возможно) [55-58].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Кроме уменьшения риска крупных кровотечений ишемических событий, выбор лучевого доступа вместо бедренного обеспечивает более раннюю активизацию пациента. Важно, что преимущество лучевого доступа перед бедренным очевидно лишь в учреждениях, где с помощью лучевого доступа выполняется >80% всех диагностических и лечебных коронарных процедур.*

3.1.3. ТЛТ

• ТЛТ при отсутствии противопоказаний рекомендована для снижения риска смерти у пациентов с ИМпST с длительностью симптомов <12 ч, у которых ожидается, что первичное ЧКВ не будет выполнено в пределах 120 мин после постановки диагноза [59].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Введение тромболитика должно быть начато в пределах 10 мин от постановки диагноза (время, отведенное на организацию ТЛТ, выбрано на основании медианы подобного времени (9 мин), зарегистрированной в исследовании STREAM, показавшем сходные исходы лечения при стратегии первичного ЧКВ и стратегии с фармакоинвазивным подходом) [60].*

• При условиях, оправдывающих ТЛТ как начальную стратегию реперфузии (см. выше), при отсутствии противопоказаний к ней и при наличии возможностей (тромболитик, обученный персонал, дефибриллятор***, средства для сердечно-легочной реанимации), для снижения риска смерти у пациентов с ИМпST рекомендуется догоспитальное применение данного метода реперфузии [61-63].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Абсолютные противопоказания к ТЛТ:*

— ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;

— ишемический инсульт в предшествующие 6 мес.;

— повреждения или новообразования центральной нервной системы, артериовенозные мальформации центральной нервной системы;

— недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы/ желудочно-кишечное кровотечение (в течение предыдущего месяца);

— известные геморрагический диатез или кровоточивость (кроме менструальных кровотечений);

— расслоение аорты (заподозренное или подтвержденное);

— пункция некомпрессируемых сосудов, биопсия печени, спинномозговая пункция в течение предыдущих 24 ч.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

— транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 мес.;

— прием пероральных антикоагулянтов (ОАК);

— беременность и 1-я нед. после родов;

— рефрактерная АГ (систолическое АД (САД) >180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт. ст.);

— тяжелое заболевание печени;

— инфекционный эндокардит;

— травматичная или длительная сердечно-легочная реанимация;

— обострение язвенной болезни.

• При отсутствии противопоказаний, невозможности выполнения ЧКВ и сохранении симптомов и признаков трансмуральной ишемии (подъемов сегмента ST на ЭКГ) у отдельных пациентов с ИМпST (большая зона миокарда под угрозой и/или гемодинамическая нестабильность) для снижения риска смерти рекомендовано проведение ТЛТ через 12-24 ч после начала симптомов [36, 64].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИМпST, получающим тромболитик (догоспитально или в стационаре без возможности выполнения ЧКВ), для снижения риска смерти рекомендован незамедлительный перевод

в учреждения, реализующие ЧКВ в круглосуточном режиме [65-68].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Все случаи ТЛТ (эффективной и неэффективной) должны рассматриваться как начальная часть стратегии реперфузии в рамках фармакоинвазивного подхода, предусматривающего последующее выполнение ЧКВ (спасающее, срочное или отсроченное) в пределах суток от проведения ТЛТ.*

• В случае применения ТЛТ при ИМпST для уменьшения риска смерти рекомендуется предпочесть фибринспецифичные тромболитики нефибринспецифичным [69].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Доказательства преимущества одного из фибринспецифичных тромболитиков (альтеплазы**) перед нефибринспецифичной стрептокиназой на уровне смертности продемонстрированы только в одном исследовании и не подтверждались при последующих метаанализах. Предпочтительность фибриспецифичных тромболитиков в данном случае определяется не столько большей эффективностью, сколько неудачным профилем переносимости стрептокиназы (аллергические реакции и способность вызывать артериальную гипотонию) и непредсказуемой угрозой нейтрализации ее эффектов специфическими антителами (у отдельных пациентов). У больных с ИМпST старше 75 лет в рамках фармакоинвазивного подхода (в случае использования тенектеплазы) для снижения риска кровотечений, прежде всего внутричерепных, возможно использование половинной дозы тромболитика [60].*

Практические аспекты ТЛТ

• При безуспешной ТЛТ (нет снижения подъемов сегмента ST >50% от исходного через 90 мин от начала введения фибринолитика) для восстановления проходимости КА, предотвращения рецидива ИМ и СН рекомендуется срочное спасающее ЧКВ и не рекомендуется повторная ТЛТ [70-74].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *В исследованиях, посвященных сравнению спасающего ЧКВ и консервативного ведения пациентов с ИМпST после неэффективной ТЛТ, помимо снижения рисков рецидива ИМ и СН, отмечена статистически незначимая тенденция к меньшей смертности при выполнении спасающего ЧКВ.*

• После успешной ТЛТ рекомендуется ранняя (2-24 ч после начала тромболизиса) КГ с намерением выполнить ЧКВ в ИСА (для снижения рецидива ИМ, суммарного риска рецидива ИМ и смерти, а также для снижения риска повторной ишемии миокарда) [66, 67].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Критерии успешности ТЛТ многочисленны, но на практике оправдана оценка изменения положения сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ (там, где на исходной ЭКГ смещение сегмента вверх было наибольшим). Желательно полное исчезновение подъема сегмента ST через 90 мин от начала ТЛТ, но для признания ТЛТ эффективной достаточно снижения подъема сегмента ST на 50% и более от исходного.*

2-часовая граница рекомендуемого интервала (от начала ТЛТ до выполнения ЧКВ) выбрана достаточно условно, в основном для того, чтобы удержать медицинских работников от выполнения так называемого "подготовленного" ЧКВ (реализация процедуры, не дожидаясь оценки эффективности ТЛТ). В исследованиях по оценке эффектов "подготовленного" ЧКВ пациенты в рамках такой стратегии получали не только ТЛТ, но и блокатор рецепторов гликопротеина (ГПР) IIb/IIIa. В настоящее время "подготовленное" ЧКВ не рекомендовано, т.к. в неоднократных сравнениях его со "стратегией первичного ЧКВ" либо отсутствовали какие-либо преимущества, либо регистрировалась более высокая частота неблагоприятных исходов, включая увеличение риска кровотечений и смерти [75-77].

• Если при ИМпST после успешной ТЛТ не удалось по каким-то причинам выполнить КАГ и ЧКВ в интервале 2-24 ч, для уменьшения риска рецидива ИМ рекомендуется выполнить КАГ и определиться с реваскуляризацией в более поздний период (за время госпитализации) [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• При рецидиве ишемии миокарда или признаках реокклюзии после первоначально успешной ТЛТ у пациента ИМпST для снижения риска смерти рекомендуется КАГ с намерением выполнить срочное ЧКВ [36, 64].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• При развитии острой левожелудочковой недостаточности, гемодинамической или электрической нестабильности после первоначально успешной ТЛТ при ИМпST для снижения риска смерти рекомендуется КГ с намерением выполнить срочное ЧКВ [36, 64].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

3.1.4. КШ

КШ у пациентов с ИМпST имеет ограниченное применение и не рассматривается среди основных подходов к реперфузии миокарда. Оно никогда не изучалось у подобных пациентов в РКИ. Тем не менее, в отдельных случаях ИМпST в различные сроки от начала заболевания может обсуждаться и должно выполняться КШ.

• С целью снижения риска смерти при ИМпST неотложное КШ рекомендуется у пациентов с невозможностью выполнения ЧКВ, но имеющих кардиогенный шок или тяжелую СН [78].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• С целью снижения риска смерти неотложное КШ рекомендуется у пациентов с ИМпST с невоз-

можностью выполнения ЧКВ или с безуспешной ЧКВ, имеющих продолжающуюся или рецидивирующую ишемию миокарда [36, 64].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• С целью снижения риска смерти при ИМпST КШ рекомендуется у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим операциям в связи с механическим осложнениями ИМ, такими как разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП), отрыв или стойкая дисфункция папиллярной мышцы, наружный разрыв миокарда желудочков [36, 64, 79, 80].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

• С целью снижения риска смерти и рецидива ИМ при ИМпST КШ рекомендуется при осложнениях ЧКВ, а именно при неудачном раскрытии стента, переломе стента или при рецидивирующем остром тромбозе в месте вмешательства. КШ рекомендуется и при расслоении или перфорации КА, если осложнение не удается устранить применением эндоваскулярных методик [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *За исключением явно неотложных случаев (с продолжающейся ишемией миокарда, шоком, механическими осложнениями ИМ), ясности со сроками выполнения КШ при ИМnST нет. Сроки отчасти определяются необходимостью обеспечить геморрагическую безопасность вмешательства, выждав 3-7 дней после отмены блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов (анатомо-терапевтическая-химическая (АТХ)-группа — антиагреганты, кроме гепарина)(тикагрелор** следует отменить как минимум за 3-5 дней, клопидогрел** — как минимум за 5 дней, прасугрел — как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства). У отдельных стабильных пациентов с ИМnST после успешного первичного ЧКВ (с высоким индексом SYNTAX, СД, низкой ФВ ЛЖ) следует рассматривать КШ как вариант отсроченной полной реваскуляризации при многососудистом поражении. При обсуждении вариантов КШ в каждом конкретном случае следует иметь в виду использование доступного вспомогательного кровообращения (до, во время и после операции) и выбор щадящих методик самой операции (например, КШ без подключения аппарата искусственного кровообращения).*

3.1.5. Антитромботическое сопровождение реперфузионных вмешательств

Своевременное восстановление кровотока в крупной ветви КА, механически, спонтанно или с помощью ТЛТ, неизбежно создает угрозу повторной окклюзии с рецидивом ишемии и угрозой серьезных последствий расширения зоны ишемии/некроза. Ключевая роль в решении этой проблемы отводится антитромботической терапии, направленной на предотвращение реокклюзии. В острый период предлагается активно воздействовать на оба компонента системы гемостаза: тромбоциты и коагуляцию крови. В рамках любой стратегии реперфузии предусмотрено использование антиагрегантов (как правило, не <2) и антикоагулянта.

Антитромботическое лечение, не зависящее от выбранной стратегии реперфузии

• Для снижения риска смерти, рецидива ИМ и ишемического инсульта (суммарно и отдельно для каждого из перечисленных неблагоприятных исходов) всем пациентам с ИМпST при отсутствии противопоказаний рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК)** до начала реперфузионного вмешательства (или вместо него, если последнее не проводится по каким-то причинам) [81, 82].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Применение АСК** на догоспитальном этапе не имеет доказательств эффективности и безопасности (в сравнении с хорошо изученным использованием в стационаре). Исключение составляют пациенты с догоспитальным тромболизисом (АСК** должна быть применена до начала или во время введения тромболитика). Оправданность применения АСК** у пациентов, подвергаемых первичному ЧКВ, вытекает из того, что эффективность данного вмешательства (ЧКВ) в клинических исследованиях продемонстрирована у пациентов с ИМnST, получавших АСК** в качестве обязательного фонового лечения.*

• Для снижения рисков смерти и/или рецидива ИМ всем пациентам с ИМпST при отсутствии противопоказаний рекомендовано применение парентерально вводимого антикоагулянта, начатое перед реперфузионным вмешательством или как минимум во время него [83-91].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Выбор антикоагулянта, длительность антикоагуляции в зависимости от выбранной стратегии реперфузии или вынужденном воздержании от реперфузии представлены ниже. Как и в случае с АСК**, оправданность применения парентеральных антикоагулянтов на догоспитальном этапе не имеет доказательств клинической эффективности и безопасности (в сравнении с хорошо изученным использованием в стационаре), полученных в РКИ. Исключение составляют пациенты с догоспитальным тромболизисом (где антикоагулянт должен быть применен до начала или во время введения тромболитика).*

• Для снижения суммарного риска ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт), блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа — антиагреганты, кроме гепарина) рекомендуется в дополнение к АСК** до начала или во время реперфузионного вмешательства всем пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний [92-95, 167].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Выбор блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов для сопровождения реперфузионного вме-*

*шательства определяется стратегией реперфузии, доступностью препаратов и их индивидуальными характеристиками, ограничивающими безопасность их применения у отдельных категорий пациентов с ИМпST. Применения блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов следует избегать при ИМпST с высокой вероятностью срочного КШ (известное поражение КА, неподходящее для ЧКВ или КШ в дополнение к операциям в связи с механическими осложнениями ИМ — устранению дефекта МЖП или свободной стенки желудочка, протезированию митрального клапана). Как и в случае с АСК**, оправданность применения блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов на догоспитальном этапе не имеет полученных в РКИ доказательств эффективности и безопасности на уровне ишемических событий. Дополнительным аргументом против догоспитального применения этих средств является увеличение риска смерти в первые сутки лечения у пациентов, получивших тикагрелор** в рамках подготовки к первичному ЧКВ в исследовании ATLANTIC [96]. Гипотетически догоспитальное назначение блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов пациентам с ИМпST можно рассматривать при соблюдении двух условий: 1) нет сомнений в диагнозе (характерная клиническая картина и типичные изменения ЭКГ); 2) существует согласованность между догоспитальным звеном и инвазивным стационаром и высокая вероятность проведения экстренного ЧКВ. При этом неназначение блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов до ЧКВ не может являться причиной задержки вмешательства. Оснований включать догоспитальное назначение блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов в перечень обязательных мероприятий нет. Соответственно, нельзя считать неназначение блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов тактической ошибкой. При сомнениях в диагнозе ОКСпST и тактике лечения прием ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов оправдано отложить до оценки коронарной анатомии.*

Исключение для воздержания от догоспитального использования этих средств составляют пациенты с догоспитальным тромболизисом (где блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов должен быть применен до начала или во время введения тромболитика).

Антитромботическое сопровождение ТЛТ

Антиагреганты и ТЛТ

• Для снижения риска смерти, рецидива ИМ, суммарного риска ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, рефрактерная ишемия, требующая реваскуляризации), клопидогрел** рекомендован пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний, в дополнение к АСК** до начала или во время ТЛТ [92, 93].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Применение клопидогрела** на догоспитальном этапе не имеет доказательств эффективности и безопасности (в отличие от убедительных доказательств целесообразности его применения, полученных в стационаре). Исключение — пациенты с догоспитальным тромболизисом (клопидогрел** в нагрузочной дозе должен быть применена до начала или во время введения тромболитика).*

*Клопидогрел** после его использования во время ТЛТ может быть достаточно рано (в пределах суток от начала ТЛТ) заменен на тикагрелор** как в рамках фармакоинвазивного подхода, так и у пациентов, получивших только тромболитик (без последующего ЧКВ). Безопасность такого "раннего" переключения с клопидогрела** на тикагрелор** показана в исследовании TREAT [97], а большую эффективность тикагрелора** (по сравнению с клопидогрелом**) в снижении риска ишемических событий (суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта) в этой клинической ситуации предлагается экстраполировать из результатов исследования PLATO [98], в которое не включались пациенты с ИМпST, получившие ТЛТ. Возможность раннего перехода с клопидогрела** на тикагрелор** у пациентов с ИМпST, получивших тромболитик, не распространяется на лиц старше 75 лет. Доказательств возможности и безопасности раннего перехода с клопидогрела** на прасугрел у пациентов с ИМ, получивших ТЛТ, в виде результатов РКИ не существует.*

• Тикагрелор** и прасугрел не рекомендуются в дополнение к АСК** до начала или во время ТЛТ из-за отсутствия доказательств безопасности такого подхода при ИМпST [36].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• Блокаторы ГПР IIb/IIIa (АТХ группа — антиагреганты, кроме гепарина) не рекомендуются в дополнение к АСК** до начала или во время ТЛТ из-за отсутствия доказательств эффективности и наличия указаний на увеличение риска кровотечений у пациентов с ИМпST [99, 100, 315, 316].

ЕОК IIIB (УУР В, УДД 2)

Антикоагулянты и ТЛТ

• Для снижения суммарного риска смерти или рецидива ИМ эноксапарин** рекомендуется как антикоагулянт первого выбора (по результатам сравнения с нефракционированным гепарином (НФГ)**) у пациентов с ИМпST, получивших ТЛТ [84, 101-104].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Многократно продемонстрированное превосходство эноксапарина** над НФГ** распространяется в основном на пациентов, получивших фибрин-специфичные тромболитики. Но доказательства целесообразности его применения есть и у пациентов, получивших стрептокиназу [105]. Важно, что эноксапарин** в упомянутых выше сравнениях не имел преимущества на уровне геморрагической безопасности.*

• Для снижения суммарного риска (смерть и рецидив ИМ) у пациентов ИМпST, получивших ТЛТ, рекомендуется ингибитор Ха фактора свертывания крови фондапаринукс натрия [86].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Превосходство фондапаринукса натрия над НФГ**/плацебо в сложном исследовании OASIS-6 получено в основном в подгруппе пациентов, получавших стрептокиназу, где фондапаринукс натрия в большинстве случаев сравнивался с плацебо. Но и у пациентов, получивших другие, в том числе фибринспецифичные, тромболитики, он был как минимум не хуже НФГ** [106]. Не следует забывать, что фондапаринукс натрия — средство выбора при наличии легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.*

• НФГ** (в виде в/в болюса с последующей в/в инфузией с контролем за активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и изменением скорости инфузии с целью удержания АЧТВ в диапазоне 1,5-2 от верхней границы нормального значения) рекомендуется в качестве парентерального антикоагулянта у пациентов с ИМпST, получающих ТЛТ. Среди доказанных эффектов такой антикоагуляции — лучшая проходимость ИСА через несколько дней после введения тромболитика [107].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Вводимый в/в НФГ** (в дополнение к ТЛТ) не имеет доказательств эффективности на уровне снижения риска крупных ишемических событий или смерти как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими антикоагулянтами. Тем не менее, он, как и АСК**, не одно десятилетие являлся обязательным элементом сопровождения ТЛТ у пациентов, получивших фибринспецифичные тромболитики (производные тканевого активатора плазминогена, в основном альтеплазу). Утраченные в результате прямых сравнений с эноксапарином**, приоритетные позиции НФГ** остаются неизменными, когда выбирается антикоагулянт в дополнение к ТЛТ у пациентов с тяжелым нарушением азотвыделительной функции почек и у пациентов с очень высокой или низкой массой тела. Подразумевается, что в каждом из этих случаев изменяемая в зависимости от значений АЧТВ скорость введения НФГ** призвана сделать лечение таких пациентов более эффективным и безопасным.*

Антитромботическое сопровождение первичного ЧКВ

Антиагреганты и ЧКВ

• При планируемом первичном ЧКВ у пациента с ИМпST для снижения суммарного риска смерти, ИМ и инсульта (по сравнению с использованием клопидогрела**) при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в прошлом, продолжающееся кровотечение) в дополнение к АСК** рекомендуется тикагрелор**, назначенный перед или во время ЧКВ [94].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

*Комментарии. Переход на прием тикагрелора**, начиная с нагрузочной дозы, возможен у пациентов, уже получивших клопидогрел**, в том числе в нагрузочной дозе. Лечение тикагрелором** не исключает применение блокаторов ГПР IIb/IIIa при выполнении ЧКВ. При одновременном применении АСК** и тикагрелора** перед операцией КШ и перед другими крупными хирургическими вмешательствами тикагрелор** следует отменить за 3 сут., кроме случаев, когда опасность последствий отказа от срочного КШ превосходит ожидаемые последствия возможного кровотечения.*

• При планируемом первичном ЧКВ у пациента с ИМпST для снижения суммарного риска смерти, ИМ и инсульта (по сравнению с использованием клопидогрела**) при отсутствии противопоказаний (любое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, продолжающееся кровотечение) в дополнение к АСК** рекомендуется прасугрел, назначенный перед или во время ЧКВ [95].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Безопасность перехода на прием прасугрела у пациентов, уже получивших клопидогрел**, изучена недостаточно. Лечение прасугрелом не исключает применение блокаторов ГПР IIb/IIIa при выполнении ЧКВ. При одновременном применении АСК** и прасугрела перед операцией КШ и перед другими крупными хирургическими вмешательствами прасугрел следует отменить за 7 сут., кроме случаев, когда опасность последствий отказа от срочного вмешательства превосходит ожидаемые последствия возможного кровотечения.*

• При планируемом первичном ЧКВ для снижения суммарного риска ишемических событий при отсутствии противопоказаний (продолжающееся кровотечение) в дополнение к АСК** рекомендован и клопидогрел**, с назначением его перед или во время ЧКВ. Основные кандидаты на лечение клопидогрелом** — пациенты, нуждающиеся в длительном приеме антикоагулянтов, и те, у кого по каким-то причинам невозможно лечение тикагрелором** или прасугрелом [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Формально у клопидогрела** нет доказательств его эффективности на уровне сравнения с плацебо или другим блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов при первичном ЧКВ. Он используется по этому показанию задолго до конкурентов из-за экстраполяции результатов его оценки при ЧКВ у других категорий пациентов (ОКСбпST, стабильные формы ИБС).*

*При одновременном применении АСК** и клопидогрела** перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами клопидогрел** следует отменить за 5-7 сут., кроме случаев, когда опасность последствий отказа от срочного вмешательства превосходит ожидаемые последствия возможного кровотечения.*

• При планируемом первичном ЧКВ у пациентов с ИМпST для снижения риска тромботических осложнений любой из трех доступных блокаторов

$P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел**, #прасугрел или #тикагрелор**) (АТХ-группа — антиагреганты, кроме гепарина) в виде антитромбоцитарной монотерапии рекомендован вместо АСК**, когда ее применение невозможно из-за аллергии и других угрожающих жизни или плохо переносимых побочных эффектов [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Формально предпочтителен клопидогрел** из-за наличия данных о его сравнении с АСК** при других состояниях [108] и из-за возможности сочетать его с низкой дозой ривароксабана** (после отмены парентерального антикоагулянта).*

• Для снижения риска/лечения тромботических осложнений ЧКВ и для снижения риска рецидива ИМ у пациентов с ИМпST рекомендуется использовать блокаторы ГПР IIb/IIIa при ЧКВ (в условиях широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ)) только как аварийное вмешательство в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен slow-reflow или no-reflow) [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Многочисленные доказательства эффективности блокаторов ГПР IIb/IIIa при первичном и других видах ЧКВ у пациентов с ИМпST получены до внедрения в стандарты лечения таких пациентов ДАТТ. Их применение во время процедуры уместно, если пациент с ИМпST, подвергаемый ЧКВ, по каким-то причинам не получил и не получит в ближайшее время блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов.*

Антикоагулянты и ЧКВ

• При первичном ЧКВ у пациентов с ИМпST для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется использование НФГ** в виде в/в болюса [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *У НФГ** нет доказательств его эффективности на уровне сравнения с плацебо. Во время ЧКВ НФГ** вводят в/в болюсами, добиваясь поддержания определенных значений активированного времени свертывания крови (АВС) (250-300 с для анализатора Hemotech или 300-350 с для анализатора Hemochron).*

• У пациентов с ИМпST при первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется в/в введение эноксапарина натрия** [89].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ИМпST при первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется в/в введение бивалирудина [90, 109].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *В метаанализе сравнительных исследований НФГ** и бивалирудина при первичном ЧКВ не выявлено преимущества последнего на уровне смертности (что в основном и стало основанием для приоритетного размещения НФГ** в списке антикоагулянтов, используемых при этом методе реперфузии). Применение бивалирудина в этих сравнениях сопровождалось более высокой частотой тромбоза стентов и меньшей частотой кровотечений. Бивалирудин является препаратом выбора у пациентов с наличием или угрозой развития тромбоцитопении и при высоком риске кровотечения.*

• В случае выполнения первичного ЧКВ у пациента, получившего до ЧКВ фондапаринукс натрия, для снижения риска тромботических осложнений ЧКВ в связи с процедурой рекомендуется вводить стандартный болюс НФГ** (не рекомендуется выполнять ЧКВ на фоне антикоагуляции только фондапаринуксом натрия) [86].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Из-за неоправданного увеличения риска кровотечений продолжение антикоагуляции после успешного ЧКВ не рекомендуется, если только нет других оснований для лечебной (фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз полости ЛЖ, венозный тромбоз или ТЭЛА) или профилактической (тяжелая СН, ограниченная подвижность пациента) антикоагуляции [36].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

3.2. Медикаментозное лечение заболевания

3.2.1. Обезболивание

• Для устранения боли, с целью седации и снижения симпатической активности, приводящей к тахикардии и повышению АД, у пациентов с ИМпST рекомендуется в/в введение морфина** [110].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Отличительная особенность ангинозного приступа при ИМ — слабая реакция или отсутствие реакции на нитроглицерин**. Тем не менее, если ангинозный приступ не ослабевает через несколько минут после прекращения действия провоцирующего фактора (физическая нагрузка) или если он развился в покое, пациенту следует принять нитроглицерин** в дозе 0,4-0,5 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин, а препарат удовлетворительно переносится, можно использовать его повторно. Если боль в или дискомфорт грудной клетке сохраняются в течение 5 мин после повторного приема нитроглицерина, необходимо немедленно вызвать скорую медицинскую помощь (СМП). Если 2-3 приема нитроглицерина не уменьшают интенсивность приступа, дальнейший прием не имеет смысла. В связи с опасностью гипотонии постоянно контролируют АД.*

*Помимо обезболивания, морфин** способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расшире-*

*ние периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина** разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. Первоначально следует ввести в/в медленно 2-4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5-15 мин по 2-4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.*

*Назначение морфина** приводит к замедлению и ослаблению основного эффекта антиагрегантов (клопидогрел**, тикагрелор**, прасугрел), что может отразиться на результатах лечения у некоторых пациентов [111-113].*

*При использовании морфина** возможны следующие осложнения:*

- *выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в капельно вводится 0,9% раствор натрия хлорида**. В редких случаях — адрено- и допамин-стимуляторы;*
- *выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином** (в/в 0,5-1,0 мг);*
- *тошнота, рвота; устраняются производными фенотиазина, в частности, метоклопрамидом** (в/в 5-10 мг);*
- *выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном** (в/в 0,1-0,2 мг, при необходимости повторно каждые 15 мин), при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.*

Опиаты могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы.

- При наличии признаков выраженного беспокойства и возбуждения для их устранения у пациентов с ИМпST рекомендуется назначение транквилизаторов [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться транквилизаторы (например, диазепам** в/в 2,5-10 мг). Важное значение для эмоционального комфорта пациента имеют соответствующий стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения. У пациентов с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости, также можно назначить транквилизаторы. При возбуждении и делирии достаточно эффективно и безопасно в/в введение галоперидола**.*

3.2.2. Коррекция гипоксемии

- Пациентам с ИМпST при наличии гипоксемии (SaO_2 <90% или PaO_2 <60 мм рт.ст.) для ее устранения показано ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Дыхание кислородом проводят через носовые катетеры со скоростью 2-8 л/мин. Контролируют насыщение крови кислородом, измеряя сатурацию неинвазивно или оценивая показатели кислотно-основного состояния крови лабораторно.*

- Из-за отсутствия положительных эффектов на течение болезни ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) не показано пациентам с ИМпST с уровнем сатурации крови кислородом выше 90% [114].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) не только не приносит пользы пациентам с неосложненным ИМ, но может быть вредно, что предположительно обусловлено увеличением повреждения миокарда [115].*

3.2.3. Нитраты

- Из-за отсутствия доказательств эффективности рутинное назначение нитратов в виде в/в инфузии, трансдермально или перорально, при ИМпST не рекомендуется [116, 117].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Внутрь нитраты при ИМ назначают только по показаниям, к которым прежде всего относят постинфарктную стенокардию. Иногда нитраты назначают по поводу СН, хотя для этой цели лучше подходят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Для профилактики толерантности к нитратам их назначают прерывисто: промежуток времени между последним приемом препарата и первым приемом на следующий день должен быть не <12 ч (оптимально — 16 ч).*

- В/в инфузия нитратов (нитроглицерина** или изосорбида динитрата**) рекомендуется для симптоматического лечения у пациентов с ИМпST и продолжающейся ишемией миокарда, АГ, СН. Условие: отсутствие противопоказаний (артериальная гипотония, ИМ ПЖ, использование ингибиторов фосфодиэстеразы V в предшествующие 48 ч) [36, 316, 317, 304, 316].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Критерий адекватно подобранной скорости введения (дозировки) при в/в инфузии нитратов — уровень САД, который должен быть снижен на 10-15% у нормотоников и на 25-30% у лиц с АГ, но не <100 мм рт.ст. Обычная начальная скорость введения нитроглицерина** 10 мкг/мин. При ее неэффективно-*

*сти скорость инфузии увеличивается на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 мин, пока не будет достигнут желаемый эффект. Если достичь целевого уровня снижения АД не удается, даже увеличив скорость инфузии нитроглицерина до 200 мкг/мин, то дальнейшее увеличение дозы не имеет смысла. Оптимальная продолжительность инфузии нитратов — не >24-48 ч, т.к. в дальнейшем часто развивается толерантность. При развитии гипотонии обычно достаточно прекратить инфузию нитроглицерина**, так как у препарата короткий период полувыведения. Реже приходится проводить стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу (приподнять нижние конечности; возможно в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида**, адрено- и допамин-стимуляторы). Противопоказанием к назначению нитратов является выраженная гипотония — САД <90 мм рт.ст. При появлении головной боли назначают анальгетики и кофеинсодержащие препараты.*

3.2.4. Бета-адреноблокаторы

• Пациентам с ИМпST с высоким АД, сохраняющейся ишемией миокарда, тахикардией, не имеющим признаков острой СН, для контроля за ишемией рекомендуется в/в введение бета-адреноблокатора (β-АБ) [118, 119].

ЕОК IIa B (УУР А, УДД 2).

Комментарии. *Первоначальная доза может быть введена в/в, особенно у пациентов с АГ, сохраняющейся ишемией, тахикардией при отсутствии признаков СН с последующим переходом на прием препаратов внутрь. Есть данные, что польза от β-АБ тем выше, чем раньше начата терапия и чем быстрее проявляется их действие. Препараты и дозы для в/в введения — см. Приложение Г8.*

• Всем пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний, для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза рекомендуется пероральный прием β-АБ [120].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Убедительные данные об улучшении прогноза при назначении β-АБ у пациентов с ОКСпST были получены в основном в дореперфузионную эру.*

Польза рутинного назначения β-АБ у пациентов, которые подверглись первичной ЧКВ, на основании РКИ и системных метаанализов не показана [121-124].

Вместе с тем результаты некоторых регистров говорят о том, что назначение β-АБ приводит к улучшению прогноза [125, 126]. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМпST β-АБ могут быть назначены в первые 24 ч после начала болезни. В ранние сроки ИМпST важнейшее значение имеет выбор приемлемой дозы препарата, которая не должна быть слишком большой при опасности возникновения осложнений (прежде всего — наличии СН). О достаточности дозы обычно судят по достигнутой частоты сердечных сокращений (ЧСС). Она не должна быть ниже 44-46 уд./мин в ночные часы в покое. Абсолютные противопоказания к использованию β-АБ при ИМпST: кардиогенный шок, тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, атриовентрикулярная (АВ) блокада II-III ст. у пациентов без функционирующего искусственного водителя ритма сердца, аллергия. Относительные противопоказания: клинические проявления СН, свидетельства наличия низкого сердечного выброса, САД <100 мм рт.ст., ЧСС <60 уд./мин, удлинение интервала PQ >0,24 сек, обструктивная болезнь легких в анамнезе, наличие факторов риска возникновения кардиогенного шока. У пациентов с существенным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз β-АБ. Через 24-48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, тяжелой СН, АВ-блокады можно начать аккуратное титрование дозы препаратов для приема внутрь. При наличии исходных противопоказаний к β-АБ возможность их назначения следует регулярно пересматривать. Следует воздержаться от назначения β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью.

• Для уменьшения риска смерти при ИМпST с СН или сниженной ФВ ЛЖ (<40%) рекомендуется пероральный прием β-АБ без внутренней симпатомиметической активности [127, 128].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Изученными у пациентов с ИМ считаются метопролол** и карведилол**.*

3.2.5. Блокаторы кальциевых каналов

• Из-за отсутствия доказательств эффективности у пациентов с ИМпST не рекомендуется рутинное назначение блокаторов кальциевых каналов [129, 130].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *В связи с возможностью неконтролируемой гипотонии следует избегать назначения нифедипина** короткого действия у пациентов с ИМ [131].*

• При непереносимости β-АБ для контроля за ишемией миокарда рекомендуется рассмотреть назначение верапамила** у пациентов с ИМпST без СН, без сниженной ФВ ЛЖ и без других противопоказаний [129].

ЕОК IIb B (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Дилтиазем, верапамил** и дигидропиридиновые производные (амлодипин**) можно назначать пациентам с постинфарктной стенокардией при недостаточной эффективности β-АБ и нитратов или при невозможности контролировать АГ другими средствами. Дилтиазем и верапамил** иногда используют для контроля сердечного ритма, реже — для курирования суправентрикулярных аритмий в случае неэффективности/противопоказаний к β-АБ. Верапамил** или дилтиазем могут использоваться только при отсутствии симптомов СН и/или существенной сократи-*

*тельной дисфункции ЛЖ, нарушений синоатриальной и АВ-проводимости и брадиаритмий. Совместный прием верапамила** или дилтиазема с β-АБ крайне нежелателен.*

3.2.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

• Для предотвращения дисфункции ЛЖ, СН и смерти рекомендуется применение иАПФ у всех пациентов с ИМпST, не имеющих противопоказаний [132].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 2)

• Для снижения риска смерти и развития/прогрессирования СН рекомендуется раннее (в первые 24 ч ИМпST) назначение иАПФ у пациентов с СН, сниженной ФВ ЛЖ, СД или ИМ передней локализации [132, 133].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *У пациентов со стабильной гемодинамикой назначение иАПФ в первые 24 ч от начала заболевания безопасно [134]. Следует постепенно увеличивать дозу иАПФ до рекомендуемой (целевой), которая по данным клинических исследований обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно — до максимально переносимой (Приложение Г8). Противопоказания для начала использования иАПФ: САД <100 мм рт.ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.*

• У пациентов с ИМпST, имеющих СН, сниженную ФВ ЛЖ или АГ в случае непереносимости иАПФ для лечения СН, снижения риска смерти и прогрессирования СН рекомендуется использовать БРА, предпочтительно — валсартан [135]

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Начальная доза валсартана составляет 20 мг/сут; при хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают вплоть до 160 мг 2 раза/сут.*

• У пациентов, переживших ИМпST и имеющих явную хроническую СН и ФВ ЛЖ <35%, для снижения риска смерти и необходимости госпитализации из-за СН рекомендуется замена иАПФ (или БРА), принимаемого в максимальной переносимой дозе, на сакубитрил/валсартан** [136].

ЕОК IIaB (УУР B; УДД 2).

Комментарии. *Для предлагаемой замены СН должна быть подтверждена повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (⩾150 пг/мл) или его N-концевого фрагмента (⩾600 пг/мл). Пациент должен находиться на стабильных дозах β-АБ, иАПФ или БРА не <4-х недель, иметь уровень калия крови <5,2 ммоль/л, САД ⩾100 мм рт.ст. и расчетную СКФ ⩾30 мл/мин/1,72 м^2. Сакубитрил/валсартан** назначается в дозе 200 мг 2 раза/сут. В ходе лечения обязателен контроль за АД и уровнем калия.*

• Для снижения риска смерти и прогрессирования СН рекомендуется использовать антагонисты альдостерона, предпочтительно эплеренон, в добавление к β-АБ и иАПФ у пациентов с ИМпST и ФВ ЛЖ ⩽40% в сочетании с СН или с СД при условии, что нет почечной недостаточности и гиперкалиемии [137]

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Предпочтительно назначать эплеренон в первые сутки от начала ИМ [138]. Есть указания на снижение риска смерти при назначении антагонистов альдостерона, в том числе спиронолактона**, у всех пациентов ИМпST при отсутствии противопоказаний и независимо от наличия СН и сниженной ФВ ЛЖ [139, 140]. При таком подходе предпочтительно назначать антагонисты альдостерона в пределах 72 ч от начала ИМ. Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона: уровень креатинина в крови у мужчин >220 мкмоль/л, у женщин >175 мкмоль/л, а также концентрация калия >5 ммоль/л. Во время лечения антагонистами альдостерона контролируют уровень креатинина и калия крови. Если уровень калия в крови превышает 5,5 ммоль/л, препараты отменяют. Рекомендуется поддерживать концентрацию калия в крови в диапазоне 4,0-5,0 ммоль/л.*

3.2.7. Липиднижающая терапия

• Для снижения суммарного риска ишемических событий у пациентов с ИмпST рекомендуется в период госпитализации начать лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в высокой дозе (вне зависимости от исходного уровня холестерина). Условие — отсутствие противопоказаний [141-145].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *У пациентов с ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ, имеются многочисленные доказательства дополнительного снижения риска ишемических событий и даже смерти при использовании высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применение которых начато до ЧКВ (при сравнении с использованием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с началом их применения на более поздних этапах госпитализации) [146-153].*

Терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы обычно хорошо переносится, частота серьезных побочных эффектов не превышает 2%. Возможно появление миалгии и мышечной слабости, которые появляются в основном в первые недели после начала терапии и обычно быстро проходят после отмены ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Рабдомиолиз с повышением уровня креатинкиназы более, чем в 10 раз наблюдается крайне редко. Возможно бессимптомное повышение уровня трансаминаз в 3 и более раза, что требует снижения дозы или отмены препарата с дальнейшим наблюдением

за активностью печеночных трансаминаз. Следует помнить, что в острую фазу ИМ повышение уровня трансаминаз обусловлено некрозом кардиомиоцитов и не является причиной для отказа от назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Основные противопоказания для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: повышенная чувствительность; активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; беременность; период грудного вскармливания.

*Рекомендуется применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, в частности аторвастатина** в суточной дозе 40-80 мг или розувастатина в суточной дозе 20-40 мг [153, 154].*

• При ИМпST рекомендуется как можно быстрее выполнить биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена, предпочтительно в первые 24 ч после госпитализации, для последующего сопоставления с уровнями липидов, достигнутыми при использовании гиполипидемических лекарственных средств [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов, перенесших ИМпST, рекомендуется поддерживать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,4 ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий [155-157, 159].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Рекомендуется определить уровень ХС ЛНП в крови через 4-6 недель после начала лечения для оценки эффективности терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетимиб и/или ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (АТХ-группа — другие гиполипидемические средства)) [156, 157].*

• Если у пациента после ИМпST при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетимиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [156].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Если у пациента после ИМпST при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (АТХ-группа — другие гиполипидемические средства) (алирокумаб** или эволокумаб**) для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [157, 159].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным (>2,5 ммоль/л), можно рассмотреть блокаторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (АТХ-группа — другие гиполипидемические средства) без предварительного применения эзетимиба.*

• У пациентов после ИМпST с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений ХС ЛНП рекомендуется использовать эзетимиб и/или препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (алирокумаб** или эволокумаб**) (АТХ-группа — другие гиполипидемические средства) [36].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

3.2.8. Антитромботическая терапия

3.2.8.1. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты)

• Для снижения риска смерти, сосудистой смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта рекомендуется длительный (неопределенно долгий) прием АСК** всем пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от исходной стратегии реперфузии [82].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *У пациентов, в предшествующую неделю регулярно не принимавших АСК**, рекомендуется начальная (нагрузочная) доза — 150-325 мг; постоянная поддерживающая доза АСК** — 75-100 мг 1 раз/сут.*

• Всем пациентам с ИМпST, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК** на протяжении 12 мес. рекомендуется прием блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов (для снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта) [98, 160].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ИМпST после первичного ЧКВ для снижения суммарного риска (смерти и ИМ), риска тромбоза стента в добавление к АСК** при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение) рекомендуется тикагрелор** (нагрузочная доза — 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза/сут. в течение 12 мес.) [94].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

• При коронарном стентировании*** у пациентов с ИМпST, не получавших других ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов, в добавление к АСК** для снижения риска смерти и суммы ишеми-

ческих событий (смерть, ИМ, инсульт), риска тромбоза стента рекомендуется прасугрел (нагрузочная доза — 60 мг, ежедневная поддерживающая доза — 10 мг в течение 12 мес.), если нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, продолжающееся кровотечение) [95].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов старше 75 лет, с массой тела ниже 60 кг необходимо снизить суточную дозу прасугрела до 5 мг.*

*При выборе блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа — антиагреганты, кроме гепарина) у пациентов с ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ, следует знать о результатах прямого сравнения тикагрелора** и прасугрела (у пациентов с ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ) в исследовании PRAGUE-18 (не выявившего преимущества одного препарата перед другим на уровне ишемических и геморрагических событий за 7 и 30 дней наблюдения) [161] и в исследовании ISAR-REACT5, в котором у пациентов с ОКС (>40% из них — с ИМпST), подвергнутых ЧКВ, где показано преимущество прасугрела над тикагрелором** на уровне суммарной частоты развития ишемических событий (сумма случаев смерти, ИМ или инсульта за 12 мес.) без убедительных различий в частоте крупных кровотечений [162].*

• Пациентам с ИМпST, которые не могут получать тикагрелор** или прасугрел, для возможного снижения суммарного риска смерти, ИМ и инсульта и риска тромбоза стента в добавление к АСК** рекомендуется клопидогрел** (нагрузочная доза — 300–#600 мг, поддерживающая — 75 мг 1 раз/сут.) [163].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Нагрузочная доза клопидогрела** #600 мг используется в случаях, когда выполняется ЧКВ, 300 мг — при ТЛТ. Считается необходимым воздерживаться от нагрузочной дозы клопидогрела** у пациентов с ИМпST старше 75 лет, получивших ТЛТ. При выполнении ЧКВ величина нагрузочной дозы клопидогрела** не имеет возрастных ограничений.*

Для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу возможно проведение фармакогенетического тестирования по CYP2C19.

• Для предотвращения ретромбоза начинать использование ингибитора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов у пациентов с ИМпST рекомендуется перед ТЛТ и перед или во время ЧКВ [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST для снижения риска ишемических событий рекомендуется продолжать ДАТТ (сочетание АСК** с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов) на протяжении 12 мес. независимо от стратегии реперфузии, методики ЧКВ и типа установленных стентов, при условии, что у пациента нет исходно очевидного высокого риска кровотечений [98, 160]

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• При повышенном риске кровотечений рекомендуемая длительность ДАТТ (сочетание АСК** с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов) у пациентов, перенесших ИМпST, для снижения этого риска может быть меньше 12 мес. [164, 165].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Досрочное прекращение ДАТТ увеличивает частоту коронарных осложнений. Частой причиной досрочного прекращения приема одного или обоих компонентов ДАТТ являются кровотечения и необходимость в хирургическом вмешательстве. Минимальная длительность ДАТТ после установки стентов составляет 1 мес. для МС*** и 3 мес. — для современных СЛП***. В случае необходимости отменить блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов из-за хирургического вмешательства крайне желательно реализовать это вмешательство в условиях многопрофильного стационара с возможностью проведения ЧКВ в случае возникновения периоперационного тромбоза стента и ИМ.*

*При необходимости экстренной несердечной хирургической операции или серьезном кровотечении лечение ингибиторами $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения. При высоком риске рецидива кровотечения минимальный срок ДАТТ составляет 1 мес. после установки МС*** и 3 мес. — после установки современных типов СЛП***.*

*Если прерывание ДАТТ является абсолютно необходимым, следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стентов нет. По мере возможности АСК** следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза.*

*Тикагрелор** следует отменить как минимум за 3 дня, клопидогрел** — как минимум за 5 дней, прасугрел — как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства. При отсутствии возможности выдержать указанные сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены ДАТТ, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения КА, время, прошедшее от начала ИМ и ЧКВ, характеристику установленных стентов. О последствиях преждевременного прерывания ДАТТ следует помнить и у пациентов с ИМпST, не получивших реперфузионного лечения. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать ДАТТ.*

• У пациентов с ИМпST, подвергнутых коронарному стентированию, с высоким коронарным риском и низким риском кровотечений, не имевших кровотечений в течение первого года лечения, для сниже-

ния риска смерти, повторного ИМ, суммарного риска ишемических событий рекомендуется продление ДАТТ (сочетание АСК** с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов) на более длительный срок [166]. При этом в ходе наблюдения за пациентом соотношение риска и пользы продления ДАТТ должно регулярно пересматриваться.

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

• У пациентов, перенесших ИМ, с сохраняющимся высоким коронарным риском, не имевших кровотечений в первый год ДАТТ (сочетание АСК** с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов), для снижения суммарного риска ишемических событий рекомендуется продление ДАТТ в виде сочетания АСК** с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза/сут.) на дополнительные 36 мес. [167, 168].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *К пациентам, перенесшим ИМ и имеющим высокий коронарный риск, относят лиц ⩾50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возраст ⩾65 лет, наличие СД, требующего медикаментозного лечения, два и более перенесенных ИМ в прошлом, многососудистый коронарный атеросклероз, хроническая болезнь почек с расчетной СКФ (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2.*

• Для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта и для возможного снижения риска желудочно-кишечных кровотечений в период назначения ДАТТ рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса [169, 170].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Применение ингибиторов протонного насоса возможно как у всех пациентов, переживших ИМпST и получающих ДАТТ, так и более избирательно — у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков — возраст ⩾65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование Helicobacter Pylory, хроническое употребление алкоголя). Известно о возможном ослаблении антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом** на уровне лабораторной оценки активности тромбоцитов (но не с пантопразолом или рабепразолом). Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.*

• В некоторых случаях в первые 12 мес. после ИМпST для снижения риска кровотечений рекомендуется рассмотреть переход с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** [171-173].

ЕОК IIbA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Возможные основания для перехода с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в первые 12 мес. после ИМпST: появление или повторение клинически значимых кровотечений, причину которых невозможно выявить и/или устранить; небольшие повторяющиеся ("надоедливые") кровотечения, источник которых устранить не удается, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора** (клинически значимая одышка, клинические проявления гиперурикемии); появление показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, тромбоз глубоких вен (ТГВ)/ТЭЛА, тромб в полости ЛЖ, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; стремление уменьшить стоимость лечения; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (переход с тикагрелора** на клопидогрел**) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора**/прасугрела на фиксированную комбинацию АСК** с клопидогрелом**) с целью улучшения приверженности лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора**, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.*

*С учетом риска возникновения тромботических последствий при ИМ и/или ЧКВ при изменении интенсивности ДАТТ выделяют "острый" период (первые 24 ч), ранний период (со 2-х по 30-е сут.), поздний (от 31 сут. до 12 мес.) и очень поздний (>1 года) периоды. Переход с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в острый и ранний периоды крайне нежелателен.*

*Предлагаемые способы перехода с тикагрелора** или прасугрела на клопидогрел**:*

*1) В первые 30 дней от начала лечения ИМ и/или ЧКВ: прием внутрь #600 мг клопидогрела** через 24 ч от последнего приема тикагрелора** или прасугрела. При переходе на клопидогрел** из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела** — 75 мг 1 раз/сут.*

*2) Спустя 30 дней от начала лечения ИМ и/или ЧКВ: прием внутрь 75 мг клопидогрела** через 24 ч от последнего приема прасугрела; прием внутрь #600 мг клопидогрела через 24 ч от последнего приема тикагрелора**. При переходе на клопидогрел** из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела** с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела** — 75 мг 1 раз/сут.*

• На фоне широкого применения ДАТТ блокаторы ГПР IIb/IIIa при ИМпST рекомендуются как спасительное средство только для лечения тромботических осложнений ЧКВ, массивного интракоронарного тромбоза и при развитии феномена no-reflow [98, 174, 175].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Блокаторы ГПР IIb/IIIa при ИМпST активно изучались до появления блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов. Основным осложнением, ограничивающим их применение, являются кровотече-*

ния. Факторами, способствующими передозировке препаратов, являются старческий и выше возраст, женский пол, почечная недостаточность, малая масса тела, СД, хроническая СН. Применение блокаторов ГПР IIb/IIIa может вызывать тромбоцитопению. Блокаторы ГПР IIb/IIIa в сочетании с ДАТТ должны использоваться вместе с парентеральным антикоагулянтом. Сочетание блокатора ГПР IIb/IIIa с бивалирудином в рутинной практике не рекомендуется, поскольку по частоте ишемических событий оно эквивалентно монотерапии бивалирудином, но вызывает больше крупных кровотечений.

3.2.8.2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМпST

(кроме этого раздела см. "Антитромботическое сопровождение реперфузии")

• При ИМпST парентеральное введение антикоагулянтов для снижения риска тромботических осложнений рекомендуется продолжать максимально до 8 сут. (или до выписки, если она произойдет раньше этого срока) или до успешного завершения ЧКВ, если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии [86, 104].

ЕОК IIbC (УДД 2, УУРА)

Комментарии. *У пациентов, получающих антагонисты витамина К, рекомендуется воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов (в том числе во время ЧКВ) при условии, что значение международное нормализованное отношение (МНО) равно или превышает 2,0 (для ЧКВ 2,5). При меньшем значении МНО рекомендуется стандартный болюс НФГ**.*

При ЧКВ у пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), возможно продолжение их приема с дополнительным в/в введением парентерального антикоагулянта во время ЧКВ (в обычной дозе и независимо от времени, прошедшего после приема ПОАК). ТЛТ на фоне сохраняющегося эффекта ПОАК нежелательна.

• Для снижения риска тромботических осложнений фондапаринукс натрия (2,5 мг ежедневно подкожно, первое введение — 2,5 мг в/в) при ИМпST рекомендуется в качестве антикоагулянта для сопровождения ТЛТ с использованием стрептокиназы и у пациентов, не получивших реперфузионную терапию [86].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Пациенту, получающему фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует в/в вводить НФГ** — первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг (при одновременном применении блокатора ГПР IIb/IIIa — 60 МЕ/кг), необходимость повторного введения определяется величиной АВС. Фондапаринукс натрия противопоказан при КлКр ниже 20 мл/мин.*

Бивалирудин

• При ИМпST применение бивалирудина (в/в болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/час) рекомендуется рассмотреть в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ, т.е. для снижения риска тромботических осложнений ЧКВ [176-178].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Бивалирудин — препарат выбора у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Инфузию бивалирудина рекомендуется начать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 ч после его завершения. Рекомендация использовать бивалирудин как альтернативу сочетанию НФГ** с блокатором ГПР IIb/IIIa во время ЧКВ утратила актуальность, поскольку в условиях широкого распространения ДАТТ применение блокаторов ГПР IIb/IIIa в основном ограничивается случаями с тромботическими осложнениями во время ЧКВ.*

НФГ**

• При ИМпST в/в инфузия НФГ** в сопровождение ТЛТ рекомендуется для поддержки реперфузии (снижения риска тромботических осложнений) в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин** противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности) [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В/в инфузия НФГ** должна осуществляться в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ в 1,5-2,5 выше контрольного для данной лаборатории. При использовании НФГ** во время ЧКВ рекомендуется ввести в/в болюсом 70-100 МЕ/кг (при одновременном применении ингибитора ГПР IIb/IIIa 50-70 МЕ/кг), необходимость повторного введения определяется величиной АВС.*

• Если ЧКВ при ИМпST выполняется на фоне начатой в/в инфузии НФГ**, во время процедуры для поддержания должного уровня антикоагуляции рекомендуется использовать дополнительное в/в введение болюсов НФГ** под контролем АВС [179].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 2)

Эноксапарин

• Если пациент с ИМпST получал эноксапарин** до ЧКВ (в связи с ТЛТ), для снижения риска ишемических и геморрагических осложнений процедуру рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося применения [89].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Эноксапарин** не рекомендуется при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2.*

• У пациентов с ИМпST, с ожидаемыми высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА, для снижения риска смерти, снижения суммарного риска смерти, ИМ, инсульта и риска тромбоза коронарных стентов*** к сочетанию АСК** и клопидогрела** после завершения лечения парентеральным антикоагулянтом рекомендуется добавить ривароксабан** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. сроком на 1 год [180].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Добавление ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. не изучено в комбинации с ДАТТ, в состав которой входят прасугрел или тикагрелор**. Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании более высоких доз ОАК (в частности, при наличии ФП с повышенным риском инсульта). При присоединении к ДАТТ ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. следует потенциальное увеличение риска кровотечений, прежде всего внутричерепных.*

• У пациентов, перенесших ИМ, с сохраняющимся высоким коронарным риском, получающих **АСК** без** блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов, в рамках вторичной профилактики (для снижения суммарного риска ишемических событий и риска смерти) рекомендуется присоединение к АСК** ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. на неопределенно долгое время [181, 182].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *К пациентам, перенесшим ИМ, имеющим достаточный для предлагаемого вмешательства риск сердечно-сосудистых событий, относят лиц ⩾65 лет или моложе, но в сочетании с документированным поражением или вмешательством в двух сосудистых бассейнах, или в сочетании с как минимум двумя факторами риска: курение, СД, нарушение функции почек с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, нетяжелая СН (ФВ ЛЖ >30% и класс по NYHA I-II), нелакунарный ишемический инсульт (более месяца до назначения ривароксабана**). Не подходят для длительного совместного использования АСК** и низкой дозы ривароксабана** пациенты с высоким риском кровотечения, недавним инсультом, геморрагическим и лакунарным инсультом в прошлом, с тяжелой СН (ФВ ЛЖ <30% или класс по NYHA III-IV), с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2, нуждающиеся в ДАТТ, лечении антиагрегантом, отличным от АСК**, или в использовании лечебных доз антикоагулянтов по другим показаниям.*

3.2.8.3. Антитромботическая терапия у пациентов с ИМпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов

• Пациенты с ИМпST, развившимся на фоне терапии ОАК, из-за неприемлемого риска кровотечений не должны получать ТЛТ [36].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• При необходимости в длительном использовании ОАК у пациентов с ИМпST, подвергнутых коронарному стентированию***, длительность применение сочетания ОАК с АСК** и клопидогрелом** (тройная антитромботическая терапия) для уменьшения риска геморрагических осложнений рекомендуется ограничить несколькими днями (1-7 дней), с последующей отменой АСК**. ДАТТ (ОАК и клопидогрел**) применяется до 12 месяцев, после чего клопидогрел** отменяется, продолжается "монотерапия" ОАК в целевой для профилактики тромбоэмболических событий (у пациентов с ФП) дозе [183-187].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2 у мужчин или ⩾3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ; механические протезы клапанов сердца***.*

*Данные о возможности ранней отмены АСК** получены в серии РКИ, сравнивавших геморрагическую безопасность тройной и ДАТТ у пациентов нуждавшихся в длительной антикоагуляции (как, правило из-за наличия ФП) и приеме ДАТТ (из-за ОКС и/или ЧКВ). ДАТТ в абсолютном большинстве случаев состояла из антикоагулянта и клопидогрела**. В каждом исследовании были представлены пациенты с ИМпST, в том числе подвергнутые ЧКВ. В каждом из этих исследований удалось показать снижение риска кровотечений при использовании сочетания антикоагулянта и одного антиагреганта при сравнении с "тройной" антитромботической терапией. В каждом отдельном исследовании и в их метаанализе это снижение риска зарегистрировано как минимум без увеличения риска эмболических и ишемических событий.*

• Для снижения риска кровотечений при необходимости в длительном использовании ОАК у пациентов с ИМпST, подвергнутых коронарному стентированию***, использование ДАТТ, состоящей из ОАК и клопидогрела**, рекомендуется в случаях, когда риск кровотечений превосходит риск коронарных осложнений [183-187].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2 у мужчин или ⩾3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ; механические протезы клапанов сердца***.*

*Переход на ДАТТ (отмена АСК**, продолжение приема сочетания ОАК с клопидогрелом**) рекомендуется через несколько дней после коронарного стентирования***, обычно — при выписке из стационара. Данные о безопасности раннего перехода на ДАТТ у всех пациентов с ОКС, а также у имеющих наиболее высокий риск коронарных и кардиоэмболических осложнений, ограничены.*

• У пациентов с ИМпST и ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянта и антитромбоцитарных препаратов, для снижения риска кровотечений рекомендуется использовать ПОАК, а не антагонисты витамина К (АСК) (если к ПОАК нет противопоказаний) [184-190].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Данные о сравнительной эффективности ПОАК и варфарина** у пациентов с ИМ ограничены анализом подгрупп в РКИ.*

Целевые значения МНО при использовании антагонистов витамина К в сочетании с антитромбоцитарными препаратами составляют 2,0-2,5 и могут быть выше в некоторых клинических ситуациях (у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, при тромбоэмболических осложнениях на фоне указанных значений МНО). При применении антагонистов витамина К рекомендуется поддерживать время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне не <70%, для сохранения надлежащей эффективности и снижения риска кровотечений.

• У пациентов с ИМпST и ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянта с антитромбоцитарным препаратом, для предотвращения эмболических событий рекомендуется апиксабан** в дозах, предназначенных для пациентов с неклапанной ФП, если к нему нет противопоказаний [186].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *По имеющимся данным, апиксабан** безопаснее варфарина** в составе ДАТТ и тройной антитромботической терапии при сходной с варфарином** частоте коронарных осложнений. Рекомендуемой для большинства пациентов дозой является 5 мг 2 раза/сут. Сниженная до 2,5 мг 2 раза/сут. доза используется при КлКр от 15 до 30 мл/мин или при наличии двух и более из перечисленных факторов: возраст старше 80 лет, вес <60 кг и уровень креатинина крови выше 133 мкмоль/л.*

• У пациентов с ИМпST и ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянта и антитромбоцитарных препаратов, для предотвращения эмболических событий рекомендуется дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут., если к нему нет противопоказаний [185].

ЕОК IIaB (УУР-B, УДД 2)

Комментарии. *Дабигатрана этексилат** в дозах 110 или 150 мг 2 раза/сут. в составе ДАТТ (в комбинации с клопидогрелом**) безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание варфарина**, клопидогрела** и АСК**). При этом отмечена тенденция к большей частоте коронарных событий при использовании дозы дабигатрана** 110 мг 2 раза/сут. Поэтому в составе ДАТТ (в комбинации с клопидогрелом**) предпочтительно использовать дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза/сут. Дозу 110 мг 2 раза/сут. в составе ДАТТ можно рекомендовать для пациентов с преобладающим риском кровотечений, при наличии показаний, сформулированных в рекомендациях по лечению пациентов с ФП. В составе тройной антитромботической терапии предпочтительнее доза 110 мг 2 раза/сут.*

• У пациентов с ИМпST и ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянта и антитромбоцитарных препаратов, для предотвращения эмболических событий рекомендуется ривароксабан** в дозе 15 мг 1 раз/сут. (у пациентов с КлКр 30-50 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.), если к нему нет противопоказаний [184].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Ривароксабан** в дозе 15 мг 1 раз/сут. (у пациентов с КлКр 30-50 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.) в комбинации с клопидогрелом** безопаснее "тройной" антитромботической терапии (сочетание варфарина**, клопидогрела** и АСК**).*

• У пациентов с ИМпST, нуждающихся в длительном использовании ОАК, которым не выполнялось коронарное стентирование***, рекомендуется сочетание одного антитромбоцитарного препарата с ОАК (ДАТТ) [186].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *В качестве антиагреганта в составе ДАТТ рекомендуется использовать клопидогрел**. Тройная антитромботическая терапия у пациентов с ОКСnST, которым не выполнялось коронарное стентирование***, в целом не рекомендуется из-за высокой частоты кровотечений, но может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений. Апиксабан** безопаснее варфарина** в составе ДАТТ и тройной антитромботической терапии у больных с ОКС, которым не проводилось стентирование [186].*

• Для уменьшения риска геморрагических осложнений во время ЧКВ у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется использовать лучевой доступ [58].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ИМпST, получающих ОАК, для обеспечения геморрагической безопасности лечения не рекомендуется использовать ингибиторы $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов до получения результатов КАГ и принятия решения о выполнении ЧКВ, а блокаторы ГПР IIb/IIIa рассматривать только при очевидных тромботических осложнениях ЧКВ [36].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта и возможного снижения риска желудочно-кишечных кровотечений на период применения тройной антитромботической (сочетание ОАК с клопидогрелом** и АСК**) и ДАТТ (сочетание ОАК с клопидогрелом** или аспирином) рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса [36].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.*

3.2.9. Иное медикаментозное лечение

• У пациентов с ИМпST при концентрации глюкозы в крови выше 10 ммоль/л рекомендуется исполь-

зование сахароснижающих лекарственных средств для контроля уровня гликемии [193-197].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Целевой уровень глюкозы в крови при лечении ОКС не определен и должен выбираться с учетом сопутствующих заболеваний (допустимы более высокие уровни у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в пожилом возрасте, при длительно существующем СД, выраженной сопутствующей патологии). Следует избегать эпизодов снижения концентрации глюкозы в крови ниже 5 ммоль/л. При гипергликемии у пациентов с ОКС без предшествующего СД решить вопрос о наличии СД позволяет измерение гликированного гемоглобина и решение о проведении сахароснижающей терапии принимается в зависимости от клинической ситуации, однако при повышении уровня глюкозы в крови >10,0 ммоль/л рекомендуется начало сахароснижающей терапии.*

Для достижения целевого уровня гликемии у пациентов с ОКСпST рекомендуется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающих лекарственных средств [36]. Наличие у пациента с ОКСпST СД 2 типа не является обязательным показанием к переводу на инсулинотерапию; многие могут продолжать прием пероральных сахароснижающих препаратов. Если у пациента с СД 2 типа возникла необходимость в использовании инсулинов, после стабилизации состояния рекомендуется переход на пероральные сахароснижающие средства.

*Пациенты с ОСКпST без нарушения сознания и других серьезных осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на подкожной инсулинотерапии при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Методом выбора для быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная в/в инфузия инсулинов и аналогов быстрого действия, при необходимости — в сочетании с в/в инфузией декстрозы** (Приложение Г3).*

• У пациентов с ИМпST (с СД и без СД) из-за отсутствия доказательств значимого положительного влияния на риск смерти и нефатальных осложнений не рекомендуется использовать глюкозо-инсулиновую и глюкозо-инсулиново-калиевую смесь [198].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с СД, перенесших ОКСпST, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с врачом-эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов — <7,0%) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД [199].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

• Нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК** в качестве антиагреганта и средних доз АСК** для лечения перикардита) не рекомендуются при ИМпST из-за неблагоприятного влияния на риск сердечно-сосудистых событий [200-202].

ЕОК IIIB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные средства и/или не начинать их использование при госпитализации с ИМпST.*

3.3. Осложнения ИМпST и их лечение

Дисфункция миокарда

Дисфункция миокарда является наиболее частым проявлением/осложнением ИМ. Причиной дисфункции является гибель кардиомиоцитов и/или их оглушение (станнинг) вследствие ишемии миокарда. Дисфункции ЛЖ может быть бессимптомной. Выраженная нарушение систолической функции приводит к клиническим проявлениям СН. Степень дисфункции миокарда ЛЖ является независимым предиктором смертности. Раннее выявление нарушенной функции миокарда позволяет своевременно начать лечебные мероприятия по профилактике развития СН.

• Пациентам с ИМ рекомендуется срочно выполнить ЭхоКГ для оценки сократительной функции миокарда ЛЖ [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Сердечная недостаточность. Острая левожелудочковая недостаточность. Отек легких

На фоне выраженного снижения систолической функции миокарда ЛЖ и/или механических осложнений (дисфункция митрального клапана, разрыв МЖП) происходит повышение давления крови в капиллярах малого круга и поступление жидкой компоненты крови из внутрисосудистого русла в ткань легких. Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких. Характерный клинические признаки отека легких — тахипноэ и влажные хрипы, часто выслушиваемые на расстоянии. Регистрируется снижение оксигенации крови. Диагноз можно подтвердить с помощью рентгенографии грудной клетки и ультразвукового исследования легких.

• Рекомендуется для оценки выраженности проявлений СН у всех пациентов с ИМпST использовать классификацию Killip [36, 203, 204].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Классификация Killip приведена в приложении Г5.*

• У пациентов с ИМ, осложнившимся острой левожелудочковой недостаточностью, необходимо проводить повторное ЭхоКГ для контроля за общей и локальной сократительной функцией ЛЖ и для выявления механических осложнений ИМ [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Для улучшения эффективности и безопасности лечения ИМпST с острой СН рекомендуется контроль за состоянием пациента с постоянным монито-

рингом сердечного ритма, АД, насыщения крови кислородом (SaO_2) и диуреза [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Для коррекции гипоксемии у пациента с ИМпST и СН рекомендуется проведение ингаляторного введения кислорода (оксигенотерапия) путем ингаляции увлажнённого кислорода через маску при SaO_2 ниже 90% с поддержанием SaO_2 >95% [36, 115].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *При длительно проводимой ингаляторном введении кислорода (оксигенотерапия) рекомендуется периодическая оценка газового состава артериальной и венозной крови.*

• Для улучшения эффективности лечения СН у пациентов с ИМпST при тяжелой дыхательной недостаточности (SaO_2 ниже 90% и тахипноэ выше 25/мин) рекомендуется проведение неинвазивной масочной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с постоянным положительным давлением в конце выдоха (постоянная или бифазная вентиляция) [205, 206].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *При проведении неинвазивной ИВЛ рекомендуется периодическая оценка газового состава артериальной и венозной крови.*

• Для обеспечения полноценной вентиляции легких при лечении СН у пациентов с ИМпST рекомендуется интубация трахеи и проведение ИВЛ. Условия: наличие дыхательной недостаточности, сопровождающейся выраженной гипоксемией, гиперкапнией и ацидозом (при неэффективности неинвазивной ИВЛ или при ее непереносимости) [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• При лечении СН у пациентов с ИМпST рекомендуется в/в введение петлевых диуретиков (фуросемид**) для уменьшения симптомов СН [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Используют в/в болюсное введение фуросемида**. Рекомендуемая первоначальная доза — 40 мг. При развернутой картине альвеолярного отека легких, признаках задержки жидкости в организме, почечной недостаточности начальная доза может быть увеличена до 60-80 мг. При недостаточной эффективности начальной дозы фуросемида** при повторном введении она может быть увеличена в 2 раза и более раза.*

Для уменьшения одышки и возбуждения при отеке легких у пациентов с ИМпST рекомендуется в/в введение морфина** [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Подробнее об использовании морфина** — в разделе "Лекарственная терапия"*

• Пациентам с ИМпST, имеющим СН, для уменьшения выраженности симптомов рекомендуется в/в инфузия нитратов. Условие: САД >90 мм рт.ст. [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Подробнее об использовании нитратов — в разделе "Лекарственная терапия"*

• Для снижения риска смерти и необходимости госпитализаций рекомендуется назначение иАПФ (а при их непереносимости — БРА) пациентам с ИМпST с ФВ ЛЖ <40% — при стабилизации гемодинамики (при отсутствии артериальной гипотонии, гиповолемии и выраженной почечной недостаточности) [135, 207].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Из-за угрозы увеличения риска смерти не рекомендуется (противопоказано) в/в введение β-АБ пациентам с ИМпST и признаками острой СН [208].

ЕОК IIIB (УУР B, УДД 2).

• При ИМпST рекомендуется назначение антагонистов альдостерона у пациентов с СН и/или ФВ ЛЖ ⩽40% для снижения смертности и частоты госпитализаций. Условие — отсутствие выраженной почечной недостаточности и гиперкалиемии [137, 209].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

У пациентов с ИМпST при острой левожелудочковой недостаточности на фоне АГ для уменьшения выраженности симптомов и контроля уровня АД рекомендуется в/в инфузия нитратов или нитропруссида натрия дигидрата [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — жизнеугрожающее состояние, вызванное резким снижением сердечного выброса и проявляющееся выраженной гипоперфузией органов и тканей и гипоксемией.

Основным клиническим признаком кардиогенного шока является стойкая гипотензия (САД ⩽90 мм рт.ст.), рефрактерная к инфузионной терапии и сопровождающаяся признаками острой полиорганной недостаточности в результате гипоперфузии.

Клинические признаки гипоперфузии:

- снижение температуры кожных покровов;
- мраморность кожных покровов;
- снижение темпа диуреза (<30 мл/ч);
- изменения психического статуса и сознания.

Выделяют 3 основных варианта кардиогенного шока при ИМ:

1. Истинный кардиогенный шок, связанный со снижением сократительной способности ЛЖ.

2. Шок вследствие относительной и абсолютной гиповолемии. Близкий к этому вариант — рефлекторный шок, связанный с реакцией на болевой приступ.

3. Аритмический вариант — нарушения гемодинамики на фоне тяжелых тахи- и брадиаритмий (см. раздел "Нарушения ритма").

Кроме этих форм, у пациентов с ИМпST нижней локализации вследствие рефлекса Бецольда-Яриша может быть рефлекторный вагусный шок, требующий специфического лечения (введения атропина** и инфузии физиологического раствора).

Гемодинамические критерии истинного кардиогенного шока (гипокинетический вариант)

1. Гипотензия САД <80-90 мм рт.ст.
2. Сердечный индекс <1,8 л/мин/м^2 без вазоактивной терапии; <2,0-2,2 л/мин/м^2 на фоне вазоактивной терапии.
3. Повышение давления наполнения:

• Конечное диастолическое давление ЛЖ >18 мм рт.ст.;

• Конечное диастолическое давление ПЖ >10 мм рт.ст.

Гиповолемический кардиогенный шок

Предположить наличие гиповолемии можно у пациента со стойкой артериальной гипотензией при сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ. Относительную гиповолемию часто наблюдают при ИМ ПЖ, абсолютную — при предшествующем введении мочегонных препаратов, обильном диурезе. Абсолютная гиповолемия может быть обусловлена кровотечением, поэтому всем пациентам с устойчивой гипотонией нужно контролировать уровень гемоглобина и эритроцитов. При мониторировании показателей центральной гемодинамики обнаруживают признаки гиповолемического типа кровообращения:

1) конечное диастолическое давление ЛЖ <18 мм рт.ст.;

2) сердечный индекс <2,2 л/мин/м^2.

Лечение истинного кардиогенного шока

• У пациентов с ИМпST с кардиогенным шоком для выявления его причины рекомендуется срочно выполнить ЭхоКГ с целью оценки сократительной функции камер сердца, состояния клапанов и поиска механических осложнений ИМ [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Для обеспечения безопасности при лечении кардиогенного шока у пациентов с ИМпST рекомендуется инвазивный мониторинг АД [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• При лечении кардиогенного шока у пациентов с ИМпST для уточнения причины шока и контроля за эффективностью и безопасностью лечения рекомендуется инвазивный мониторинг показателей центральной гемодинамики (катетеризация легочной артерии при наличии физических и технических возможностей) [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST и кардиогенным шоком для улучшения прогноза рекомендуется скорейшая реваскуляризация миокарда [39].

ЕОК IIa B (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Выбор между ЧКВ и операцией КШ в данной клинической ситуации определяется особенностями поражения коронарного русла и наличием механических осложнений ИМ. При проведении ЧКВ у пациента с ИМnST и кардиогенным шоком рекомендуется ограничиваться вмешательством на ИСА [48].*

• Для улучшения исхода лечения у пациента с ИМпST и кардиогенным шоком при невозможности выполнения ЧКВ рекомендуется рассмотреть возможность проведения системной ТЛТ (при отсутствии механических осложнений ИМ) [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST и кардиогенным шоком вследствие механических осложнений ИМ, на период подготовки к оперативному лечению этих осложнений для стабилизации состояния рекомендуется применение системы внутриаортальной баллонной контрпульсации (при наличии физических и технических возможностей) [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Проведение лечения с использованием системы внутриаортальной баллонной контрпульсации рутинно всем пациентам с кардиогенным шоком нецелесообразно [210].*

• У пациентов с ИМпST и кардиогенным шоком для устранения гемодинамической нестабильности рекомендуется применение инотропных и/или адрено- и допамин-стимуляторов [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Внятных доказательств улучшения прогноза при использовании инотропных и/или адрено- и допамин-стимуляторов у пациентов с ИМnST и кардиогенным шоком нет. Поэтому устранение гемодинамической нестабильности на фоне введения этих средств не может быть поводом для отсрочки реваскуляризации, способной у части таких пациентов улучшить не только гемодинамические показатели, но и прогноз. Инфузия допамина** начинается со скоростью 5 мкг/кг/мин, в зависимости от гемодинамического ответа она постепенно может быть увеличена до 15-20 мкг/кг/мин. Добутамин** вводят с начальной скоростью 2-10 мкг/кг/мин, которая при необходимости может быть увеличена до 20 мкг/кг/мин. Норэпинефрин** начинают вводить со скоростью 2 мкг/мин, которую при необходимости увеличивают. При недостаточном эффекте препараты можно комбинировать, прежде всего добутамин** и норэпинефрин**. В качестве альтернативы адренергическим агентам у пациентов с ИМnST, получавших до развития острой СН длительное лечение β-АБ, и у пациентов с недостаточным выделением мочи в ответ на повторное в/в введение диуретиков может рассматриваться левосимендан**. Его использование уместно у пациентов с САД в диапазоне 90-100 мм рт.ст. и имеющих признаки отека легких (III класс СН по Killip). Кроме этого, левосимендан** может использоваться в качестве дополнительного вмешательства в сочетании с норэпинефрином** или другими адрено- и допамин-стимуляторами у пациентов с кардиогенным шоком и указаниями на периферическую вазоконстрикцию (класс по Killip IV и САД <90 мм рт.ст.). Инфузия левосимендана** начинается с нагрузочной дозы (6 мкг/кг)*

*введенной в/в болюсом за 10 мин с последующей в/в инфузией в дозе 0,1 мг/кг/мин и титрацией до 0,2 мг/кг/мин (пока САД не будет стабильным в течение 3 ч). Реакцию на введение левосимендана** следует оценивать сразу по окончанию введения нагрузочной дозы, или в течение 30-60 мин после коррекции дозы, или при изменении в состоянии пациента. При отрицательных изменениях показателей гемодинамики (выраженное снижение АД, тахикардия), скорость введения уменьшают до 0,05 мкг/кг/мин или прекращают инфузию. При хорошей переносимости начальной дозы и при необходимости в усилении гемодинамического эффекта, скорость введения может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин. Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 24 ч. Начальный болюс левосимендана** обычно не вводится, чтобы предотвратить развитие гипотонии у пациентов с САД <100 мм рт.ст. или с диастолическое АД <60 мм рт.ст. Левосимендан** противопоказан при гиперчувствительности к нему, механической обструкции выносящего тракта, препятствующей заполнению и/или выбросу крови из желудочков сердца, почечной недостаточности (КлКр <30 мл/мин), печеночной недостаточности (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), стойкой артериальной гипотензии (САД <80 мм рт.ст.), тахикардии (ЧСС >120 уд./мин), желудочковой тахикардии типа "пируэт" в прошлом, нескорректированной гипокалиемии или гиповолемии [211-213]*

• У пациентов с ИМпST и кардиогенным шоком для устранения гемодинамической нестабильности при выраженной артериальной гипотонии рекомендуется в/в инфузия норэпинефрина**, который в этой ситуации из-за меньшей частоты побочных действий предпочтительнее допамина** [214].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с ИМпST с кардиогенным шоком, не отвечающим на терапию диуретиками, с целью стабилизации состояния рекомендуется ультрафильтрация крови [36, 215].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST с кардиогенным шоком при наличии технической возможности рекомендуется использование внешних и внутренних устройств для поддержки кровообращения и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации, в том числе одновременное использование двух средств [36].

ЕОК IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Внятных доказательств улучшения прогноза при использовании внешних и внутренних устройств для поддержки кровообращения и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с кардиогенным шоком, осложнившим ИМ, пока нет. Это не отменяет возможности рассматривать этот подход как временную меру для стабилизации состояния пациентов, готовящихся к реваскуляризации, хирургическому устранению причин шока или трансплантации сердца.*

Лечение гиповолемического кардиогенного шока

• У пациентов с ИМпST для обеспечения эффективности и безопасности лечение гиповолемического шока рекомендуется проводить под контролем показателей центральной гемодинамики, при наличии технических возможностей — с измерением давления заклинивания легочной артерии, используя катетер Сван-Ганза [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При отсутствии возможности измерять давление заклинивания легочной артерии, возможна оценка центрального венозного давления, но следует учитывать, что у пациентов с ОИМ показатели центрального венозного давления могут не отражать конечного диастолического давления в ЛЖ.*

• Всем пациентам с ИМпST и подозрением на гиповолемический шок рекомендуется ЭхоКГ для выявления возможных причин гиповолемии (инфаркт ПЖ, тампонада сердца и т.д.) и оценки функционального состояния сердца [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ИМпST и гиповолемическим шоком возмещение жидкости с целью нормализации АД рекомендуется начать с в/в введения 200-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида**, который вводят за 5-10 мин. При сохранении артериальной гипотонии рекомендуется вводить натрия хлорид** повторно [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Объем переливаемой пациенту жидкости может доходить до нескольких литров. При стабилизации АД, появлении диуреза инфузию прекращают. Если введение жидкости не дает эффекта, параллельно проводят лечение адрено- и допамин-стимуляторами — допамином** или добутамином**.*

Наджелудочковые аритмии

Наиболее часто у пациентов с ИМ наблюдается ФП. Возможны другие варианты аритмии: синусовая тахикардия, пароксизмальные наджелудочковая и АВ-реципрокная тахикардия.

Лечение ФП

ФП, как правило, хорошо переносится, но у ряда пациентов на фоне тахисистолии может развиться гемодинамическая нестабильность.

• Рекомендуется использование в/в или перорального β-АБ с целью контроля ЧСС у пациентов с ИМпST и тахисистолической формой ФП при отсутствии острой СН и гипотонии [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется использование амиодарона** в/в с целью контроля ЧСС у пациентов ИМпST с тахисистолической формой ФП при наличии острой СН и отсутствии тяжелой гипотонии [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Амиодарон** вводят в/в в дозе 5 мг/кг, но не >300 мг, за 10-60 мин. При необходимости каждые 10-15 мин повторяют введение по 150 мг или начинают*

инфузию в суточной дозе 1000 мг, на фоне которой допускаются дополнительное введение препарата по 150 мг.

• Рекомендуется в/в введение дигоксина** с целью контроля ЧСС у пациентов с ИМпST и тахисистолической формой ФП при наличии острой СН и гипотонии [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется проведение немедленной электрической кардиоверсии у пациентов с ИМпST и тахисистолической формой ФП при невозможности адекватного медикаментозного контроля ЧСС при наличии признаков ишемии, острой СН и гемодинамической нестабильности (для устранения или уменьшения этих осложнений) [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется использование амиодарона** в/в для поддержки электрической кардиоверсии и снижения риска рецидива ФП у гемодинамически нестабильных пациентов с ИМпST с недавно возникшей ФП [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия или АВ-узловая тахикардия

При небольшой частоте желудочкового ритма и хорошей переносимости активные лечебные мероприятия обычно не рекомендуются. Тахикардия часто купируется самостоятельно.

• При высокой частоте сокращений желудочков у пациента с ИМпST и пароксизмом наджелудочковой тахикардии для стабилизации состояния рекомендуется экстренное купирование аритмии с помощью кардиоверсии (энергия разряда 25-50 Дж) или медикаментов [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При устойчивом характере пароксизма и стабильной гемодинамике аритмию купируют медикаментозно:*

*1. β-АБ в/в: пропранолол** по 1 мг каждые 5-10 мин, в общей дозе до 6-10 мг; метопролол** по 2,5-5 мг каждые 3-5 мин, общая доза — до 15 мг; атенолол** по 2,5-5 мг каждые 2 мин, общая доза — до 10 мг.*

*2. Верапамил** по 2,5-10 мг в течение 2 мин, при необходимости — повторно 5-10 мг через 15-30 мин; или дилтиазем в/в — 20 мг (0,25 мг/кг) за 2 мин с последующей инфузией со скоростью 10 мг/ч.*

Желудочковые аритмии

• Для восстановления кровообращения у пациента с ИМпST, осложненным гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ, рекомендуется проведение немедленной электрической кардиоверсии или дефибрилляции, соответственно [36].

ЕОК IC (УУР С; УДД 5)

• У пациентов с ИМпST с полиморфной ЖТ или ФЖ для предупреждения рецидивов аритмии рекомендуется в/в введение β-АБ (при отсутствии противопоказаний) [216, 217].

ЕОК IB (УУР В, УДД 3)

• У пациентов с ИМпST с полиморфной ЖТ рекомендуется использование амиодарона** в/в с целью предупреждения рецидивов аритмии [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST с ЖТ и/или ФЖ для снижения риска рецидива аритмии рекомендуется выявление и коррекция электролитных расстройств (в особенности гипокалиемии и гипомагнезиемии) [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST с рецидивирующей ЖТ для устранения аритмии рекомендуется использование трансвенозной желудочковой сверхчастой стимуляции [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST с ЖТ и/или ФЖ с целью предупреждения рецидивов аритмии при неэффективности амиодарона** и сверхчастой стимуляции рекомендуется использование лидокаина** в/в [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST из-за угрозы проаритмических эффектов не рекомендуется рутинное профилактическое использование антиаритмических препаратов для предупреждения возникновения аритмий [218-221].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

• У пациентов с ИМпST из-за угрозы проаритмических эффектов не рекомендуется лечение гемодинамически незначимых желудочковых и наджелудочковых аритмий с помощью антиаритмических средств [36].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST при рецидивирующих ФЖ/ЖТ следует рассмотреть экстренную реваскуляризацию с целью устранения ишемии как возможной причины возникновения аритмий (в случае если реваскуляризация ранее не проводилась или была не полной) [222].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с ИМпST при наличии признаков хронической СН II-III функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ <35% (не ранее чем через 6 нед. после перенесенного ИМ), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, для предотвращения внезапной смерти рекомендуется имплантация ИКД*** [223-225].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• У отдельных пациентов с ИМпST (с неполной реваскуляризацией, дисфункцией ЛЖ и ЖТ/ФЖ, развившимися через 48 ч и более от момента возникновения ИМ) для снижения риска внезапной смерти рекомендуется имплантация ИКД*** или использование внешнего дефибриллятора (в период <40 дней от развития ИМ) [36].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Синусовая брадикардия и АВ-блокада

• У пациентов с ИМпST с гемодинамически значимой синусовой брадикардией или с АВ-блокадой

с неадекватным замещающим ритмом при неэффективности хронотропных препаратов для стабилизации состояния пациента рекомендуется временная эндокардиальная кардиостимуляция [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ИМпST при гемодинамически значимой синусовой брадикардии или АВ-блокаде с неадекватным замещающим ритмом для стабилизации гемодинамики рекомендуется в/в введение препаратов, оказывающих позитивное хронотропное действие (эпинефрина**, атропина**) [36].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Механические осложнения ИМ

Разрыв свободной стенки ЛЖ

Разрыв свободной стенки ЛЖ наблюдается примерно у 1% пациентов с ИМ в первую неделю от начала заболевания. Как правило, он проявляется внезапной болью и/или сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией. Диагноз подтверждается с помощью ЭхоКГ. Случаи успешной реанимации очень редки.

При разрыве свободной стенки ЛЖ у пациента с ИМпST для предотвращения смерти рекомендуются немедленная пункция и катетеризация перикарда с последующим экстренным хирургическим вмешательством [226].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 4)

Разрыв МЖП

Основные клинические проявления разрыва МЖП: внезапно появившаяся боль в груди, одышка, слабость. Иногда разрыв МЖП проявляет себя как внезапная острая СН вплоть до кардиогенного шока. Аускультативно выявляют ранее не выслушивавшийся грубый систолический шум, наиболее выраженный у места прикрепления III-IV левых ребер к грудине. Диагноз подтверждают с помощью ЭхоКГ, которая выявляет собственно дефект МЖП, поток крови слева направо, признаки перегрузки ПЖ.

• У пациентов с ИМпST при выявлении разрыва МЖП для предотвращения смерти рекомендуется хирургическое лечение [36].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Способ и время вмешательства зависит от характера дефекта и состояния пациента. В целом хирургическая реконструкция МЖП предпочтительна после стабилизации состояния, однако при выраженном нарушении гемодинамики операция проводится по экстренным показаниям.*

• У пациентов с ИМпST при выявлении разрыва МЖП в качестве временной меры для стабилизации состояния рекомендуется использование системы внутриаортальной баллонной контрпульсации и других механических средств для вспомогательного кровообращения [36].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Острая митральная регургитация

Острая митральная регургитация обычно развивается на 2-7 день от начала ИМ вследствие разрыва папиллярной мышцы или хорды. Разрыв может быть полным или включать только отдельные головки мышцы. Наиболее часто происходит разрыв заднемедиальной мышцы вследствие особенностей ее кровоснабжения. В некоторых случаях выраженная митральная регургитация развивается у пациентов с ИМ без разрыва или инфаркта сосочковой мышцы как следствие обширного поражения ЛЖ с его последующей дилатацией и расширением митрального кольца. Клинически острая митральная недостаточность проявляется острой СН, отеком легких, иногда кардиогенным шоком. Диагноз подтверждается на основании данных ЭхоКГ.

• У пациентов с ИМпST при развитии острой митральной недостаточности для устранения острой СН и предотвращения смерти рекомендуется хирургическое лечение — как правило, протезирование митрального клапана. Время вмешательства зависит от степени митральной регургитации и состояния пациента. В большинстве случаев операция проводится по экстренным показаниям [227, 305].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Время вмешательства зависит от степени митральной регургитации и состояния пациента. В большинстве случаев операция проводится по экстренным показаниям.*

• У пациентов с ИМпST при развитии острой митральной недостаточности в качестве временной меры для стабилизации состояния рекомендуется рассмотреть использование системы внутриаортальной баллонной контрпульсации и/или других механических средств для вспомогательного кровообращения [36].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Перикардит

Ранний постинфарктный (т.н. эпистенокардитический) перикардит возникает вскоре после начала ИМ и быстро проходит, в то время как поздний перикардит в рамках синдрома Дресслера как правило развивается через 1-2 недели от начала ИМ, и иногда его симптомы могут длиться несколько недель. Классический синдром Дресслера в виде развернутого полисерозита в последнее время встречается крайне редко. Клинически перикардит проявляется болью в прекардиальной области и шумом трения перикарда, который выслушивается лишь у каждого третьего пациента. Кроме этого, на ЭКГ появляются конкордантные подъемы сегмента ST, иногда в сочетании с депрессией сегмента PQ. Выпотной перикардит может сопровождаться снижением амплитуды зубцов QRS во всех отведениях ЭКГ. Выявление жидкости в перикарде, так же, как и контроль за изменением ее количества, осуществляется с помощью ЭхоКГ.

• У пациентов с ИМпST при постинфарктном перикардите с выраженными клиническими проявлениями препаратом рекомендуется применение АСК** в дозе 500-1000 мг каждые 6-8 ч. Длительность подобного лечения может колебаться от 2-3 дней до нескольких недель. В случае затяжного течения, в основном — в рамках синдрома Дресслера, следует снижать ежедневную дозу АСК** на 250-500 мг каждую неделю. Использование других, альтернативных АСК** нестероидных противовоспалительных средств при постинфарктном миокардите не оправдано из-за потенциального отрицательного влияния на риск сердечных событий [36, 228].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В качестве дополнительного средства для лечения перикардита возможно использовать Безвременника осеннего семян экстракт (#колхицин) (2 мг нагрузочная доза однократно, далее 0,5 мг 2 раза/сут. в течение 3 мес.).*

Острая аневризма ЛЖ и тромбоз ЛЖ

Острая аневризма ЛЖ обычно развивается при обширном ИМ передней стенки ЛЖ, особенно в отсутствие адекватной реперфузионной терапии. При острой аневризме ЛЖ увеличивается вероятность разрыва сердца, а также таких осложнений, как СН, нарушения ритма сердца, перикардит, тромбоз полости ЛЖ, периферические тромбоэмболии. Пристеночный тромбоз в полости ЛЖ обнаруживают практически всегда при аневризме сердца и не менее, чем в половине случаев обширных передних ИМ. Методом диагностики для выявления острой аневризмы и тромбоза в полости ЛЖ является ЭхоКГ.

• У пациентов с ИМпST при обнаружении аневризмы ЛЖ с тромбозом полости рекомендуется назначение антагониста витамина К под контролем МНО (целевые значения — 2,0-3,0) минимум на 6 мес. Абсолютным показанием для назначения антикоагулянтов являются следующие особенности тромба: мобильный (флотирующий) свободный участок, большие размеры (>2-3 см) и выраженная протрузия (выпячивание) тромба в полость ЛЖ, неоднородность структуры, фрагментация тромба [229].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В период подбора дозы антагониста витамина К следует продолжать парентеральное введение лечебной дозы антикоагулянта.*

Ранняя постинфарктная стенокардия и повторный ИМ

Ранняя постинфарктная стенокардия является вариантом НС и требует неотложных лечебных мероприятий. В основе ранней постинфарктной стенокардии может лежать как ретромбоз (частичный или полный) ИСА, так и стенозирующее поражение других ветвей КА. У пациентов после ЧКВ причиной возобновления ангинозных приступов может быть тромбоз стента или диссекция КА. В ранние сроки после ИМ может отмечаться появление стенокардитических болей, обусловленных ишемией жизнеспособного миокарда в периинфарктной зоне (особенно если не проводилась реперфузионная терапия) или, реже, в других сосудистых бассейнах. Ишемия может быть связана с еще одной АСБ, иногда — расположенной в бассейне другой КА. Следует дифференцировать раннюю постинфарктную стенокардию от болей, связанных с перикардитом.

В раннем периоде (до 28 дней) может развиться рецидив ИМ, приводящий к расширению зоны поражения. Рецидив ИМ следует исключать при повторном ангинозном приступе длительностью >20 мин, сопровождающемся повышением уровня кардиомаркеров, изменениями ЭКГ и появлением новых зон нарушенной локальной сократимости.

• У пациентов с ИМпST при возникновении ангинозного болевого приступа длительностью >20 мин для диагностики рецидива ИМ, рекомендуется исследование уровня сТн I или T с повторной оценкой через 6 ч. Повышение уровня сТн на 20% и более от исходного свидетельствует о рецидиве ИМ [5, 36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Для предотвращения распространения зоны ИМ у пациентов с ИМпST с ранней постинфарктной стенокардией и рецидивом ИМ рекомендуется проведение КАГ и, при необходимости, выполнение реваскуляризации [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

ИМ ПЖ

Изолированный ИМ ПЖ встречается редко, но его сочетанное поражение при ИМпST нижней стенки ЛЖ наблюдается не менее, чем у 25% пациентов. Клинически для ИМ ПЖ характерны артериальная гипотензия, набухание вен шеи при отсутствии признаков застоя в малом круге. Гипотония при ИМ ПЖ связана с относительной гиповолемией.

• У пациентов с ИМпST нижней локализации для выявления вовлечения в зону некроза миокарда ПЖ рекомендуется регистрировать ЭКГ в правых прекардиальных отведениях. Элевация сегмента ST $\geqslant$1 мм в отведениях V_3R и V_4R является признаком ИМ ПЖ. ЭхоКГ позволяет выявить нарушения локальной сократимости ПЖ, расширение полости ПЖ [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ЭхоКГ позволяет выявить нарушения локальной сократимости ПЖ, расширение его полости.*

• У пациентов с ИМпST при ИМ ПЖ для устранения гипотонии рекомендуется обеспечить увеличение объема притекающей к правым отделам сердца крови с помощью введения плазмоэкспандеров (физиологический раствор). В более тяжелой ситуации рекомендуются адрено- и допамин-стимуляторы [36].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• При ИМ ПЖ из-за угрозы усугубления относительной гиповолемии рекомендуется избегать назначения диуретиков и особенно периферических вазодилататоров [36].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Для снижения риска смерти и улучшения функционального состояния рекомендуется включение всех пациентов, перенесших ИМпST, в программы кардиореабилитации (КР), нацеленные на изменение образа жизни пациентов, контроль факторов риска ИБС, улучшение качества жизни, повышение приверженности лечению, замедление прогрессирования заболевания и улучшение прогноза [230].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *С учетом существующей во всем мире проблемы недостаточного участия пациентов в программах КР, с одной стороны, и доказанного позитивного влияния КР на прогноз, с другой, организаторам здравоохранения рекомендуется использовать ряд индикаторов, позволяющих выявлять потенциально корректируемые причины недостаточного участия пациентов в КР (связанные с пациентом или с системой здравоохранения), и принимать меры по их устранению.*

Программа КР должна осуществляться мультидисциплинарной командой и включать три этапа: стационарный в блоке интенсивного наблюдения, стационарный в отделении реабилитации и амбулаторный. Всех пациентов с диагнозом "острый ИМпST" следует направлять на ранние этапы КР до выписки из стационара. Все амбулаторные пациенты, перенесшие ИМпST в течение последнего года и не участвовавшие в ранних программах КР, должны направляться на амбулаторные программы КР.

Программа КР длится не <8-12 недель. Ее ключевыми компонентами являются: физическая реабилитация, обучение и консультирование пациентов, управление факторами риска ИБС посредством адекватного назначения кардиопротективной терапии и мероприятий по повышению приверженности пациентов.

Физическая реабилитация после перенесенного ИМпST реализуется посредством персонализированной программы физических тренировок, основанной на оценке физической работоспособности пациентов по данным нагрузочных проб и включающей регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности общей длительностью не <2,5 ч в неделю с возможным последующим присоединением силовых нагрузок.

Обучение пациентов рекомендуется проводить в групповом формате (Школа для пациентов). Обучение пациентов, консультирование по имеющимся факторам риска и психологическое консультирование основываются на принципах когнитивной поведенческой терапии.

В рамках программ КР рекомендуется скрининг тревожной и депрессивной симптоматики с помощью стандартизированных опросников с последующим проведением психологического консультирования и, при необходимости, консультации психотерапевта/психиатра и назначения психофармакотерапии [231].

• Для реализации программы КР пациентов, перенесших ИМпST, рекомендуется сформировать мультидисциплинарную команду специалистов (врач-кардиолог, врач-терапевт/врач общей практики, врач-диетолог, врач/инструктор по лечебной физкультуре, медицинский психолог, медицинские сестры) [232-254].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Пациентам, перенесшим ИМпST, для улучшения кардиореспираторной работоспособности и функциональных возможностей, для благоприятного влияния на факторы риска ИБС, для снижения риска нефатальных ишемических событий и смертности необходимо участие в реабилитационной программе, включающей дозированные физические нагрузки [230, 246-252].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Предпочтительными нагрузками для пациентов после ИМпST являются умеренные аэробные тренировки на выносливость, реализуемые в первые 2-6 нед. в контролируемых условиях. Рекомендуемая частота тренировок — не <3 раз в нед., оптимально — ежедневно. Продолжительность — не <30 мин. Стандартным является постоянный уровень нагрузки в течение всей основной фазы тренировки, однако для очень детренированных пациентов и лиц с СН более подходящими могут быть интервальные тренировки низкой интенсивности [247, 253-255].*

• Для контроля за состоянием пациентов, перенесших ИМпST, во время тренировок рекомендуется непрерывный или прерывистый контроль за ЧСС и АД [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Для оценки функционального статуса пациента после ИМпST и выбора для него уровня дозированных нагрузок рекомендуется использовать стресс-тест (велоэргометрия или электрокардиография с другой физической нагрузкой) с непрерывной оценкой ритма сердца и ишемии миокарда по ЭКГ, или, при его доступности, кардиопульмональный нагрузочный тест (последний особенно актуален у пациентов с СН) [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Помимо продолжения медикаментозной терапии, начатой в ранние сроки лечения ИМпST (раздел 3.1),

рекомендуются вмешательства по контролю сердечно-сосудистых факторов риска и по предупреждению внезапной сердечной смерти.

• Для снижения риска сердечно-сосудистых событий среди перенесших ИМ рекомендуются выявление курильщиков и регулярные вмешательства, направленные на полный отказ от курения, включая отказ от пассивного курения [242, 256-264].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Мероприятия по отказу от курения рекомендуется начинать на госпитальном этапе и продолжить после выписки. Рекомендуются поведенческие и фармакологические вмешательства (никотинзаместительная терапия, варениклин или бупропион).*

• Всем пациентам, перенесшим ИМпST, рекомендуется придерживаться принципов здорового питания для снижения риска ишемических событий [265-272].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Ключевые характеристики здорового питания: ограничение потребления насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот до <10% и <1% от общей калорийности суточного рациона, соответственно; поваренной соли до 5 г в сутки; легкоусваиваемых углеводов; потребление большого количества фруктов (⩾250 г в сут.), овощей (⩾250 г в сут.) и цельнозерновых продуктов. Рекомендуется потребление рыбы 1-2 раза в неделю (хотя бы 1 раз в нед. — жирной рыбы), а также молочных продуктов с низкой жирностью, постного мяса и птицы, бобовых и несоленых орехов в количестве 30 г в день. Суточное потребление алкоголя не должно превышать 1 стандартную дозу у женщин и 1-2 стандартных дозы у мужчин (1 стандартная доза — 40 мл крепких спиртных напитков или 120 мл сухого вина или 330 мл пива).*

• Всем пациентам, перенесшим ИМпST, для улучшения прогноза рекомендуется нормализация массы тела [273-275].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Целевые значения индекса массы тела составляют 20-25 кг/м^2, окружности талии — <80 см для женщин и <94 см для мужчин.*

• У пациентов, перенесших ИМпST, для улучшения прогноза рекомендуется контроль АД и поддержание его на нормальном уровне [276-278].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Целевой уровень АД у пациентов после ИМ — <140/90 мм рт.ст. При хорошей переносимости следует рассмотреть снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и ниже. Для контроля АД у пациентов после ИМ предпочтительны β-АБ и иАПФ.*

• У пациентов с СД, перенесших ИМпST, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с врачом-эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов — <7,0%) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД [279].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов, перенесших ИМ и с СД 2 типа перспективно использование антагонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, способствующих снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистых заболеваниями.*

• У пациентов, перенесших ИМпST, с высоким уровнем стресса, тревожной и депрессивной симптоматикой рекомендуются психологическое консультирование (мультимодальные поведенческие вмешательства), психотерапия и психофармакотерапия для улучшения психологического статуса, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [280-282].

ЕОК IA (УУР B, УДД 1)

• У пациентов, перенесших ИМпST, рекомендуется использовать фиксированные комбинации препаратов для увеличения приверженности к лечению [283, 284].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется всем пациентам, перенесшим ИМ [285-290].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

• Профилактика внезапной смерти с помощью имплантации ИКД*** (или прибора для ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД при наличии показаний) рекомендуется при ФВ ЛЖ ⩽35% у пациентов с СН, сохраняющейся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, когда после ИМ прошло >40 дней и пациент не подходит для процедур реваскуляризации миокарда [223, 224].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ОКСбпST, ФВ ЛЖ ⩽35% и сохраняющейся ишемией миокарда (включая выявленную при нагрузочных тестах) до принятия решения о профилактической имплантации ИКД*** (или прибора для ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД) рекомендуется рассмотреть реваскуляризацию миокарда и повторно определить ФВ ЛЖ как минимум через 6 мес.*

5.2. Диспансерное наблюдение

• После выписки из стационара рекомендуется диспансерное наблюдение за всеми пациентами, перенесшими ИМпST, для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению [36, 311, 312].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицин-*

ской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019г) и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций, осуществляется врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов — не реже 2 раз в год. Контролируемые показатели здоровья включают измерение АД, измерение ЧСС, определение ХС ЛНП. По медицинским показаниям могут быть назначены дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия. В дальнейшем пожизненное диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом, прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога осуществляется по медицинским показаниям при направлении врача-терапевта участкового (семейного врача).

У пациентов, перенесших ИМпST с осложненным течением заболевания, а также нуждающихся в титровании доз лекарственных средств (гиполипидемических, β-АБ, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ОАК и др.), частота диспансерных приемов должна определяться клинической необходимостью. В частности, подбор гиполипидемической терапии требует оценки ХС ЛНП каждые 4-6 нед., пока не будут достигнуты стабильные целевые значения показателя.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для госпитализации

Любое подозрение на ОКС(ИМ)пST является показанием для экстренной госпитализации.

Пациенты ИМпST должны госпитализироваться в региональные сосудистые центры для пациентов с ОКС, в кардиологические отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОКС (первичные сосудистые отделения), а также в кардиологические отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии, специализирующиеся на лечении пациентов с ОКС и включенные в схему маршрутизации таких пациентов в регионе, но не имеющие статуса регионального сосудистого отделения или первичного сосудистого отделения. Поскольку многим пациентам с подозрением на ИМ может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой коронарной и иной патологии. Маршрутизация пациентов с ИМпST должна быть организована так, чтобы все они госпитализировались или как можно быстрее переводились в стационар с возможностью инвазивного лечения ИМпST.

• На догоспитальном этапе не рекомендуется проведение диагностических мероприятий, направленных на подтверждение или исключение ИМ [36, 293, 294].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *На догоспитальном этапе для принятия решения о дальнейшем ведении пациента с подозрением на ИМпST достаточно регистрации ЭКГ. Определять уровень маркеров повреждения миокарда нецелесообразно. В случае оказания помощи на догоспитальном этапе фельдшерской бригадой обязательна передача ЭКГ по каналам связи в специализированный диагностический центр с целью согласования ведения и маршрутизации пациента.*

• При подозрении на ИМпST пациента, госпитализированного в стационар, не располагающий возможностями для экстренной реваскуляризации, рекомендуется своевременно перевести в лечебное учреждение, где реализуется программа реваскуляризации при ИМ [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• В каждом регионе рекомендуется разработать региональный протокол маршрутизации пациентов с ИМпST с учетом действующих рекомендаций и особенностей региона [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• В каждом регионе рекомендуется выделить специализированное кардиохирургическое отделение для проведения экстренных операций КШ у пациентов с ИМ, а также разработать региональные правила экстренного перевода таких пациентов [36].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

6.2. Показания к выписке пациента из стационара

Продолжительность госпитализации определяется индивидуально в соответствии с сердечным риском пациента, сопутствующими заболеваниями, функциональным статусом и социальной поддержкой. В то же время пациенты не должны находиться в больнице дольше необходимого по психосоциальным причинам и с целью предупреждения внутригоспитальных инфекций.

Безопасность ранней выписки (48-96 ч) после первичного ЧКВ определяется в первую очередь отсутствием ранних осложнений ИМпST, таких как рецидив ишемии, тромбоз стента, острая СН, наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения проводимости, разрыв МЖП или свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность, перикардит, тромб ЛЖ с угрозой системной эмболии.

Вместе с тем новые технологии (в первую очередь ЧКВ и агрессивная антитромботическая терапия) могут также служить причиной развития кровотечений, как связанных с местом доступа, так и других, в первую очередь желудочно-кишечных и церебральных, а также контраст-индуцированной острой почечной недостаточности. Рецидив

ИМ в послеоперационном периоде может быть связан либо с острым/подострым тромбозом стента, либо с критическим стенозом или разрывом нестабильной АСБ в изначально не-инфаркт-связанном сегменте КА.

В качестве инструмента стратификации риска ранней выписки может быть рекомендована шкала Zwolle, основанная на шести клинических и ангиографических признаках — возраст пациента, класс СН по Killip, локализация ИМ (передний или другой локализации), время до реперфузии, наличие трехсосудистого поражения, кровоток в ИСА по TIMI (Приложение Г4) [30]. Показано, что данные факторы являются независимыми предикторами 30-дневной смертности. Пациенты с ⩽3 баллами по шкале Zwolle имеют 0,5% риск 30-дневной смертности и могут быть безопасно выписаны из стационара в первые 72 ч. Валидность шкалы Zwolle была показана в целом ряде исследований [295-298].

• Ранняя выписка пациентов с ИМпST низкого риска после первичного ЧКВ рекомендована у отдельных пациентов, если организованы ранняя реабилитация и адекватное наблюдение [306-310].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *За время госпитализации пациент должен начать реабилитацию, получить подробную информацию о случившемся, а также о предстоящей модификации образа жизни. Кроме того, должна быть инициирована медикаментозная терапия в рамках вторичной профилактики (оптимальная антитромбоцитарная терапия, β-АБ, иАПФ, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы).*

6.3. Иные организационные технологии

• Интенсивное наблюдение с мониторированием ритма сердца рекомендуется осуществлять за всеми пациентами с ИМпST до и в течение как минимум 24 ч после реперфузионного лечения и/или до клинической стабилизации [36].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Перед выпиской всем пациентам следует оценить риск неблагоприятных событий в отдаленном периоде, учитывающий ФВ ЛЖ, тяжесть поражения КА и полноту коронарной реваскуляризации, наличие резидуальной ишемии, осложнения, отмеченные во время госпитализации, и уровни метаболических маркеров, определенных в за время пребывания в стационаре: общий холестерин, ХС ЛНП, триглицериды натощак, уровень гликемии, а также показатели функции почек (креатинин и рСКФ).*

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Представлена в Приложениях А-Г.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	УДД	УУР	ЕОК	Да/нет
1	Указан временной интервал от момента обращения за медицинской помощью до начала реперфузионного лечения.	2	A	IB	
2	Время от постановки диагноза до введения проводника в ИСА при проведении первичного ЧКВ <90 мин.	2	A	IB	
3	Время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-центре до введения проводника в ИСА при проведении первичного ЧКВ <60 мин.	2	A	IB	
4	Время от постановки диагноза в неинвазивном центре до начала транспортировки в ЧКВ-центр при планировании первичного ЧКВ <30 мин.	2	A	IB	
5	Начало ТЛТ в пределах 10 мин после постановки диагноза (при невозможности выполнения первичной ЧКВ в течение 120 мин от постановки диагноза до введения проводника в ИСА).	3	B	IB	
6	Проведение КАГ и, при необходимости, ЧКВ в пределах 2-24 ч после успешной ТЛТ.	2	A	IB	
7	При КАГ/ЧКВ использован доступ через лучевую артерию.	1	B	IA	
8	Исследование уровня сТн I, T в крови.	2	B	IB	
9	Оценена динамика уровня сТн I или T в крови при недостаточной информативности первого определения.	I	A	IA	
10	Выполнена ЭхоКГ в первые сутки госпитализации.	2	B	IB	
11	Выполнена оценка ФВ ЛЖ перед выпиской.	1	A	IA	
13	У пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов, использовалась ДАТТ (сочетание АСК с ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов); при неназначении любого из двух компонентов указана причина.	1	A	IA	
14	У пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов использовалось сочетание ОАК с одним или двумя антиагрегантами; при неназначении антикоагулянта указана причина.	1	A	IA	
15	Использован β-АБ у пациентов ИМпST с ФВ ЛЖ ⩽40%. При неназначении указана причина.	1	A	1A	
16	Использован иАПФ или БРА у пациентов с ФВ ЛЖ ⩽40%, СН, АГ, хроническая болезнь почек, при СД; при неназначении указана причина.	1	A	1A	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография, ОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, сТн — сердечный тропонин, ТЛТ — тромболитическая терапия, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография.

Литература/References

1. Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) “On the basics of public health protection in the Russian Federation”. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. https://minzdrav.gov.ru/documents/7025
2. Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005. https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2014/10/20/1413792833.82951-1-20391.rtf
3. Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) “On circulation of medicinal products”. (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) “Об обращении лекарственных средств”.
4. Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н. С., Реброва О. Ю., Зорин Н. А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
6. Rosstat Data as of 22.06.2019. Данные Росстата на 22.06.2019. URL: https://www.gsk.ru
7. Leonov SA, Golubev NA, Zaichenko N M. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system. Central Research Institute of healthcare organization and Informatization of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow. 2017. P. 295. (In Russ.) Леонов С. А., Голубев Н. А., Зайченко Н. М. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. ФГБУ “Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ”. М., 2017. С. 295. http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardioilogiya_2017.pdf 17.07.2019.
8. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. 2011;124(1):40-7. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
9. Ehrlikh AD, Matskeplishvili ST, Graziansky NA, et al. the First Moscow register of acute coronary syndrome: patient characteristics, treatment and outcomes during hospital stay. Cardiology. 2013;12:4-14. (In Russ.) Эрлих А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Грацианский Н. А., и др. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика пациентов, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. Кардиология. 2013;12:4-14.
10. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation. 2015;131:861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
11. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J. 2015;36:475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
12. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;380:2529-40. doi:10.1056/NEJMoa1803377.
13. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;166:715-24. doi:10.7326/M16-2562.
14. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. Contemporary clinical trials. 2012;33:507-14. doi:10.1016/j.cct.2012.01.001.
15. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am Heart J. 2013; 165(6):918-925.e2. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.005.
16. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J. 2004;25:1990-7. doi:10.1016/j.ehj.2004.09.021.
17. Boden WE, Kleiger RE, Gibson RS, et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression. Am J Cardiol. 1987;59:782-7. doi:10.1016/0002-9149(87)91091-5.
18. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol. 1989;64:1087-92. doi:10.1016/0002-9149(89)90857-6.
19. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. J Gen Intern Med. 1990;5:365-73. doi:10.1007/BF02600409.
20. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1997;79:1579-85. doi:10.1016/s0002-9149(97)00202-6.
21. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med. 1998;31:3-11. doi:10.1016/s0196-0644(98)70274-4.
22. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA. 1999;281:707-13. doi:10.1001/jama.281.8.707.
23. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: “hidden” ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. J Am Coll Cardiol. 1999;34:748-53. doi:10.1016/s0735-1097(99)00249-1.
24. Kim HW, Farаneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol. 2009;55:1-16. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.059.
25. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Heart. 2010;96:237-43. doi:10.1136/hrt.2009.172296.
26. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. J Am Coll Cardiol. 1997;30:976-82. doi:10.1016/s0735-1097(97)00264-7.
27. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:2693-700. doi: 10.1001/jama.288.21.2693.
28. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1414-22. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.068.
29. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med. 2012;367:299-308. doi:10.1056/NEJMoa1201161.
30. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AWJ, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. Circulation. 2004;109:2737-43. doi:10.1161/01.CIR.0000131765.73959.87.
31. Fibrinolytic Therapy Trialists' (CTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311-22. Erratum in: Lancet. 1994;343:742-82.
32. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361:13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
33. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al, Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/NEJMoa066139.
34. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. Am Heart J. 2007;154(6):1065-71. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.049.
35. Menon V, Pearte CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. Eur Heart J. 2009;30(2):183-91.
36. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
37. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours reperfusion alternative evaluation trial investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(23):2865-72. doi: 10.1001/jama.293.23.2865.
38. Nadrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. JAMA. 2009;301(5):487-8.
39. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 1999;341:625-34. doi:10.1056/NEJM199908263410901.
40. Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol. 2002;40:1389-94.
41. Zahn R, Schuster S, Schiele R, et al; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. Catheter Cardiovasc Interv. 1999;46:127-33.

42. Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. JAMA. 2003;290:1891-8.
43. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2003;3:CD001560. doi:10.1002/14651858.CD001560.
44. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(4):e002142.
45. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(4):315-24.
46. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al; Complete Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381(15):1411-21. doi:10.1056/NEJMoa1907775.
47. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, et al., on behalf of the CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med. 2017;377:2419-32. doi:10.1056/NEJMoa1710261.
48. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al., on behalf of the CULPRIT-SHOCK Investigators. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. N Engl J Med. 2018;379:1699-710. doi:10.1056/NEJMoa1808788.
49. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Cardiol. 2001;88:297-301.
50. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116(4):253-62.
51. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(22):2706-13. doi:10.1093/eurheartj/ehm402.
52. Sabate M, Reaber L, Heg D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of biolimus eluted from an erodible stent coating with bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction) trials. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:55-63. doi:10.1016/j.jcin.2013.07.012.
53. Philip F, Stewart S, Southard J. Very late stent thrombosis with second generation drug eluting stents compared to bare metal stents: Network meta-analysis of randomized primary percutaneous coronary intervention trials. Cathet Cardiovasc Interv. 2016;88:38-48.
54. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy trialists collaboration. Circulation. 2017;135:143-52.
55. Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. The transradial versus the transfemoral approach for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. EuroIntervention. 2012;8(4):501-10.
56. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, et al. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109(6):813-8.
57. Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. Am J Cardiol. 2012;163(4):632-48. doi:10.1016/j.ahj.2012.01.015.
58. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet. 2015;385(9986):2465-76. doi:10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
59. Boersma E. Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J. 2006;27(7):779-88.
60. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al, STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-87.
61. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. J Am Med Assoc. 2000;283:2686-92. doi:10.1001/jama.283.20.2686.
62. McCaul M, Lourens A, Kredo T. Pre-hospital versus in-hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD010191. doi:10.1002/14651858.CD010191.pub2.
63. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. Eur Heart J. 2009;30(13):1598-606.
64. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/aha guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2013; 61: 485–510.
65. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al, REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2005;353(26):2758-68.
66. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J. 2010;31(17):2156-69.
67. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J. 2011;32(8):972-82.
68. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al, TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;360(26):2705-18.
69. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med. 1993;329:673-82. doi:10.1056/NEJM199309023291001.
70. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al, RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. Circulation. 1994;90(5):2280-4.
71. Sutton AGC, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. J Am Coll Cardiol. 2004;44:287-96.
72. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49:422-30. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.033.
73. Collet JP, Montalesot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1326-35.
74. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GGL. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. Catheter Cardiovasc Interv. 2008;71:772-81.
75. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358:2205-17. doi:10.1056/NEJMoa0706816.
76. Thiele H, Eitel I, Meinberg C, et al. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction) JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:605-14.
77. The ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet. 2006;367:569-78. doi:10.1016/S0140-6736(06)68147-6.
78. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? J Am Coll Cardiol. 2000;36:1063-70.
79. Dalrymple-Hay MJ, Langley SM, Sami SA, et al. Should coronary artery bypass grafting be performed at the same time as repair of a post-infarct ventricular septal defect? Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13:286-92. doi:10.1016/s1010-7940(98)00010-4.
80. Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? J Am Coll Cardiol. 2000;36:1110-6. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00878-0.
81. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet. 1988;2(8607):349-60.
82. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
83. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. BMJ. 1996;313:652-9. doi:10.1136/bmj.313.7058.652.
84. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. Circulation. 2005;112:3855-67.
85. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA. 2005 ;293(4):427-35. doi:10.1001/jama.293.4.427.
86. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295:1519-30. doi:10.1001/jama.295.13.joc60038.
87. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving

fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet. 2001;358:1855-63. doi:10.1016/s0140-6736(01)06887-8.
88. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2011;9:1902-15. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04445.x.
89. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 344:e553. doi:10.1136/bmj.e553.
90. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5:253-62.
91. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. N Engl J Med. 2017;377:1132-42.
92. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
93. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352(12):1179-89.
94. Steg PG, James S, Harrington RA, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation. 2010;122(21):2131-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
95. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723-31. doi:10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
96. Montalescot G, Van't Hof AW, Lapostolle F, et al., on behalf of the ATLANTIC Investigators. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2014;371:1016-27.
97. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2018;3(5):391-9. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612.
98. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
99. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(4):297-307.
100. Gurm HS, Lincoff AM, Lee D, et al, GUSTO V Trial. Outcome of acute ST-segment elevation myocardial infarction in diabetics treated with fibrinolytic or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: lessons from the GUSTO V trial. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):542-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.038.
101. Baird SH, Menown IB, McBride SJ, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2002;23:627-32. doi:10.1053/euhj.2001.2940.
102. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. Circulation. 2002;105:1642-9.
103. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation. 2003;108:135-42. doi:10.1161/01.CIR.0000081659.72985.A8.
104. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. Eur Heart J. 2007;28(13):1566-73.
105. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. Eur Heart J. 2002;23:1282–1290.
106. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. Eur Heart J. 2008;29(3):324-31. doi:10.1093/eurheartj/ehm616.
107. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. Br Heart J. 1992;67(2):122-8. doi:10.1136/hrt.67.2.122.
108. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet.1996;348(9038):1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
109. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2014;384(9943):599-606.
110. Bonin M, Mewton N, Roubille F, et al; for CIRCUS Study Investigators. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2018; 7(4):e006833. doi:10.1161/JAHA.117.006833.
111. Lapostolle F, Van't Hof AW, Hamm CW, et al. for ATLANTIC Investigators. Morphine and ticagrelor interaction in primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: ATLANTIC-Morphine. Am J Cardiovasc Drugs. 2019;19(2):173-83. doi:10.1007/s40256-018-0305-0.
112. Thomas MR, Morton AC, Hossain R, et al. Morphine delays the onset of action of prasugrel in patients with prior history of ST-elevation myocardial infarction. Thromb Haemost. 2016;116(1):96-102. doi:10.1160/TH16-02-0102.
113. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):630-5.
114. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al, DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2017;377:1240-9.
115. Stub D, Smith K, Bernard S, et al; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation. 2015;131(24):2143-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
116. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet. 1995;345(8951):669-85.
117. ISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo STudio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. 1994;343:1115-22.
118. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. Ann Pharmacother. 1994;28(6):701-3. doi:10.1177/106002809402800601.
119. Frishman WH, Ruggio J, Furberg C. Use of beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction. Postgrad Med. 1985;78(8):40-6.
120. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318(7200):1730-7.
121. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al, EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2705-15.
122. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al; CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. PLoS One. 2018;13(8):e0199347.
123. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med. 2014;127(10):939-53. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
124. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-analysis of relation between oral β-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2015;115(11):1529-38. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.057.
125. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al, OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2015;66(13):1431-41.
126. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2014;64(3):247-52. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.042.
127. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular ysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357(9266):1385-90.
128. Sterling LH, Filion KB, Atallah R, et al. Intravenous beta-blockers in ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;228:295-302. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.133.
129. Crea F, Deanfield J, Crean P, et al. Effects of verapamil in preventing early postinfarction angina and reinfarction. Am J Cardiol. 1985, 1;55(8):900-4.
130. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. Am J Cardiol. 1991;67(15):1295-7. doi:10.1016/0002-9149(91)90944-g.
131. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The secondary prevention reinfarction Israel nifedipine trial 2 study. Arch Intern Med. 1993;153(3):345-53.
132. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998;97(22):2202-12. doi:10.1161/01.cir.97.22.2202.
133. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9215):1575-81.

134. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. Circulation. 1997;95(12):2643-51. doi:10.1161/01.cir.95.12.2643.
135. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349(20):1893-906.
136. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al., on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.
137. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(14):1309-21. doi:10.1056/NEJMoa030207.
138. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al, REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. Eur Heart J. 2014;35(34):2295-302.
139. Dahal K, Hendrani A, Sharma SP, et al. Aldosterone antagonist therapy and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction without heart failure: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018;178(7):913-20. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0850.
140. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. Heart. 2018;104:1843-9.
141. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. JAMA. 2001;285(4):430-6. doi:10.1001/jama.285.4.430.
142. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet. 2001;357:1063-8.
143. Giugliano RP, Antman EM, Thompson SL, et al. Lipid lowering drug therapy initiated during hospitalization for acute MI is associated with lower postdischarge 1-year mortality. J Am Coll Cardiol. 2001;37(suppl A):316A. Abstract.
144. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. Am J Cardiol. 2005;96:611-6.
145. Han X, Zhang Y, Yin L, et al. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. Medicine. 2018;12(2018):e0167. doi:10.1097/MD.0000000000010167.
146. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1099-109. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.023.
147. Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85:53-60. doi:10.1002/ccd.25302.
148. Yu XL, Zhang HJ, Ren SD, et al. Effects of loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on periprocedural myocardial injury. Coron Artery Dis. 2011;22:87-91. doi:10.1097/MCA.0b013e328341baee.
149. Liu Y, Su Q, Li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. Clin Cardiol. 2013;36(12): E41-8. doi:10.1002/clc.22198.
150. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2014;113:1753-64. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.034.
151. Ma Y, Xiang C, Zhang B. Efficacy Evaluation of high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Med Sci Monit. 2018;24:9354-63. doi:10.12659/MSM.912544.
152. Ma M, Bu L, Shi L, Guo R, et al. Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials. Drug Design, Development and Therapy. 2019;13:1233-40.
153. Burgos LM, Battioni L, Costabel JP, Trivi M. Effect of high-dose statin pretreatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2019;40, Suppl. 10:ehz747.0430.
154. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al., Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-504.
155. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
156. Cannon ChP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigator. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
157. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, and ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107.
158. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. Pharmacoeconomics. 2004;22(suppl 3):13-23. doi:10.2165/00019053-200422003-00003.
159. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22.
160. Shah R, Rashid A, Hwang I et al. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2017;119:1723-8.
161. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al., on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 Study. Circulation. 2016;134:1603-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
162. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al., on behalf of the ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019;381:1524-34.
163. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al., for CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376:1233-43.
164. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. Eur Heart J. 2017;38:1034-43. doi:10.1093/eurheartj/ehw627.
165. Costa F, van Klaveren D, James S, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet. 2017;389:1025-34.
166. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016;37:390-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv443.
167. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al., PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
168. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J. 2016;37:1133-42.
169. Schjerning Olsen AM, Lindhardsen J, Gislason GH, et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nation-wide study. BMJ. 2015;351:h5096. doi:10.1136/bmj.h5096.
170. Sehested TS, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. Eur Heart J. 2019;40:1963-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz104.
171. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J. 2017;38:3070-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
172. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al., on behalf of the TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-EOKalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet. 2017;390:1747-57.
173. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. Circulation. 2010;121:1188-99.
174. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. J Am Coll Cardiol. 2009;54:678-85. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.025.
175. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. Circulation. 2009;119:1933-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818617.
176. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;373:997-1009. doi:10.1056/NEJMoa1507854.
177. Zhang S, Gao W, Li H, et al. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2016;209:87-5.
178. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized-controlled trials. Clin Res Cardiol. 2018;107:807-15.

179. Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, et al. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. Circulation. 2004;110:994-8. doi:10.1161/01.CIR.0000139868.53594.24.
180. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366:9-19.
181. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al., on behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
182. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:205-18.
183. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al., WOEST Study Investigators. 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;381:1107-15. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
184. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423-34.
185. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; DUAL RE-Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513-24.
186. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al., for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. NEJM. 2019;380:1509-24.
187. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA Cardiol. 2019; doi:10.1001/jamacardio.2019.1880.
188. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013;127:634-40.
189. Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, et al. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. Am Heart J. 2018;197:133-41. doi:10.1016/j.ahj.2017.11.005.
190. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
191. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
192. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2013;62:981-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029.
193. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J. 2005;26:1255-61.
194. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.
195. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol. 1995;26:57-65. doi:10.1016/0735-1097(95)00126-k.
196. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ. 1997;314:1512-5. doi:10.1136/bmj.314.7093.1512.
197. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:627-33.
198. Mamas MA, Neyses L, Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. Exp Clin Cardiol. 2010;15(2):e20-e24.
199. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care. 2009;32:187-92. doi:10.2337/dc08-9026.
200. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation. 2006;113:2906-13.
201. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006;332:1302-8.
202. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. J Thromb Thrombolysis. 2009;27:11-7. doi:10.1007/s11239-008-0264-4.
203. Killip T, Kimball J. T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. Am J Cardiol. 1967;20(4):457-64. doi:10.1016/0002-9149(67)90023-9.
204. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA. 2003;290(16):2174-81.
205. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152(9):590-600. doi:10.1059/0003-4819-152-9-201005040-00009.
206. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al., 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med. 2008;359(2):142-51.
207. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44(4):810-9.
208. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al., COMMIT Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1622-32. doi:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
209. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Acute Myocardial Infarction — A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Am Heart J. 2018;195:60-9. doi:10.1016/j.ahj.2017.09.010.
210. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock — review of the current evidence. Artif Organs. 2012;36(6):505-11.
211. Karami M, Hemradj V, Ouweneel D, et al. TCT-820 systematical review and meta-analysis on the use of inotropes and vasopressors in cardiogenic shock: time to close the gap between current clinical practice and evidence? J Am Coll Cardiol. 2019;74(13 Supplement):B803.
212. Moiseyev VS, Põder P, Andrejevs N, et al, RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitiser, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23:1422-32. doi:10.1053/euhj.2001.3158.
213. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solál A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. Int J Cardiol. 2016;218:150-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
214. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al., SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.
215. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:675-83.
216. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. Am J Cardiol. 1997;80(9B):35J-39J.
217. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta-blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). Am J Cardiol. 2008;102:1427-32. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.033.
218. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 1989;149(12):2694-8.
219. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324(12):781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
220. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med. 1992;327(4):227-33. doi:10.1056/NEJM199207233270403.
221. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA. 1993;270:1589-95.
222. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(3):200-7.
223. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346(12):877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
224. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352(3):225-37.
225. Hess PL, Laird A, Edwards R, et al. Survival benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy after myocardial infarction: does time to implant matter? A meta-analysis using patient-level data from 4 clinical trials. Heart Rhythm. 2013;10(6):828-35.
226. Haddadin S, Milano AD, Faggian G, et al. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. J Card Surg. 2009;24:624-31. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00896.x.

227. Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. Am Heart J. 2000;139:549-54. doi:10.1016/s0002-8703(00)90101-7.
228. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC uidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36:2921-64.
229. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. Clinical Cardiology. 1996;19:83-6. doi:10.1002/clc.4960190203.
230. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol. 2016;23(18):1914-39.
231. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section of The European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(10):1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
232. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al., Investigators G. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med. 2008;168:2194-204.
233. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. Br J Gen Pract. 2010;60:40-6. doi:10.3399/bjgp10X482095.
234. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al., Group ES. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1999-2012.
235. Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12(1):12-7.
236. Fidalgo ASF, Farinatti P, Borges JP, et al.Institutional guidelines for resistance exercise training in cardiovascular disease: a systematic review. Sports Med. 2019;49(3):463-75. doi:10.1007/s40279-019-01059-z.
237. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116:682-92.
238. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med. 2005;143:659-72. doi:10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010.
239. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. Circulation. 2005;112:924-34.
240. Taylor RS, Una IB, Critchley JA, Capewel LS. Mortality reduction in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:369-74.
241. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. Circulation. 2010;121:63-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876383.
242. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750-8.
243. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011;31:273-81. doi:10.1097/HCR.0b013e318220a7c9.
244. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;1:CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub2.
245. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:620-40. doi:10.1177/2047487312462824.
246. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J. 2011;162:571-84.
247. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(3):442-67. doi:10.1177/2047487312460484.
248. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57:443-53.
249. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
250. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al., White HD, Investigators S. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1689-700.
251. Booth JN, 3rd, Levitan EB, Brown TM, et al. Effect of sustaining lifestyle modifications (non-smoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). Am J Cardiol. 2014;113:1933-40.
252. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, et al. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. Eur Heart J. 2015;36:1519-28.
253. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: Physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J Suppl. 2010;31:1967-74.
254. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(6):664-81. doi:10.1177/2047487312449597.
255. Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: a call for action. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(18):1994-2006.
256. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290:86-97. doi:10.1001/jama.290.1.86.
257. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2003;45:459-79.
258. Meine TJ, Richard P et al. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. BMJ. 2004;328:977-80.
259. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2007;1:CD000031.
260. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD001837. doi:10.1002/14651858.CD001837.pub3.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub6.
262. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.
263. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. Circulation. 2014;129:28-41.
264. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD008286.
265. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly STudy. Eur J Epidemiol 2007;22:871-81. doi:10.1007/s10654-007-9190-6.
266. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2010;92:1189-96. doi:10.3945/ajcn.2010.29673.
267. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al., Investigators PS. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368:1279-90.
268. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ. 2014;349:g4490. doi:10.1136/bmj.g4490.
269. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, et al. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1172-87.
270. Miller V, Mente A, Dehghan M, et al., Prospective Urban Rural Epidemiology study. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017;390:2037-49.
271. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al, Emerging Risk Factors Collaboration E-CVDUKBASG. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599,912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet. 2018;391:1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
272. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in Lancet. 2018;392(10153):1116] [published correction appears in Lancet. 2019;393(10190):e44]. Lancet. 2018;392(10152):1015-35. doi:10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
273. Pack QR, Rodriguez-EOKudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2014;89:1368-77.
274. Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, et al. Body mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388:776-86.

275. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. JAMA Cardiol. 2018;3:280-7. doi:10.1001/jamacardio.2018.0022.
276. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014;32:2285-95.
277. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373:2103-16.
278. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
279. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:837-53. Erratum in Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.
280. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011(9):CD008012.
281. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. Psychosom Med. 2013;75:335-49. doi:10.1097/PSY.0b013e318291d798.
282. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25:247-59.
283. Thom S, Poulter N, Field J, et al., UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:918-29.
284. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.
285. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. Eur Heart J. 2004;25:25-31.
286. Ciczewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD Study. Eur Heart J 2008;29:1350-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm581.
287. Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015(5):CD005050.
288. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD005050]. Acta Med Port. 2015;28:424-6.
289. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. Heart. 2016;102:1953-6.
290. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. Lancet. 2018;391:426-7.
291. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:1059-65. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01191.x.
292. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:1237-42.
293. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, et al. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. Am Journal Cardiol. 1987;60:766-70.
294. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. American Journal Cardiol. 2003;91:224-7.
295. Schellings DA, Adiyaman A, Giannitsis E, et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle Risk Score. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001089. doi:10.1161/JAHA.114.001089.
296. Tralhão A, Ferreira A, Madeira S, et al. Applicability of the Zwolle risk score for safe early discharge after primary percutaneous coronary intervention in ST segment elevation myocardial infarction. Rev Port Cardiol. 2015;34(9):535-41.
297. Ganovska E, Arrigo M, Helanova K, et al. Natriuretic peptides in addition to Zwolle score to enhance safe and early discharge after acute myocardial infarction: a prospective observational cohort study. Int J Cardiol. 2016;215:527-31. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.148.
298. Banga S, Gumm DC, Kizhakekuttu TJ, et al. Left ventricular ejection fraction along with Zwolle risk score for risk stratification to enhance safe and early discharge in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a retrospective observational study. Cureus. 2019;11(7):e5272.
299. McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Predicting In-Hospital Mortality inPatients With Acute Myocardial Infarction. JACC. 2016;68:626-35.
300. Mathews R, Peterson E, Chen AY, et al. In-Hospital Major Bleeding During ST-Elevation and Non–STElevation Myocardial Infarction Care: Derivation and Validation of a Model from the ACTION Registry®-GWTG™. Am J Cardiol. 2011;107:1136-43.
301. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. JAMA. 2012;307:157-64.
302. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) trial. JACC. 1998;32:2003-10. doi:10.1016/s0735-1097(98)00474-4.
303. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al; IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction: results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. Circulation. 1997;95:846-54.
304. Roberts R. Intravenous Nitroglycerin in Acute Myocardial Infarction. Am J Med. 1983;74(6B):45-52. doi:10.1016/0002-9343(83)90854-9.
305. Alajaji WA, Akl EA, Farha A, et al. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. BMC Res Notes. 2015;8:712. doi:10.1186/s13104-015-1704-9.
306. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;31:967-72.
307. Azzalini L, Sole E, Sans J, et al. Feasibility and safety of an early discharge strategy after low-risk acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the EDAMI pilot trial. Cardiology. 2015;130:120-9.
308. Melberg T, Jorgensen M, Orn S, et al. Safety and health status following early discharge in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: a randomized trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:1427-34. doi:10.1177/2047487314559276.
309. Noman A, Zaman AG, Schechter C, et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013;2:262-9.
310. Jones DA, Rathod KS, Howard JP, et al. Safety and feasibility of hospital discharge 2 days following primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Heart. 2012;98:1722-7. doi:10.1136/heartjnl-2012-302414.
311. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 918n of November 15, 2012 “On approval of the Procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases” (as amended on February 22, 2019). (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями” (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).
312. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 173n dated March 29, 2019 “On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring of adults” (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”.
313. Paul GK, Sen B, Bari MA, et al. Correlation of Platelet Count and Acute ST-elevation in Myocardial Infarction. Mymensingh Med J. 2010;19(3):469-73.
314. Ghaffari S, Pourafkari L, Sepehrvand N, et al. Red Cell Distribution Width Is a Predictor of ST Resolution and Clinical Outcome Following Thrombolysis in Acute ST Elevation Myocardial Infarction. Thromb Res. 2016;140:1-6.
315. Cecchi E, Liotta A, Gori A, et al. Comparison of Hemorheological Variables in ST-elevation Myocardial Infarction Versus Those in non-ST-elevation Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris. Am J Cardiol. 2008;102(2):125-8. doi:10.1016/j.amjcard.2008.03.026.
316. Charvat J, Kuruvilla T, al Amad H. Beneficial Effect of Intravenous Nitroglycerin in Patients With non-Q Myocardial Infarction. Cardiologia. 1990;35(1):49-54.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: д.м.н. Аверков О. В. (Москва) — сопредседатель, проф. Дупляков Д. В. (Самара), д.м.н. Гиляров М. Ю. (Москва), д.м.н. Новикова Н. А. (Москва), д.м.н. Шахнович Р. М. (Москва) — сопредседатель, к.м.н. Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы: проф. Абугов С. А. (Москва), академик РАН, проф. Алекян Б. Г. (Москва), проф. Архипов М. В. (Екатеринбург), член-корр. РАН, проф. Барбараш О. Л. (Кемерово), академик РАН, проф. Бойцов С. А. (Москва), проф. Васильева Е. Ю. (Москва), проф. Галявич А. С. (Казань), проф. Ганюков В. И. (Кемерово), проф. Гиляревский С. Р. (Москва), академик РАН, проф. Голухова Е. З. (Москва), проф. Грацианский Н. А. (Москва), проф. Затейщиков Д. А. (Москва), проф. Карпов Ю. А. (Москва), проф. Космачева Е. Д. (Краснодар), проф. Лопатин Ю. М. (Волгоград), проф. Марков В. А. (Томск), проф. Никулина Н. Н. (Рязань), проф. Панченко Е. П. (Москва), к.м.н. Певзнер Д. В. (Москва), проф. Погосова Н. В. (Москва), проф. Протопопов А. В. (Красноярск), проф. Скрыпник Д. В (Москва), проф. Терещенко С. Н. (Москва), проф. Устюгов С. А. (Красноярск), д.м.н. Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону), проф. Шалаев С. В. (Тюмень), академик РАН, проф. Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург), проф. Шпектор А. В. (Москва), д.м.н. Явелов И. С. (Москва), проф. Якушин С. С. (Рязань).

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить. В случае сообщения о наличии конфликта интересов члены рабочей группы были исключены из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
3. Фельдшер скорой медицинской помощи.
4. Врач скорой медицинской помощи.
5. Врач-терапевт.
6. Врач-терапевт участковый.
7. Врач общей практики (семейный врач).
8. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
9. Врач по рентгенэноваскулярным методам диагностики и лечения.

Вследствие того, что члены РКО входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны /неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования “случай-контроль”
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 5

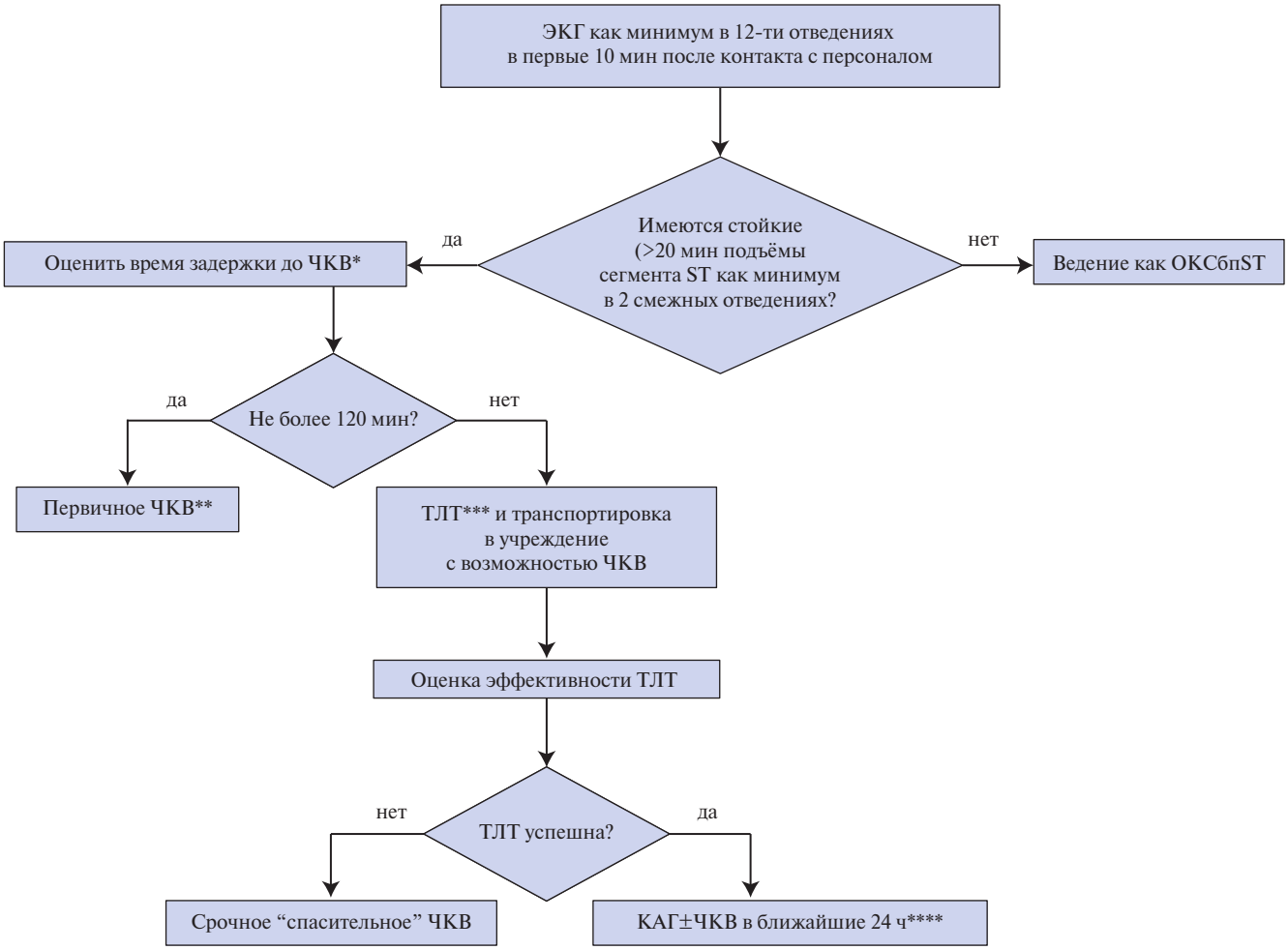
Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”

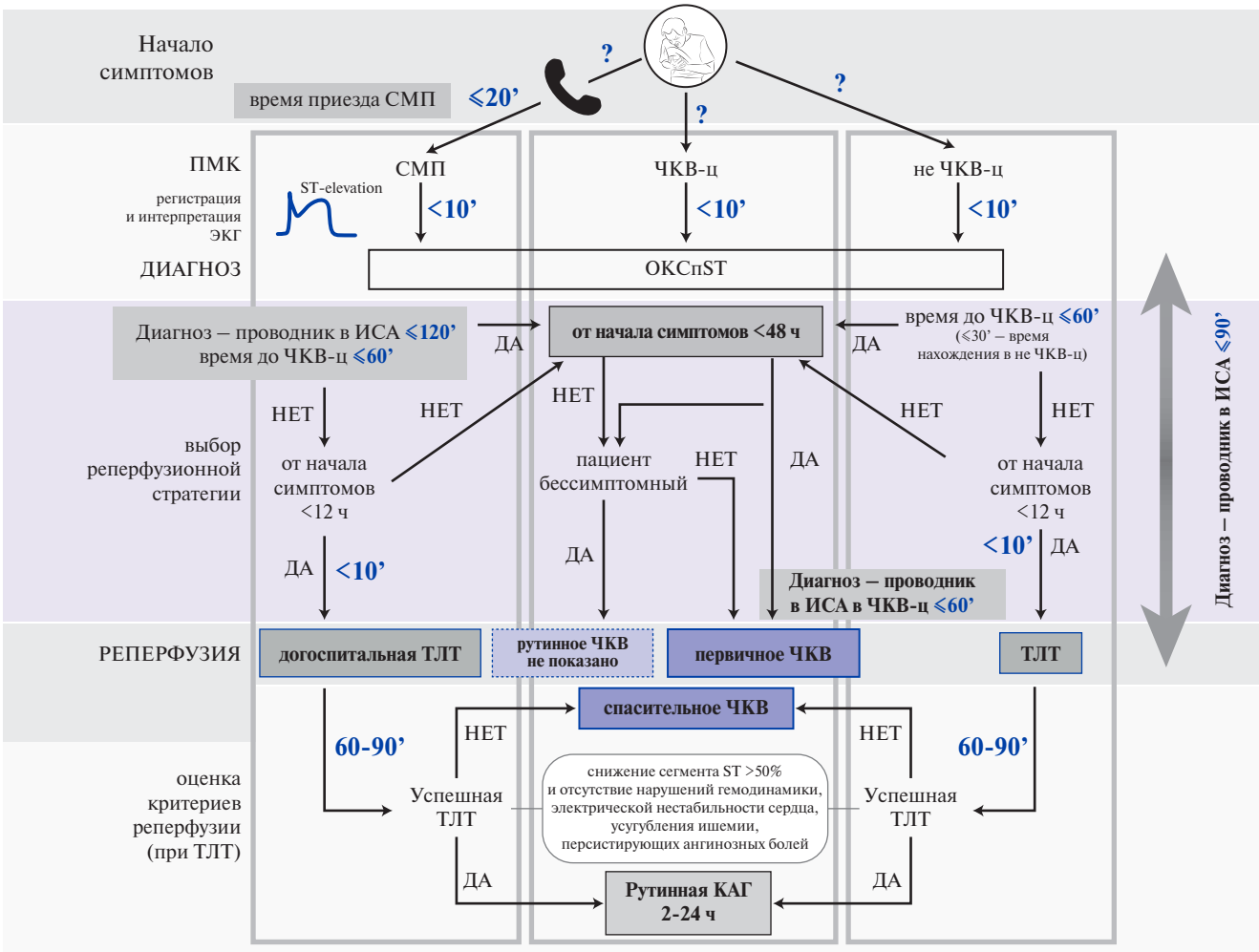
1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015г № 404ан “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)”.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”.
4. “Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций” ФГБУ “ЦЭККМП” Минздрава России, 2018г.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение Б1. Выбор реперфузии у пациента с ИМпST



Примечания: * — от первого контакта с медицинским работником, ** — предпочтительно в первые 60 мин и максимум в первые 90 мин от первого контакта с медицинским работником, предпочтительно в учреждениях с программой выполнения первичного ЧКВ 24 ч 7 дней в неделю, *** — предпочтительно на догоспитальном этапе, в течение 10 мин от постановки диагноза, **** — у стабильных пациентов предпочтительно через 2-24 ч после успешной ТЛТ.
Сокращения: КАГ — коронароангиография, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство (как правило, со стентированием).

Приложение Б2. Варианты реперфузии и временные задержки при ИМпST



Сокращения: ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ПМК — первичный медицинский контакт, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ-ц — центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства, не ЧКВ-ц — центр без возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства, ЭКГ — электрокардиограмма.

Примечания:

1. НАЧАЛО СИМПТОМОВ

Время от вызова пациентом бригады **скорой медицинской помощи (СМП)** до ее прибытия **не должно превышать 20 мин**.

2. Первый медицинский контакт — ДИАГНОЗ

Первый контакт пациента с подозрением на ОКСпST с медицинским персоналом обозначается термином **первичный медицинский контакт (ПМК)**. ПМК может осуществляться бригадой СМП, врачами стационара **с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ-ц)** или врачами стационара **без возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства (не ЧКВ-ц)**. Время от момента ПМК до постановки диагноза острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) в каждом из трех случаев **не должно превышать 10 мин**. Это время необходимо для регистрации и интерпретации электрокардиограммы (ЭКГ).

3. ВЫБОР РЕПЕРФУЗИОННОЙ СТРАТЕГИИ и 4. РЕПЕРФУЗИЯ

После постановки диагноза необходимо выбрать метод реперфузии **(выбор реперфузионной стратегии)**: **пЧКВ** или **ТЛТ**:

— если персонал СМП или не ЧКВ-ц рассчитывает, что время от момента постановки диагноза ОКСпST до проведения проводника в ИСА **не должно превышать 120 мин**, следует выбрать тактику пЧКВ и не проводить ТЛТ. Этот временной отрезок включает **время транспортировки (не >60 мин)** и **время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-ц до проведения проводника в ИСА (не >60 мин)**;

— если после постановки диагноза ОКСпST бригадой СМП пациент госпитализирован в не ЧКВ-ц, и расчетное время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) **не превышает 120 мин**, пациент должен быть транспортирован в ЧКВ-ц, при этом время от госпитализации в не ЧКВ-ц до начала транспортировки в ЧКВ-ц **не должно превышать 30 мин**;

— если персонал СМП или не ЧКВ-ц рассчитывает, что время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) **превысит 120 мин**, и от начала симптомов прошло **не >12 ч**, пациенту показано проведение ТЛТ;

— если врачи СМП или врачи не ЧКВ-ц рассчитывают, что время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) **превысит 120 мин**, но от начала симптомов прошло **>12 ч**, пациент транспортируется в ЧКВ-ц;

— когда пациент госпитализирован в ЧКВ-ц и время от начала симптомов **не превышает 48 ч**, проводится пЧКВ;

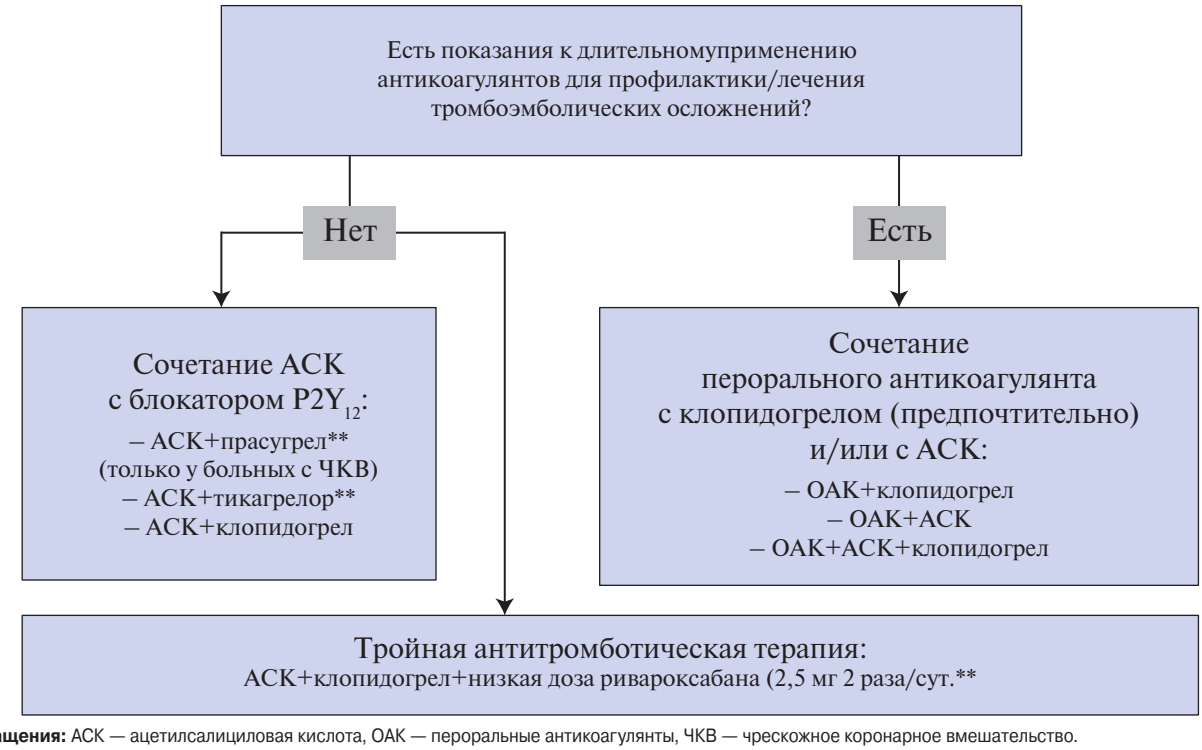
— в случае, если время от начала симптомов **превышает 48 ч** и пациент бессимптомен (нет симптомов ишемии или гемодинамической нестабильности или жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости и т.д.), рутинное ЧКВ не проводится;

— в случае, если время от начала симптомов **превышает 48 ч** и есть симптомы ишемии или гемодинамическая нестабильность, или жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, проводится пЧКВ;
— после транспортировки пациента в ЧКВ-ц **время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-ц до проведения проводника в ИСА не должно превышать 60 мин**;
— если в качестве реперфузионного метода выбрана ТЛТ, то время от момента принятия решения до введения тромболитического средства **не должно превышать 10 мин**;
— после введения тромболитического средства бригадой СМП или врачами не ЧКВ-ц пациент должен быть транспортирован в ЧКВ-ц в максимально ранние сроки.

5. ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ РЕПЕРФУЗИИ (ПРИ ТЛТ) и ЧКВ после ТЛТ

— **через 60-90 мин** после осуществления тромболизиса должна проводиться оценка достижения реперфузии на основании ЭКГ (снижение сегмента ST >50% в отведения, где элевация сегмента ST была максимальной);
— если реперфузия не достигнута (отсутствует хотя бы один критерий достижения реперфузии), необходимо провести спасительное ЧКВ **в максимально ранние сроки**;
— если реперфузия достигнута (присутствуют все критерии достижения реперфузии), необходимо провести КАГ и, при необходимости, ЧКВ, в сроки **от 2 до 24 ч** от начала тромболизиса.

Приложение Б3. Выбор пероральных антитромботических средств при ИМпST



Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ОАК — пероральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение В. Информация для пациента

Инфаркт миокарда (ИМ) — отмирание участка сердечной мышцы из-за недостаточной доставки к ней кислорода. В большинстве случаев это происходит из-за внезапно возникшей закупорки крупной коронарной артерии сердца тромбом. Тромб, как правило, возникает на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки.

В ранние сроки ИМ повышен риск серьезных и угрожающих жизни осложнений инфаркта. Среди них — остановка сердца, разрыв сердца и острая сердечная недостаточность. Каждое из этих осложнений может быть смертельным. Часть из них может устраняться медицинскими работниками, находящимися рядом с пациентом. Эта возможность уменьшить риск смерти определяет необходимость нахождения рядом с медицинским персоналом и специальным оборудованием. Многие из этих осложнений предотвратимы. При быстром и качественном открытии коронарной артерии удается спасти существенную часть сердечной мышцы и уменьшить риск смертельных осложнений. Поэтому важнейшее значение имеет своевременное обращение пациента с развивающимся ИМ за медицинской помощью. Другими словами Вам, при появлении определенных жалоб необходимо срочно вызвать бригаду скорой медицинской помощи. Для ИМ характерно возникновение давящей боли или дискомфорта за грудиной, которые не проходят в покое и после приема нитроглицерина. Эти ощущения могут распространяться на шею, нижнюю челюсть, левую руку, под левую лопатку, в верхние отделы живота. Разобраться в ситуации и решить, что делать дальше, может специально обученный медицинский работник. Он зарегистрирует электрокардиограмму и, если результат укажет на прекращение кровотока по крупной коронарной артерии, определится с возможностью его восстановления. Это может быть как немедленное введение лекарственного средства, разрушающего тромбы, так и срочная транспортировка в лечебное учреждение, где проходимость коронарной артерии будет восстановлена механическим способом, и в сосуд изнутри установят специально разработанный каркас (стент). В любом случае из-за опасности вышеупомянутых серьезных осложнений лечение острого ИМ проводится в специально созданных подразделениях лечебных учреждений.

ИМ — как правило, проявление прогрессирования атеросклероза, который развивается во всех артериях человека. Поэтому после выписки существует угроза повторного ИМ и сосудистых катастроф в органах, кровоснабжаемых другими артериями. В связи с этой угрозой крайне важно не прекращать лечение, начатое в стационаре, и сосредоточиться на устранении факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза. Следует отказаться от курения, обеспечить регулярную физическую активность, соблюдать диету, разработанную для таких случаев, избавиться от лишнего веса, следуя рекомендациям врача поддерживать низкие значения холестерина в крови с помощью лекарств, обеспечить стойкую нормализацию артериального давления (при наличии артериальной гипертонии), поддерживать нормальный уровень сахара в крови (при наличии сахарного диабета). Кроме того, при обширном поражении сердечной мышцы и/или осложнениях ИМ требуется дополнительное лечение, которое назначается врачом. Известно, что преждевременное прекращение приема необходимых лекарств существенно увеличивает риск возникновения повторного ИМ и смерти, появления сердечной недостаточности, которая может существенно ограничить вашу ежедневную активность. Отменять лекарства. не посоветовавшись с врачом, нельзя. Для снижения риска повторных событий (инфаркта миокарда, его осложнений) для вас крайне желательно участие в специальной программе реабилитации, включающей регулярные дозированные физические нагрузки, психологическую поддержку, организацию контроля за факторами риска. Спросите своего врача о вашей программе реабилитации, необходимой лекарственной терапии и изменениях в образе жизни.

При соблюдении всех рекомендаций и регулярном наблюдении у врача ваши шансы не подпустить к себе очередной ИМ и его грозные осложнения, очень высоки. Сотрудничайте с врачом, и всё будет хорошо.

Приложение Г1. Критерии диагностики ИМ

Критерии диагностики ОИМ [5]

Термин “острый инфаркт миокарда” используется в случаях, когда наряду с доказательством острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня биомаркеров в крови) имеются свидетельства острой ишемии миокарда.

Критерии диагностики ОИМ 1 и 2 типов

Повышение и/или снижение концентрации сТн в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сТн в крови, либо его увеличение >20% при исходно повышенном уровне сТн, если до этого он оставался стабильным (вариация ⩽20%) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда:

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при КАГ или атеротромбоза (или признаков нестабильной АСБ) на аутопсии (для ИМ 1 типа).

Критерии дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типов представлены на рисунке 1.

Критерии диагностики ОИМ 3 типа

Сердечная смерть у пациента с симптомами, указывающими на ишемию миокарда, сопровождающимися предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или ФЖ, в случаях, когда пациент умирает до появления возможности взятия образцов крови или раньше, чем отмечается повышение активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови, или наличие ИМ подтверждено на аутопсии. При выявлении на аутопсии ИМ в сочетании со свежим или недавно возникшим атеротромбозом (или признаками нестабильной АСБ) в ИСА ИМ 3 типа должен быть реклассифицирован в ИМ 1 типа.

Критерии диагностики ОИМ 4a типа (первые 48 ч после процедуры ЧКВ)

Повышение концентрации сТн в крови >5 раз от 99-го перцентиля верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация сТн в крови была повышена и стабильна (вариация ⩽20%) или снижалась, после процедуры она должна повыситься >20%) в сочетании как минимум с один признаком острой ишемии миокарда:

- остро возникшие ишемические изменения ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- ангиографические признаки, указывающие на ограничения коронарного кровотока, связанные с процедурой (диссекция КА, окклюзия/тромбоз крупной эпикардиальной/боковой ветви, разрушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация);
- посмертное выявление тромба, связанного с процедурой, в целевой артерии, или область некроза в миокарде, кровоснабжаемом этой артерией.

Критерии диагностики ОИМ 4b типа

Критерии ОИМ 1 типа в сочетании с тромбозом стента, документированным при КАГ или на аутопсии.

Критерии диагностики ОИМ 4c типа

Критерии ОИМ 1 типа, когда при КАГ единственной причиной возникновения ИМ представляется рестеноз (не выявляются другие поражения, потенциально связанные с развившимся ИМ, нет признаков внутрикоронарного тромбоза).

Критерии диагностики ОИМ 5 типа (первые 48 ч после операции КШ)

Повышение концентрации сТн в крови >10 раз от 99-го перцентиля от верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация сТн в крови была повышена и стабильна (вариация ⩽20%) или снижалась, после процедуры она должен повыситься >20%) в сочетании как минимум с один признаком острой ишемии миокарда:

- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- острая окклюзия шунта или нативной КА, документированная при КАГ.

Для биохимической диагностики ОИМ должны использоваться методы определения концентрации сТн в крови, обеспечивающие коэффициент вариации определений 99-го перцентиля верхней референсной границы не выше 20% (оптимально — не выше 10%).

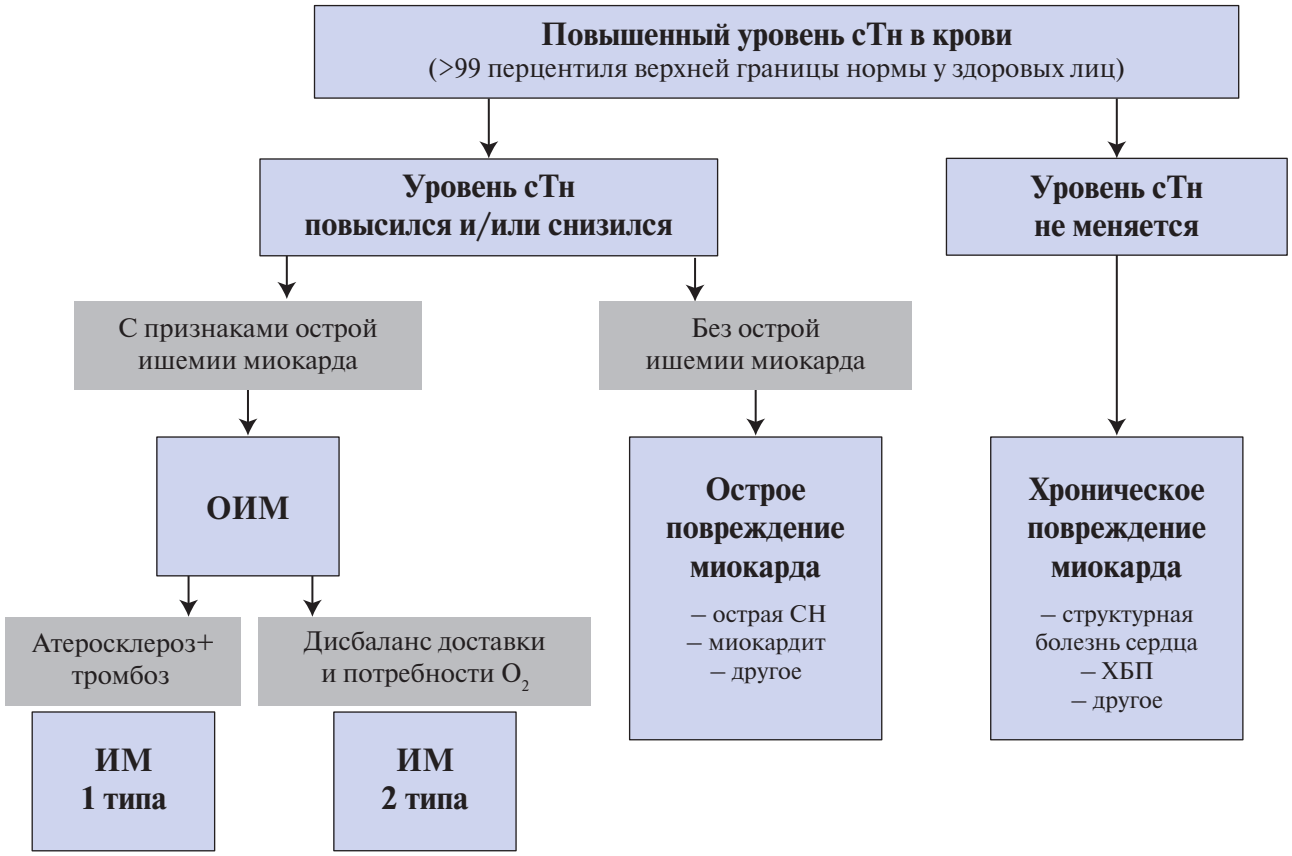


Рис. 1. Диагностика и дифференциальная диагностика ОИМ 1 и 2 типов.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, сТн — сердечный тропонин, ХБП — хроническая болезнь почек.

Критерии диагностики ранее перенесенного ИМ

- Патологические зубцы Q на ЭКГ (с наличием предшествующих симптомов или без них) при отсутствии не ишемических причин для появления патологических зубцов Q.
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия участков миокарда с потерей жизнеспособности в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии.
- Морфологические находки, характерные для перенесенного ИМ.

Приложение Г2. Причины повышения уровня cTн и заболевания или состояния, затрудняющие оценку ЭКГ при подозрении на ИМпST

Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда — Изъязвление/разрыв АСБ с тромбозом	
Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда за счет дисбаланса потребности и доставки кислорода	
Снижение перфузии миокарда: — Спазм КА — Дисфункция микрососудов — Эмболия в КА — Диссекция КА — Устойчивая брадиаритмия — Гипотония или шок — Дыхательная недостаточность — Тяжелая анемия	*Повышение потребности миокарда в кислороде:* — Устойчивая тахиаритмия — Тяжелая гипертония с гипертрофией ЛЖ или без нее
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
Сердечные причины: — Сердечная недостаточность — Миокардит — Кардиомиопатия (любая) — Синдром такоцубо — Процедуры реваскуляризации миокарда — Другие вмешательства на сердце — Катетерная аблация — Дефибрилляция — Контузия сердца	*Несердечные причины:* — Сепсис, инфекционное заболевание — ХБП — Инсульт — Субарахноидальное кровоизлияние — ТЭЛА, легочная гипертензия — Инфильтративные заболевания — Химиотерапевтические препараты — Критические состояния — Тяжелая физическая нагрузка

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек.

Заболевания и состояния, затрудняющие ЭКГ диагностику ИМпST

- Синдром ранней реполяризации желудочков сердца
- БЛНПГ
- Возбуждение желудочков сердца по дополнительному проводящему пути
- Гипертрофия ЛЖ
- Синдром Бругада
- Перикардит, миокардит
- ТЭЛА
- Субарахноидальное кровоизлияние
- Метаболические нарушения (например, гиперкалиемия)
- Кардиомиопатия
- Холецистит
- Сохраняющиеся изменения ЭКГ, свойственные молодому возрасту
- Неправильное наложение электродов
- ИМ в анамнезе с формированием патологических зубцов Q и/или сохраняющимся подъемом ST (например, хроническая аневризма ЛЖ)
- Ритм сердца, навязанный с помощью электростимуляции желудочков

Приложение Г3. В/в инсулинотерапия при ИМпST

Показания для инсулинотерапии у пациентов ИМпST и СД

- СД 1 типа
- Глюкоза плазмы при поступлении и последующих определениях стойко выше 10 ммоль/л
- Диабетический кетоацидоз
- Гиперосмолярное гипергликемическое состояние
- Известное лечение высокими дозами стероидов
- Парентеральное питание
- Тяжелое/критическое состояние
- Кардиогенный шок, выраженная застойная СН, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма
- Любая степень нарушения сознания

Алгоритм для непрерывной в/в инфузии инсулинов

- Непрерывная в/в инфузия инсулинов проводится через отдельный инфузомат с применением раствора инсулинов и аналогов быстрого действия с концентрацией 1 ед/1 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. В отсутствие инфузомата допускается в/в капельное введение.
- Рекомендуется определять уровень глюкозы плазмы 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч; затем 1 раз в 2 ч в течение 4 ч; в дальнейшем — 1 раз в 4 ч. У пациентов в критическом состоянии требуется определять глюкозу плазмы 1 раз в час даже при стабильном целевом уровне.
- Рекомендуемая средняя начальная скорость непрерывной в/в инфузии инсулинов у пациентов уже имеющих уровень глюкозы плазмы в целевом диапазоне — 0,5-1 ед/ч, для не находящихся в целевом диапазоне — 2-3 ед/ч (при наличии кетоацидоза — 0,1 ед/кг массы тела в час (но не >15 ед/ч). Более низкая начальная скорость (<0,5 ед/ч) используется при дефиците массы тела, почечной, печеночной или надпочечниковой недостаточности. Более высокая начальная скорость (>3 ед/ч) используется при сверхвысокой гипергликемии (>25 ммоль/л) и предполагаемой инсулинорезистентности (выраженном ожирении, признаках инфекции, хронической терапии стероидами).
- Одновременно с непрерывной в/в инфузией инсулинов желательно наладить инфузию 5-10% раствора глюкозы (требуется вводить 5 г глюкозы в час). Важно вводить инсулины и декстрозу** через разные инфузионные системы, так как требуется частая раздельная коррекция скорости инфузии каждого из двух растворов. При уровне глюкозы плазмы выше 14 ммоль/л глюкозу не вводят (до следующего определения ее уровня).
- При уровне глюкозы плазмы <3,3 ммоль/л требуется остановить инфузию инсулинов и ввести в/в 30-60 мл 40% раствора глюкозы, при необходимости повторять введение декстрозы** каждые 20 мин. После двукратного подтверждения уровня глюкозы плазмы выше 3,9 ммоль/л следует возобновить инфузию инсулинов с меньшей скоростью.
- При переходе на подкожное введение инсулинов его инфузию прекращают через 1-2 ч после первой подкожной инъекции инсулинов и аналогов быстрого действия, или через 2-3 ч после первой инъекции инсулинов и аналогов длительного действия.

Рекомендуемая скорость инфузии инсулинов в зависимости от уровня глюкозы плазмы

Глюкоза (ммоль/л)	<3,9	3,9-6,1	6,2-6,6	6,7-8,3	8,4-9,9	10-13,3	13,4-16,6	16,7-19,9	>20
Скорость введения инсулинов (ед/час)	Не вводить	0,2	0,5	1	1,5	2	3	4	6

У отдельных пациентов (ранее получавших >80 ЕД инсулинов в сут., получающих кортикостероиды, не достигающих целевой гликемии при использовании предлагаемого алгоритма) может потребоваться использование более интенсивных алгоритмов. У пациентов с повторным определением уровня глюкозы <3,9 ммоль/л (два раза подряд) требуется перейти на менее интенсивный алгоритм. Ознакомиться с этими алгоритмами можно в рекомендациях по ведению пациентов с СД.

Приложение Г4. Оценка риска неблагоприятных событий у пациентов с ИМпST после выписки (для принятия решения о ранней выписке по шкале Zwolle)

Фактор риска	**Число баллов**
Класс СН по Killip	
II	4
III	9
IV	9
Кровоток по инфаркт-связанной артерии (TIMI)	
0	2
1	2
2	1
Возраст	
Равен или старше 60 лет	2
Трехсосудистое поражение при КАГ	1
ИМ в прошлом (данный ИМпST повторный)	1
Продолжительность ишемии >4 ч	1
РЕЗУЛЬТАТ (сумма баллов)	
Ранняя выписка (в пределах 72 ч от поступления)	**Сумма баллов**
Возможна	⩽3
Не оправдана	⩾4

Примечание: * — шкала предназначена для пациентов с ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ. Первичная публикация от разработчиков шкалы [30]. Данные по валидации шкалы [295-298].

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография.

Приложение Г5. Классификация СН при ИМ по Killip

Классификация острой СН по Killip

Класс	Признаки	Госпитальная смертность [204]
I	Нет признаков сердечной недостаточности	2–3%
II	III тон, влажные хрипы в нижних отделах легких	5–12%
III	Отек легких, влажные хрипы выше углов лопаток	10–20%
IV	Кардиогенный шок	50–81%

Приложение Г6. Тромболитики и режимы их дозирования при ИМпST

Тромболитические средства и режимы их дозирования при ИМпST*	
Алтеплаза**	В/в 1 мг/кг МТ (но не >100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не >50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не >35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).
Проурокиназа рекомбинантная**	В/в: болюс 2000000 МЕ и последующая инфузия 6000000 МЕ в течение 30-60 мин.
Стафилокиназа рекомбинантная**	Однократное в/в введение болюсом в дозе 15 мг (предпочтительно для догоспитального введения) Первый болюс в/в 10 мг, повторный болюс 5 мг через 30 мин после первого. В/в болюс 10 мг, затем в/в инфузия 5 мг за 30 мин.
Стрептокиназа	В/в инфузионно 1500000 МЕ за 30-60 мин
Тенектеплаза	В/в болюсом за 5-10 сек: 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при МТ от 60 до <70 кг, 40 мг при МТ от 70 до <80 кг, 45 мг при МТ от 80 до <90 кг, 50 мг при МТ ⩾90 кг.

Примечания: * — представлены доступные и разрешенные к применению в РФ средства.

Все представленные в таблице тромболитики, кроме стрептокиназы, считаются фибринспецифичными.

Сокращение: МТ — масса тела.

Приложение Г7. Антитромботические средства при ИМпST

Препарат	Рекомендации по применению
Антиагреганты	
АСК**	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 250 мг (разжевать и проглотить), со 2-х сут. — по 75-100 мг 1 раз/сут.
Клопидогрел**	***Сопровождение пЧКВ:*** внутрь; первая доза #600 мг (как можно быстрее), затем 75 мг 1 раз/сут. (после стентирования у пациентов без высокого риска кровотечений на 2-7-е сут. возможно применение в дозе 150 мг 1 раз/сут.). ***Сопровождение ТЛТ:*** внутрь; первая доза 300 мг или 75 мг у пациентов старше 75 лет, со 2-х сут.по 75 мг 1 раз/сут. ***Сопровождение ЧКВ вскоре после ТЛТ:*** в первые 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела** принять 300 мг; после 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела** принять #600 мг, получившим нагрузочную дозу 300 мг в первые сутки принять еще 300 мг. ***Отсутствие реперфузионного лечения:*** внутрь; 75 мг 1 раз/сут.; перед ЧКВ в более поздние сроки заболевания — нагрузочная доза #600 мг.
Прасугрел	***Сопровождение пЧКВ:*** внутрь; первая доза 60 мг, далее 10 мг 1 раз/сут. У пациентов старше 75 лет и с массой тела <60 кг используется поддерживающая доза 5 мг 1 раз/сут.
Тикагрелор**	***Сопровождение пЧКВ:*** внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза/сут. (можно использовать у получивших нагрузочную дозу клопидогрела**).
Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (используются для сопровождения ЧКВ)	
F(ab`)2 фрагменты антител моноклональных FRaMon	В/в; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин за 10-30 мин до ЧКВ.
Эптифибатид	Болюс 180 мкг/кг в/в, затем в/в инфузия 1 мкг/кг/мин с повторным болюсом 180 мкг/кг через 10 мин после первого, длительность инфузии не <12 ч.
Антикоагулянты для парентерального введения	
НФГ (гепарин натрия)**	***Сопровождение ТЛТ и другие показания к использованию лечебных доз антикоагулянтов:*** в/в; болюсом 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) сразу вслед за этим постоянная инфузия 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч), в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ до 50-70 секунд или в 1,5-2 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц); при сочетании с ТЛТ АЧТВ следует определить через 3, 6, 12 и 24 ч после начала инфузии НФГ**, длительность инфузии 24-48 ч. ***Сопровождение ЧКВ:*** в/в болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать АВС крови 250-350 сек; в сочетании с блокаторами ГПР IIb/IIIa первый болюс 50-60 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать АВС 200-250 сек. Первое определение АВС через 2-5 мин после болюса НФГ, затем каждые 20-30 мин на протяжении всей процедуры ЧКВ. При необходимости дополнительные болюсные введения НФГ 20 МЕ/кг. Применение НФГ** прекращается после успешного окончания процедуры. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 4-6 ч при значениях АВС ⩽150 с или раньше, если используется доступ через лучевую артерию. ***Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА:*** п/к живота 5000 ЕД 2-3 раз/сут., если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов (контроля АЧТВ не требуется).
Бивалирудин	***Сопровождение пЧКВ:*** в/в болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч во время процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч, а затем в дозе 0,25 мг/кг/ч вплоть до 12 ч); при сниженном КлКр скорость инфузии следует уменьшить в соответствии с инструкцией к препарату. У пациентов с КлКр 30-59 мл/мин размер болюса остается прежним, а скорость инфузии следует уменьшить до 1,4 мг/кг/ч; у пациентов с КлКр <30 мл/мин или находящихся на диализе бивалирудин противопоказан.
Эноксапарин натрия**	***Сопровождение ТЛТ*** (у мужчин с уровнем креатинина в крови <2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) и женщин с уровнем креатинина в крови <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л)): в/в болюс 30 мг; через 15 мин п/к живота в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут. до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше (первые 2 дозы для п/к введения не должны превышать 100 мг). У лиц ⩾75 лет первоначальная в/в доза препарата не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При сниженной функции почек (КлКр <30 мл/мин) препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг 1 раз сут. вне зависимости от возраста. ***Сопровождение пЧКВ:*** в/в болюсом 0,5 мг/кг, при процедуре длительностью >2 ч дополнительный болюс 0,25 мг/кг. ***ЧКВ на фоне начатого введения лечебных доз эноксапарина натрия**:*** если после п/к инъекции препарата прошло не >8 ч, дополнительного введения антикоагулянтов не требуется (если была сделана только одна п/к инъекция эноксапарина натрия** — перед процедурой ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг), после 12 ч от последней инъекции вовремя ЧКВ можно использовать любой антикоагулянт (в том числе эноксапарин натрия** в/в болюсом в дозе 0,5-0,75 мг/кг). Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина натрия** и через 4 ч после в/в введения препарата. ***Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА:*** п/к живота, 40 мг 1 раз/сут. (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).
Фондапаринукс натрия	***Сопровождение ТЛТ стрептокиназой или отсутствие реперфузионного лечения*** (у пациентов с уровнем креатинина в крови <3,0 мг/дл или 265 мкмоль/л): в/в болюсом 2,5 мг; со 2-х сут. п/к живота в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. Противопоказан при КлКр <20 мл/мин. ***Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА:*** п/к живота 2,5 мг 1 раз/сут. (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).

Сокращения: АВС — активированное время свертывания, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, в/в — внутривенно, ГПР — рецепторы гликопротеина, КлКр — клиренс креатинина, НФГ — нефракционированный гепарин, п/к — подкожно, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение Г8. Медикаментозное лечение ИМпST

β-АБ при ИМпST

Препарат	Доза*
Лечение с 1-х суток заболевания	
Метопролол	В/в медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; через 15 мин после в/в введения внутрь до 50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2-3 раза/сут. при применении метопролола сукцината или 1 раз/сут. для пролонгированных лекарственных форм.
Пропранолол	В/в медленно под контролем АД и ЭКГ в дозе 0,1 мг/кг за 2-3 приема с интервалами как минимум 2-3 мин; через 4 ч после в/в введения внутрь, обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут. за 4 приема.
Эсмолол	В/в инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20-30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других β-АБ внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы β-АБ, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД.
Лечение с более отдаленных сроков заболевания [§ ††]	
Карведилол[†]	Внутрь; начальная доза 3,125-6,25 мг 2 раза/сут., при хорошей переносимости увеличение дозы с интервалом 3-10 сут. до 25 мг 2 раза/сут.
Метопролол	Внутрь; начальная доза 12,5-25 мг 2-3 раза/сут., обычная поддерживающая доза до 200 мг за 2-3 приема (та же доза однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм).
Бисопролол	Внутрь; начальная доза 1,125-2,5 мг 1 раза/сут., при хорошей переносимости увеличение дозы с интервалом 3-10 сут. до 5-10 мг 1 раза/сут.

Примечания: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение β-АБ, начатое в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго; * — указаны ориентировочные дозы, которые могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного пациента; [§] — могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью; [†] — свидетельство положительного влияния на выживаемость получено у пациентов с существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ⩽40%); [††] — положительное влияние на выживаемость пациентов с хронической СН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз/сут., карведилола в целевой дозе 25 мг 2 раза/сут. и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз/сут.

Сокращения: АД — артериальное давление, в/в — внутривенно, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокатор.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ИМпST

Препарат	Доза*
Каптоприл	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 10-12 ч 25 мг; целевая доза 50 мг 2-3 раза/сут.
Лизиноприл	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз/сут.
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при САД >100 мм рт.ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза/сут.; возможен более медленный режим титрования дозы — 7,5 мг 2 раза/сут. в 1-2-е сут., 15 мг 2 раза/сут. на 3-4-е сут., затем 30 мг 2 раза/сут.
Рамиприл**	Внутрь; начальная доза 1,25-2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза/сут.
Трандолаприл**	Внутрь; начальная доза 0,5-1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз/сут.
Эналаприл**	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза/сут.
Блокаторы рецептора ангиотензина II	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза/сут.
Антагонисты альдостерона	
Эплеренон#	Внутрь при уровне креатинина в крови у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин и уровне калия в крови <5 ммоль/л; первая доза 25 мг 1 раз/сут. при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон, дилтиазем или верапамил, в ближайшие 4 нед. увеличение дозы до 50 мг 1 раз/сут.
Спиронолактон**	Внутрь при уровне креатинина в крови <220 мкмоль/л и уровне калия к крови <5 ммоль/л; доза — 25 мг 1 раз в день. Перерыв в приеме при уровне калия в крови >5,5 ммоль/л, отмена при уровне калия в крови >6 ммоль/л.

Примечания: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение иАПФ следует начать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности, САД станет не <100 мм рт.ст.) и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго; * — особенности подбора дозы у конкретного пациента зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удается, следует использовать максимально переносимую дозу.

Сокращения: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление.

Приложение Г9. Дозы антитромботических средств при нарушенной функции почек

Препарат		рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2 или КлКр 30-59 мл/мин	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м^2 или КлКр 15-29 мл/мин	рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 или КлКр <15 мл/мин
Антитромбоцитарные препараты				
АСК	Неотложная помощь	Дозировка не меняется [1]		
	Плановое назначение	Согласно инструкции, АСК противопоказана при тяжелом нарушении функции почек без уточнения уровня КлКр/рСКФ [2]. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения.		
Клопидогрел[1]	Неотложная помощь	Обычная доза [1, 2]	Обычная доза [1, 2]	Нет данных [1]. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения с учетом данных инструкции[2].
	Плановое назначение	Обычная доза [1, 2]	Обычная доза [1, 2]	
Прасугрел		Обычная доза [1, 2]	Обычная доза [1, 2]	Опыт применения прасугрела у пациентов с ПН ограничен. Для пациентов с ПН, включая пациентов *с терминальной ПН*, коррекции дозы не требуется [2]. Тем не менее, Рекомендации ЕОК 2017 использовать не рекомендуют [1].
Тикагрелор[3]		Обычная доза [1, 2]	Обычная доза [1, 2]	Отсутствует информация о применении препарата у пациентов на гемодиализе, поэтому его применение у этих пациентов не показано. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с ПН [2]. Тем не менее, Рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют [1].
PF(ab`)2 фрагменты антител моноклональных FRaMon		В инструкции к препарату нет ограничений со стороны функции почек [2]. Рекомендуется учитывать общий риск геморрагических осложнений.		
Эптифибатид[1]		КлКр ⩾50 мл/мин: обычная доза. КлКр ⩾30, но <50 мл/мин: доза для инфузии снижена до 1,0 мкг/кг/мин [2].	Данных нет [2]. Клинические рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют [1].	
Антикоагулянты				
НФГ		Доза подбирается под контролем АЧТВ независимо от фильтрационной функции почек		
Эноксапарин натрия		Обычная доза [1, 2]	Согласно инструкции, при тяжелой ПН (без указания количественного уровня): *у пациентов <75 лет:* увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч; *у пациентов ⩾75 лет и старше:* увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч, при этом доза на каждое введение — 1 мг/кг [2].	Не рекомендуется (нет данных) [1, 2].
Фондапаринукс натрия[1]		Не рекомендован у пациентов с КлКр <20 мл/мин. Коррекция дозы не требуется у пациентов с КлКр ⩾20 мл/мин.		
Бивалирудин		Доза не меняется, за исключением пациентов, которым предстоит ЧТКВ: скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. (первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется). Во время проведения ЧТКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например АВС. Значение АВС необходимо проверять через 5 мин после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет <225 с, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 мин после введения повторной дозы [2].	Противопоказан [1, 2].	

Ривароксабан[1] в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.	Доза без изменений, но применять с осторожностью при одновременном назначении препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови [2].	Доза без изменений, но применять с осторожностью [2].	Противопоказан (данных нет) [2].

Примечания: [1] — для данных препаратов, согласно инструкции, оценка функции почек с целью безопасности их назначения, должна производиться с использованием КлКр; [2] — после повторных приемов клопидогрела в дозировке 75 мг/сут. у пациентов с тяжелым поражением почек (КлКр — от 5 до 15 мл/мин) ингибирование аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозировке 75 мг/сут. [2]; [3] — в качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией [2].

Сокращения: АВС — активированное время свертывания, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КлКр — клиренс креатинина, ПН — почечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЧТКВ — чрескожное транслюминальное коронарное вмешательство.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4083

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М.*

Члены Рабочей группы: Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гупало Е. М., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затейщиков Д. А., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Мацкеплишвили С. Т., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Недошивин А. О., Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Самко А. Н., Саидова М. А., Сафиуллина А. А., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко А. С., Чесникова А. И., Фомин И. В., Шевченко А. О., Шапошник И. И., Шария М. А., Шляхто Е. В., Явелов И. С., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, фракция выброса левого желудочка, диагностика, медикаментозная терапия, немедикаментозная терапия, сочетанная патология, декомпенсация, госпитализация критерии качества, рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tuskach@mail.ru

Для цитирования: Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083

2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: National Society of Myocardial Diseases and Heart Failure, Society of Heart Failure Specialists

Endorsed by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Working Group: Tereshchenko S. N., Galyavich A. S., Uskach T. M.*

Members of the Working Group: Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Gautier S. V., Gupalo E. M., Dovzhenko T. V., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Zhirov I. V., Zateishchikov D. A., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Koroteev A. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Mareev Yu. V., Matskeplishvili S. T., Nasonova S. N., Narusov O. Yu., Nedoshivin A. O., Ovchinnikov A. G., Orlova Ya. A., Perepech N. B., Samko A. N., Saidova M. A., Safiullina A. A., Sitnikova M. Yu., Skvortsov A. A., Skibitskiy V. V., Stukalova O. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko A. S., Chesnikova A. I., Fomin I. V., Shevchenko A. O., Shaposhnik I. I., Shariya M. A., Shlyakhto E. V., Yavelov I. S., Yakushin S. S.

Working Group members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Key words: chronic heart failure, natriuretic peptides, left ventricular ejection fraction, diagnostics, medical therapy, non-drug therapy, comorbidity, decompensation, hospitalization, quality criteria, guidelines.

*Corresponding author: tuskach@mail.ru

For citation: 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений....314
Термины и определения....315
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)....315
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....315
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....315
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....317
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем....317
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....317
1.6. Клиническая картина ХСН....318
1.6.1. СНсФВ....318
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....319
2.1. Жалобы и анамнез....319
2.2. Физикальное обследование....320
2.3. Лабораторные диагностические исследования....320
2.4. Инструментальные диагностические исследования....320
2.4.1. Электрокардиография....320
2.4.2. Эхокардиография....320
2.4.2.1. Оценка систолической функции ЛЖ....321
2.4.2.2. Оценка диастолической функции ЛЖ....321
2.4.3. Прицельная рентгенография органов грудной клетки....321
2.4.4. Коронарография....322
2.4.5. Радионуклидная диагностика....322
2.4.6. Чреспищеводная ЭхоКГ....322
2.4.7. ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой....322
2.4.8. Компьютерно-томографическая коронарография....322
2.4.9. МРТ сердца и магистральных сосудов....323
2.5. Иные диагностические исследования....324
2.5.1. Нагрузочные тесты....324
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения....324
3.1. Консервативное лечение....324
3.1.1. Основные задачи лечения пациентов с ХСН....324
3.1.2. Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ....324
3.1.2.1. иАПФ....324
3.1.2.2. АРА в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил**)....324
3.1.2.3. β-АБ....325
3.1.2.4. Антагонисты альдостерона....325
3.1.2.5. Прочие гипогликемические препараты (именуемые в научной литературе как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа)....326
3.1.2.6. Диуретики....326
3.1.2.7. АРА....327
3.1.2.8. Ингибиторы I_f-каналов....327
3.1.2.9. Сердечные гликозиды....327
3.1.2.10. Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты....328
3.1.2.11. Периферические вазодилататоры....328
3.1.3. Терапия, не рекомендованная (не доказан положительный эффект) пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ....328
3.1.3.1. Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы....328
3.1.3.2. Оральные антикоагулянты....328
3.1.3.3. Ингибиторы секреции ренина (прямые ингибиторы ренина)....328
3.1.3.4. Обезболивание при ХСН....328
3.1.4. Терапия, применение которой может быть опасно, и не рекомендовано для пациентов с ХСН II-IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ....329
3.1.5. Особенности лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма сердца....329
3.1.6. Особенности лечения пациентов с ХСН и ФП....330
3.1.6.1. Общие положения для пациентов с ХСН и ФП....330
3.1.6.2. Профилактика ФП у пациентов с ХСН....330
3.1.6.3. Рекомендации по начальному лечению пациентов с ХСН и ФП с высокой ЧСЖ в острой или хронической ситуации....330
3.1.6.4. Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП, симптомной ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии острой декомпенсации....331
3.1.7. Лечение пациентов с ХСН и сочетанной патологией....331
3.1.8. Лечение пациентов с ХСН в особых группах....334

3.1.9. Лечение пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ ... 335
3.2. Хирургическое лечение ... 335
3.2.1. Реваскуляризация у пациентов с ХСН ... 335
3.3. Иное лечение ... 336
3.3.1. СРТ ... 336
3.3.2. Показания для имплантации ИКД*** ... 337
3.3.2.1. Вторичная профилактика ВСС ... 337
3.3.2.2. Первичная профилактика ВСС ... 337
3.3.3. Другие имплантированные устройства для лечения ХСН ... 337
3.3.3.1. Метод модуляции сердечной сократимости ... 337
3.3.3.2. Метод имплантации систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца ... 337
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации пациентов с ХСН ... 338
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики. 338
6. Организация оказания медицинской помощи ... 339
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ... 340
7.1. Факторы, влияющие на исход заболевания или состояния ... 340
7.2. Острая декомпенсация СН ... 340
7.2.1. Клинические проявления, классификация и патогенез ОСН ... 341
7.2.2. Диагностика ОДСН ... 341
7.2.3. Биомаркеры для оценки прогноза или дополнительной стратификации риска пациентов ОДСН ... 343
7.3. Лечение ОДСН ... 343
7.3.1. Цели лечения ОСН в стационаре ... 343
7.3.2. Подходы к первоначальному ведению ОДСН ... 343
7.3.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с ОДСН ... 347
7.3.4. Профилактика тромбоэмболических осложнений ... 349
7.3.5. Немедикаментозные методы лечения пациентов с ОДСН ... 349
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций ... 363
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ... 363
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата ... 365
Приложение А3-1. Практические аспекты применения иАПФ у пациентов ХСНнФВ ... 365
Приложение А3-2. Практические аспекты применения β-АБ у пациентов ХСНнФВ ... 366
Приложение А3-3. Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН-ХнФВ ... 367
Приложение А3-4. Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ ... 368
Приложение А3-5. Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ ... 369
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ... 370
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ХСНнФВ ... 370
Приложение Б2. Алгоритм оценки тяжести ДД и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в левом предсердии) ... 371
Приложение В. Информация для пациента ... 371
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ... 374
Приложение Г1. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) ... 374
Приложение Г2. Тест с шестиминутной ходьбой ... 374

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса
в/в — внутривенный
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДД — диастолическая дисфункция
ЕОК — Европейское общество кардиологов
ЖА — желудочковая аритмия
ЖЭС — желудочковая экстрасистолия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор***
ИМ — инфаркт миокарда
КТИ — кардиоторакальный индекс
КШ — коронарное шунтирование
ЛЖ — левый желудочек
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия
ОСН — острая сердечная недостаточность
ПЖ — правый желудочек
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированные клинические исследования
РКО — Российское кардиологическое общество
РФ — Российская Федерация
САД — систолическое артериальное давление
САС — симпатоадреналовая система
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСЖ — частота сокращений желудочков
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЦОГ — циклооксигеназа
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
β-АБ — бета-адреноблокаторы
BiPAP — двухуровневая вентиляция под положительным давлением
BNP — мозговой натрийуретический пептид
HbA_{1C} — гликированный гемоглобин
NT-проBNP — N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа)
NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
CPAP — дыхание под постоянным положительным давлением

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

Острая СН (ОСН) — это опасное для жизни состояние, характеризующееся быстрым началом или резким ухудшением симптомов/признаков СН вплоть до развития отека легких или кардиогенного шока, требующее проведения неотложных лечебных мероприятий и, как правило, быстрой госпитализации пациента.

Хроническая СН (ХСН) — типичным является эпизодическое, чаще постепенное усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития "*декомпенсации*".

Острая декомпенсация СН (ОДСН) — состояние, для которого характерно выраженное обострение симптомов/признаков ХСН.

Систолическая СН — СН, характеризующаяся выраженным снижением сократительной способности левого желудочка (ЛЖ).

Диастолическая СН — СН, в основе которой лежит нарушение функции расслабления ЛЖ.

ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) **ЛЖ** (ХСНсФВ) — сократимость сердца пациентов с СН практически не нарушена, ФВ ЛЖ ⩾50%.

ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) — СН, характеризующаяся выраженным снижением сократительной способности ЛЖ, ФВ ЛЖ составляет <40%.

ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — характерно умеренное снижение сократительной способности ЛЖ, ФВ ЛЖ=40-49% (Рекомендации Европейского общества кардиологов 2016г).

Термин **"хроническая недостаточность кровообращения"** (ХНК) был введен А.Л. Мясниковым, и является по сути синонимом термина "хроническая сердечная недостаточность", но был в употреблении только в нашей стране. На сегодняшний день не рекомендован для подмены термина ХСН.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СН — это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существует большое количество причин развития ХСН (табл. 1).

В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 2].

Их комбинация встречается у половины пациентов [3].

К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%) [3, 4].

Примерно половина пациентов с СН имеют сохраненную ФВ (СНсФВ), и её распространённость по отношению к другой форме СН — с низкой фракцией выброса (СНнФВ), — продолжает увеличиваться с частотой 1% в год. Характеристики группы пациентов с ХСНпФВ от 40 до 49% находятся в промежуточном положении между ХСНнФВ, и ХСНсФВ, что требует проведения дополнительных исследований для завершения полной картины популяции пациентов с ХСН [5].

ИБС является причиной систолической ХСН в двух третях случаев, часто сочетаясь с сахарным диабетом (СД) и АГ. Из других причин систолической СН необходимо отметить вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, химиотерапию, лучевую терапию левой половины грудной клетки, "идиопатическую" дилатационную кардиомиопатию [3, 4].

Эпидемиология и этиология ХСН отличаются от систолической ХСН. Пациенты с ХСНсФВ старше, среди них больше женщин и лиц с ожирением [6-8].

К более редким причинам ХСНсФВ относятся гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания, метастатические поражения миокарда и другие.

У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ изменения, происходящие в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе после миокардиального повреждения (например, инфаркта миокарда (ИМ) или миокардита), приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменению геометрии (ЛЖ становится более сферичным) и нару-

Таблица 1

Причины ХСН

Поражение миокарда		Заболевания и формы
1.	ИБС	Все
2.	АГ	Все
3.	Кардиомиопатии	Семейные: гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ Приобретенные: Миокардиты, воспалительная кардиомиопатия: Инфекционные: вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитические. Иммунные: столбнячный токсин, вакцины, лекарственные препараты, сывороточная болезнь, гигантоклеточный миокардит, аутоиммунные заболевания, саркоидоз,эозинофильный миокардит Токсические: химиотерапия, кокаин, алкоголь, тяжелые металлы (медь, железо, свинец) Эндокринные/нарушение питания: феохромоцитома, дефицит витаминов (например, тиамина), дефицит селена, карнитина, гипофосфатемия, гипокалиемия, сахарный диабет, гипотиреоз гипертиреоз Перипартальная Инфильтративная: амилоидоз, гемохроматоз, гликогенозы, злокачественные заболевания
Клапанные пороки сердца		Митральный, аортальный, трикуспидальный, пульмональный
Болезни перикарда		Выпотной и констриктивный перикардит, гидроперикард
Болезни эндокарда		Гиперэозинофильный синдром Эндомиокардиальный фиброз Эндокардиальный фиброэластоз
Врожденные пороки сердца		Врожденные пороки сердца
Аритмии		Тахиаритмии (предсердные, желудочковые) Брадиаритмии
Нарушения проводимости		Атриовентрикулярная блокада
Высокая нагрузка на миокард		Тиреотоксикоз, анемия, сепсис, болезнь Педжета, артериовенозная фистула
Перегрузка объемом		Почечная недостаточность, ятрогенная

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

шению контрактильности. С течением времени эти изменения прогрессируют, хотя вначале заболевания симптомы СН могут быть не выражены. Предполагается, что в этом процессе принимают участие два патофизиологических механизма. Во-первых, это новые события, приводящие к гибели кардиомиоцитов (например, повторный ИМ). Однако дальнейшее ремоделирование сердца может происходить и в отсутствии явных повторных повреждений миокарда.

Во-вторых, системный ответ на снижение систолической функции ЛЖ. У пациентов происходит повышение активности прессорных систем: симпатоадреналовой системы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы эндотелина, вазопрессина и цитокинов. Ключевое значение имеет активация РААС и симпатической нервной системы. Эти нейрогуморальные факторы не только вызывают периферическую вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, а, следовательно, увеличение гемодинамической нагрузки на ЛЖ, но и оказывают прямое токсическое действие на миокард, стимулируя фиброз и апоптоз, что приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его функции. Кроме миокардиального повреждения активация нейрогуморальных систем оказывает неблагоприятное влияние и на другие органы — кровеносные сосуды, почки, мышцы, костный мозг, легкие и печень, формируя патофизиологический “порочный” круг и приводя ко многим клиническим проявлениям ХСН, в том числе электрической нестабильности миокарда. Клинически все эти изменения связаны с развитием и прогрессированием симптомов ХСН и приводят к ухудшению качества жизни, снижению физической активности пациентов, декомпенсации СН требующей госпитализации, и к смерти как в результате “насосной” недостаточности сердца, так и появления опасных для жизни желудочковых аритмий (ЖА). Необходимо подчеркнуть, что тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с ФВ ЛЖ. Именно воздействие на эти два ключевых процесса (повреждение миокарда и активацию нейрогуморальных систем) лежит в основе лечения ХСН. Сердечный резерв таких пациентов также зависит от сокращения предсердий, синхронности работы ЛЖ и взаимодействия правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ. Развитие фибрилляции предсердий (ФП), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) может привести к острой декомпенсации ХСН [9-12].

Патофизиология ХСНсФВ, как уже говорилось, изучена значительно хуже, что обусловлено как гете-

Таблица 2

Характеристики ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ

Тип ХСН	ХСНнФВ	ХСНпФВ	ХСНсФВ
Критерий 1	Симптомы+признаки*	Симптомы+признаки*	Симптомы+признаки*
Критерий 2	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ =40-49%	ФВ ЛЖ ⩾50%
Критерий 3		1. Повышение уровня натрийуретических пептидов[a] 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов[a] 2. Наличие, по крайней мере, одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция

Примечания: * — симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; [a] — уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) >35 пг/мл или N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NTproBNP) >125 пг/мл.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, УЛП — увеличение левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

рогенностью этого состояния, так и сложностью его диагностики [12-16].

Как правило, в основе такой СН лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, т.е. его неспособность к адекватному наполнению без повышения среднего легочного венозного давления. Диастолическая функция ЛЖ зависит как от расслабления миокарда, так и от его механических свойств. Расслабление миокарда ЛЖ является активным процессом, зависящим от функционирования саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Нарушение активной релаксации является одним из самых ранних проявлений дисфункции миокарда при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18].

Механические свойства миокарда, которые характеризуются эластичностью, податливостью и жесткостью влияют на наполнение ЛЖ в фазы диастазиса и систолы предсердий. Гипертрофия, фиброз или инфильтрация миокарда увеличивают его жесткость, что приводит к резкому нарастанию давления наполнения ЛЖ. Кроме того, податливость ЛЖ зависит и от уровня преднагрузки. Податливость ЛЖ уменьшается при его дилатации. В зависимости от выраженности диастолических нарушений выделяют три типа наполнения ЛЖ — замедленное расслабление, псевдонормализация и рестрикция. Выраженность клинических проявлений диастолической ХСН и прогноз пациентов в первую очередь определяется тяжестью диастолической дисфункции (ДД) [19-22].

До 1990-х годов 60-70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [23-25].

Прогноз пациентов ХСНсФВ зависит от причины заболевания и выраженности ДД, но, как правило, благоприятнее прогноза пациентов с ХСНнФВ [21, 22, 26-29].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составила 7%, в том числе клинически выраженная — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [30-32].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I50.0 — Застойная сердечная недостаточность
I50.1 — Левожелудочковая недостаточность
I50.9 — Сердечная недостаточность неуточненная

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По ФВ ЛЖ (табл. 2)**:**

- ХСНнФВ (<40%) (СНнФВ)
- ХСНпФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)
- ХСНс ФВ (50% и более) (СНсФВ)

По стадиям ХСН:

- I стадия. Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция ЛЖ;
- IIA стадия. Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов;

• IIБ стадия. Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов;

• III стадия. Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

По функциональному классу:

• I ФК. Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

• II ФК. Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

• III ФК. Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

• IV ФК. Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

1.6. Клиническая картина ХСН

Клиническая картина при СН включает типичные симптомы (одышка, ортопное, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки лодыжек) и признаки (повышенное давление в яремной вене, гепатоюгулярный рефлюкс, “ритм галопа”, смещение верхушечного толчка влево), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца [33-37]. Тем не менее, диагностика СН, особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные трудности, в связи с тем, как эти симптомы и признаки неспецифичны и могут быть вызваны помимо СН целым рядом причин.

Согласно результатам метаанализа Mant J, et al., одышка является единственным симптомом с высокой чувствительностью (89%), но она имеет плохую специфичность (51%). Клинические признаки с относительно высокой специфичностью это ортопноэ (89%), периферические отеки (72%), повышенное яремно-венозное давление (70%), кардиомегалия (85%), сердечные шумы (99%) и гепатомегалия (97%), однако чувствительность этих признаков низкая и варьирует от 11% (сердечные шумы) до 53% (отеки) [34].

Самыми частыми поводами пациентов с СН для обращения к врачу являются жалобы на одышку и периферические отеки [33, 34]. Одышка — самый распространенный симптом СН, но при этом наблюдается и при многих других заболеваниях [34]. Ее особенно трудно интерпретировать и дифференцировать в пожилом возрасте, у пациентов с ожирением и болезнями легких [35, 38].

Причиной одышки при ХСН является застойное полнокровие в легких, что приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах. Одышка на начальных стадиях СН связана с физической нагрузкой (выраженность одышки нарастает при физической нагрузке). По мере прогрессирования переносимость физических нагрузок ухудшается: одышка возникает при меньшем уровне физической нагрузки, появляется повышенная утомляемость, снижается толерантность к физической нагрузке, в дальнейшем развивается ортопное.

Отеки могут быть как сердечные, так и несердечные (патология почек, хроническая венозная недостаточность, острый венозный тромбоз, лимфостаз и другие причины) [39]. Первая задача при обращении пациента с отеками — подтвердить или исключить их сердечное происхождение. Решить эту задачу помогают: клинические особенности отеков при СН, выявление системной венозной гипертензии и наличие признаков органического заболевания сердца. При СН отеки локализуются в наиболее низко расположенной части тела (нижние конечности, при нарастании СН — отеки мошонки, живота, поясницы) и симметричны.

Признаками венозной гипертензии являются повышение центрального венозного давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс, отеки, гепатомегалия. Набухание и пульсация шейных вен — это характерный и наиболее специфический признак повышения центрального венозного давления. Однако расширение шейных вен возможно и при несердечных причинах — опухоли, рубцы, тромбоз вены, заболевания органов дыхания и другие. Гепатомегалия является классическим признаком недостаточности ПЖ (застойное увеличение печени) [34]. Поэтому у всех пациентов необходимо проведение пальпации печени. При венозном полнокровии вследствие недостаточности ПЖ имеется выраженное набухание яремных вен во время пальпации печени. Также у пациента с ХСН могут быть менее типичные симптомы и менее специфические признаки, которые представлены в таблице 3.

1.6.1. СНсФВ

Примерно половина пациентов с СН имеют сохраненную ФВ, и её распространённость по отношению к другой форме СН — с низкой ФВ (СНнФВ), — продолжает увеличиваться с частотой 1% в год [40, 41].

Таблица 3

Характерные клинические признаки и симптомы ХСН

Симптомы
Типичные
Одышка
Ортопноэ
Пароксизмальная ночная одышка
Снижение толерантности к нагрузкам
Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки
Увеличение в объеме лодыжек
Менее типичные
Ночной кашель
Прибавка в весе >2 кг в неделю
Потеря веса
Депрессия
Сердцебиение
Клинические признаки
Наиболее специфичные
Повышение центрального венозного давления в яремных венах
Гепатоюгулярный рефлюкс
Третий тон (ритм галопа)
Смещение верхушечного толчка влево
Менее специфичные
Периферические отеки
Влажные хрипы в легких
Шумы в сердце
Тахикардия
Нерегулярный пульс
Тахипноэ (ЧДД более 16 в минуту)
Гепатомегалия
Асцит
Кахексия

Сокращение: ЧДД — частота дыхательных движений.

СНсФВ — это не менее тяжелое заболевание, чем систолическая недостаточность: так, согласно обсервационным исследованиям, пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 мес. после выписки из стационара [41, 42].

Для нашей страны СНсФВ имеет ещё большую медико-социальную значимость, чем в странах западного мира: согласно последнему регистру по обращаемости в поликлиники 78% пациентов имеют сохранную ФВ ЛЖ [43].

Несмотря на всю значимость СНсФВ, на сегодняшний день отсутствуют эффективные средства лечения этого заболевания. Ни один класс препаратов, способных улучшать прогноз при СНнФВ не доказал свою состоятельность при СНсФВ, что во многом объясняется принципиально иными механизмами развития этого заболевания по сравнению с СНнФВ. При СНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются нарушения расслабления и податливости ЛЖ, где ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция коронарного микроциркуляторного русла, наступающая в результате хронического воспаления [44-46].

Большинство пациентов с СНсФВ — это люди пожилого возраста, имеющие множество внесердечных сопутствующих заболеваний: ожирение, АГ, СД 2 типа, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), анемию [47-49].

Считается, что все эти сопутствующие заболевания вместе с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают в организме хронический низкоинтенсивный, вялотекущий провоспалительный статус, в результате чего провоспалительные цитокины запускают системную дисфункцию эндотелия, в том числе и в коронарном микроциркуляторном русле, что чревато развитием и прогрессированием ДД.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие следующих критериев:

1. характерные жалобы,
2. подтверждающие их наличие клинические признаки (в сомнительных случаях реакция на мочегонную терапию),
3. доказательства наличия систолической и/или ДД,
4. определение натрийуретических пептидов (для исключения диагноза ХСН).

2.1. Жалобы и анамнез

• При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на наличие жалоб на утомляемость, одышку, отеки ног и сердцебиение [33-36].

ЕОК IC (УУР А УДД 1)

Комментарии. *Данные жалобы должны быть основанием для предположения врача заподозрить наличие СН у пациента. Однако все ранее указанные “классические” жалобы могут быть обусловлены и экстракардиальной патологией.*

• При сборе анамнеза рекомендуется оценить наличие у пациента патологии сердца, приводящей к функциональным или структурным изменениям [33-36].

ЕОК IC (УУР А УДД 1)

Комментарии. *Длительный анамнез АГ, перенесенный ранее ИМ или воспалительное заболевание миокарда, значительно повышают вероятность наличия СН у пациента с вышеуказанными жалобами. Напротив, отсутствие указаний при сборе анамнеза об имеющихся заболеваниях сердца, минимизирует шанс наличия СН у пациента.*

2.2. Физикальное обследование

• Физикальное обследование пациента рекомендуется проводить с целью выявления симптомов и клинических признаков, обусловленных задержкой натрия и воды [33-37].

ЕОК IC (УУР А, УДД 1)

Наиболее распространенные симптомы и признаки, выявляемые при физикальном обследовании, представлены в таблице 3. Следует отметить, что вышеперечисленные симптомы и клинически признаки могут встречаться и при других заболеваниях/состояниях.

Для определения выраженности клинической симптоматики у пациентов с ХСН используется шкала оценки клинического состояния (Приложение Г1).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови [50-58].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Натрийуретические пептиды — биологические маркеры ХСН, показатели которых также используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень натрийуретических пептидов у нелеченых пациентов практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания, значения NT-proBNP и BNP ниже 125 пг/мл и 35 пг/мл, соответственно, свидетельствуют об отсутствии ХСН.*

• Всем пациентам для верификации диагноза ХСН рекомендуется проведение рутинных анализов: общий (клинический) анализ крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита), исследование уровня ферритина в крови и исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня натрия и калия в крови, исследование уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (расчетный показатель), исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови и уровня липопротеинов в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови и активности аланинаминотрансферазы в крови, общий (клинический) анализ мочи исследование уровня свободного трийодтиронина в крови, исследование уровня свободного тироксина сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона в крови [59-77].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электрокардиография

• Всем пациентам с ХСН рекомендуется выполнение 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой сердечного ритма, частоты сердечных сокращений (ЧСС), морфологии и продолжительности QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной (АВ) и желудочковой проводимости (БЛНПГ, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ)), рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда). Диагноз ХСН маловероятен при наличии абсолютно нормальной ЭКГ [78-80].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

2.4.2. Эхокардиография

• Эхокардиография (ЭхоКГ) рекомендуется:

• Всем пациентам с подозрением на СН рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца с целью подтверждения диагноза и установления фенотипа СН [81-84].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с уже установленным диагнозом СН для оценки состояния клапанного аппарата сердца, функции ПЖ и давления в лёгочной артерии рекомендуется ЭхоКГ с целью выявления лиц с клапанными нарушениями, подходящими для хирургической/инвазивной коррекции [85].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам при планировании и проведении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца [86].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ХСН рекомендуется повторное проведение ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца в следующих клинических ситуациях:

– при ухудшении симптомов СН или после серьёзного сердечно-сосудистого осложнения;

– пациентам с СН, находившимся на приёме препаратов с доказанной эффективностью в максимально переносимых дозах перед принятием решения о применении имплантируемых устройств;

– пациентам, у которых используют вмешательства с потенциальным кардиотоксическим действием [86, 87].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Прочие визуализирующие методы исследования показаны лишь в тех случаях, когда:*

• *неясен диагноз (например, при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ);*

• *имеется подозрение на редкое заболевание сердца или на внесердечную причину имеющихся у пациента симптомов и клинических признаков;*

• *требуется более детальная оценка причины СН (например, перфузионная сцинтиграфия или ангиография при подозрении на ИБС или биопсия миокарда при некоторых инфильтративных кардиомиопатиях).*

2.4.2.1. Оценка систолической функции ЛЖ

• У пациентов с ХСН рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона) с определением объёмов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях для расчета ФВ ЛЖ [88-91].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Пациентам, у которых решается вопрос о ресинхронизирующей терапии, имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или продолжении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием, а при ЭхоКГ были получены пограничные значения ФВ, рекомендовано применение более точных методов оценки сократимости ЛЖ (трехмерной ЭхоКГ, использование контрастных веществ при ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца) с целью более точной оценки сократимости ЛЖ [92-94].*

• Пациентам, у которых качество ЭхоКГ оказалось неудовлетворительным (визуализация <80% эндокарда ЛЖ) рекомендуется проведение ЭхоКГ с использованием контрастных веществ, что позволяет лучше рассмотреть эндокард и точнее оценить объёмы ЛЖ [95, 96].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• Пациентам с высоким риском развития СН, особенно при использовании вмешательств с потенциальным кардиотоксическим действием рекомендована оценка показателя деформации миокарда — продольного систолического сжатия ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) с целью выявления ранних (субклинических) изменений сократимости ЛЖ [97, 98].

ЕОК IC (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Показатель продольного систолического сжатия миокарда ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) отражает усреднённую степень систолического укорочения ЛЖ по длинной оси. GLS характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с ФВ [99-101].*

Методы вычисления ФВ по Тейнхользу или Хинонесу, а также вычисления фракции укорочения основаны на измерении линейных размеров и могут давать неточные результаты, прежде всего у пациентов с нарушением локальной сократимости ЛЖ, и в настоящее время не рекомендуются для клинического использования. К прочим показателям систолической функции ЛЖ относятся скорость систолического движения основания ЛЖ, измеренная с помощью тканевого допплеровского исследования, амплитуда смещения атриовентрикулярной плоскости, индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, однако их редко используют в клинической практике.

2.4.2.2. Оценка диастолической функции ЛЖ

Считается, что в основе большинства случаев СНсФВ лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, и ее тщательная оценка является залогом правильной диагностики этой формы СН. Ни один из ультразвуковых показателей не обладает настолько высокой точностью, чтобы на основании лишь его можно было судить о состоянии диастолической функции; всегда следует учитывать результаты всех исследований, включая данные допплеровского и двухмерного режимов (Приложение А2).

• Всем пациентам с подозрением на СН рекомендуется ЭхоКГ с оценкой диастолической функции с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений, оценки прогноза и выбора тактики лечения [102].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *При оценке состояния диастолической функции ЛЖ в первую очередь следует ориентироваться на соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A). Если соотношение E/A ⩽0,8, а скорость E ⩽50 см/сек, то давление наполнения ЛЖ нормальное и пациент имеет незначительную ДД (I степени, или замедленное расслабление). Если соотношение E/A >2, то давление наполнения ЛЖ значительно повышено, и пациент имеет тяжёлую ДД (III степени, или рестрикцию). Во всех остальных случаях ориентируются на 3 других критерия повышенного давления наполнения ЛЖ: 1) соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усреднённой скорости подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e′ >14); 3) индексированный объем левого предсердия (>34 мл/м^2); 4) максимальную скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с (отражающую степень повышения давления в лёгочной артерии). Если имеются, по меньшей мере, два критерия, то это означает, что у пациента умеренная ДД (II степени, или псевдонормализация). При не более чем одном критерии пациента следует отнести к ДД I степени. Следует помнить, что соотношение E/A ⩾2 может наблюдаться у здоровых молодых людей (однако показатель e′ у них будет в пределах нормы.*

2.4.3. Прицельная рентгенография органов грудной клетки

• Выполнение прицельной рентгенографии органов грудной клетки пациентам с СН рекомендуется для выявления альтернативных заболеваний легких, выявления нарушений легочной гемодинамики; выявления кардиомегалии [80, 103].

ЕОК IC (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки требуют сопоставления с клинической картиной и данными ЭКГ. У пациентов с впервые появившимися симптомами СН рентгенологическое исследование грудной клетки может применяться для выявления других причин симптомов СН (опухоли легких, интерстициальные болезни легких), выявления кардиомегалии (определение кардиоторакального индекса (КТИ) >50%); у пациентов с установленной СН — для выявления нарушений легочной гемодинамики (венозная, артериальная легочная гипертензия), выпота в синусах, отека легких.*

2.4.4. Коронарография

• Коронарография рекомендуется пациентам с СН и стенокардией напряжения, не поддающейся лекарственной терапии, наличием симптомных ЖА или после остановки сердца с целью установления диагноза ИБС и его тяжести [104].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• Коронарография рекомендуется пациентам с СН и наличием от промежуточной до высокой предтестовой вероятности ИБС и/или наличием ишемии миокарда по данным стресс-тестов у пациентов, которые считаются подходящими кандидатами для коронарной реваскуляризации для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда [105, 106].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

2.4.5. Радионуклидная диагностика

• Проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и рекомендуется пациентам с СН и ИБС для оценки ишемии и определения жизнеспособности миокарда [107, 108].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Выполнение сцинтиграфии миокарда с технеция ^{99m}Tc-пирофосфатом рекомендуется пациентам с СНсФВ для идентификации транстиретинового амилоидоза сердца [109-112].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

2.4.6. Чреспищеводная ЭхоКГ

• Пациентам с ХСН и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия [113-115].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для рутинной диагностики СН чреспищеводную ЭхоКГ не используют; обычно к ней прибегают у пациентов со сложными приобретёнными пороками сердца (особенно с патологией митрального и протезированных клапанов), при подозрении на расслоение аорты, инфекционный эндокардит и у некоторых категорий пациентов с врождёнными пороками сердца.*

2.4.7. ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой

• Пациентам с ХСНнФВ и ИБС рекомендуется ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой добутамином с целью диагностики жизнеспособного миокарда при решении вопроса о его реваскуляризации [116-118].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с ХСН с подозрением на тяжёлый аортальный стеноз, у которых из-за систолической дисфункции ЛЖ регистрируется низкий трансклапанный градиент давления, рекомендуется проведение ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой [119-122].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с симптомами ХСНсФВ и незначительной ДД ЛЖ или противоречивых результатах её оценки в покое рекомендуется проведение ЭхоКГ с физической нагрузкой для оценки изменения давления наполнения при нагрузке, что позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз СНсФВ [123, 124].

ЕОК IC (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *При проведении диастолического стресс-теста в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа, при этом, помимо оценки допплеровского соотношения E/e′ исходно и на высоте нагрузки необходимо рассчитать систолическое давление в лёгочной артерии (по максимальной скорости трикуспидальной регургитации [102].*

• Пациентам с подозрением на СНсФВ, у которых при ЭхоКГ в покое не были выявлены признаки, связанные с повышением давления наполнения ЛЖ в покое, рекомендовано проведение диастолического стресс-теста (разновидности ЭхоКГ с физической нагрузкой) с целью обнаружения повышения давления наполнения ЛЖ во время нагрузки [123-125].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Для оценки динамики давления наполнения при нагрузке используют соотношение E/e′ и скорость трикуспидальной недостаточности (показатели, достаточно точно отражающие динамику давления наполнения), и если соотношение E/e′ при нагрузке становится выше 13, а скорость трикуспидальной недостаточности — выше 2,8 м/с, то это соответствует повышению давления наполнения ЛЖ, соответственно, указывает на наличие у пациента СНсФВ [102].*

2.4.8. Компьютерно-томографическая коронарография

• Выполнение компьютерно-томографической коронарографии рекомендуется пациентам с СН с низкой или промежуточной вероятностью ИБС и неинформативностью неинвазивных методов выявления ИБС для выявления стенозирующего поражения коронарных артерий [126-129].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Компьютерно-томографическая коронарография наиболее информативный неинвазивный метод оценки проходимости коронарных артерий, отличается высоким пространственным разрешением*

и высокой скоростью исследования. Метод обладает высокой отрицательной прогностической значимостью, что позволяет исключать диагноз ИБС у пациентов с низким и/или промежуточным риском болезни [130-133].

2.4.9. МРТ сердца и магистральных сосудов

Метод МРТ сердца и магистральных сосудов включает в себя различные методики, которые позволяют при одном исследовании даже без введения контрастных препаратов получить детальную информацию о морфологии сердца, внутрисердечной гемодинамике, функции желудочков, скорости и объеме кровотока по крупным сосудам, структуре миокарда. Значительно расширяет возможность метода использование контрастных препаратов. Изображения, полученные сразу после введения контрастного препарата, позволяют оценить первое прохождение препарата через миокард и выявить дефекты перфузии, а также зоны микрососудистой обструкции. На постконтрастных изображениях выявляются участки некроза и/или фиброза, такие изображения позволяют выявить даже небольшие участки накопления контрастного препарата, что делает возможным изучение не только ЛЖ, но и ПЖ, а также изучение миокарда предсердий. Наличие и выраженность фиброзных изменений не только помогает в установлении правильного диагноза, но и определяет прогноз пациентов с некоторыми кардиомиопатиями.

Существуют абсолютные противопоказания к МРТ (МРТ-несовместимые кардиостимуляторы, ИКД, ресинхронизирующие устройства, металлические устройства на сосудах головного мозга, наличие металла в глазницах), а также ряд относительных противопоказаний (клаустрофобия, некоторые металлические импланты, гипертермия, невозможность сохранять неподвижность во время исследования). Следует помнить, что внутрисосудистые (в том числе интракоронарные) стенты, большая часть искусственных клапанов, некоторые виды искусственных водителей ритма не являются противопоказанием к выполнению МРТ. Гадолиний-содержащие контрастные препараты в большинстве случаев хорошо переносятся пациентами, однако применение их у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 противопоказано в связи с высоким риском развития специфического осложнения — нефрогенного системного фиброза. Последние исследования говорят о необходимости ограниченного применения контрастных препаратов с линейным строением молекулы (только как препаратов второй линии) в связи с информацией о возможности депонировании молекул гадолиния в веществе головного мозга.

Рекомендуется выполнять исследование и интерпретировать его результаты специалистами, имеющими опыт в визуализации сердца и оценке заболеваний миокарда [134-141].

• Выполнение МРТ сердца и магистральных сосудов рекомендуется пациентам, у которых неинформативна ЭхоКГ, для оценки анатомии и функции сердца, систолической и ДД, ФВ ЛЖ [142-157].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *МРТ сердца — золотой стандарт в оценке размеров и объема камер сердца, массы миокарда, сократительной функции. МРТ сердца — точный метод оценки правых отделов сердца, размеров и ФВ ПЖ. МРТ информативна в оценке морфологии и функции сердца у пациентов с кардиомиопатиями (особенно апикальной гипертрофической кардиомиопатии и губчатой кардиомиопатией), сложными врожденными пороками сердца. МРТ — единственная неинвазивная альтернатива ЭхоКГ.*

• Рекомендуется выполнение МРТ сердца с контрастированием пациентам с кардиомегалией и неустановленной причиной СН для дифференциального диагноза между ишемической и неишемической причинами заболевания [136, 158-162].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Рекомендуется выполнение МРТ сердца с контрастированием пациентам с ХСНсФВ и гипертрофией миокарда ЛЖ для выявления амилоидоза, других инфильтративных заболеваний сердца (болезнь Фабри, гемохроматоз) [163-169].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *МРТ сердца с контрастированием позволяет оценить структуру миокарда по распределению контрастного препарата на основе гадолиния в миокарде. Накопление контрастного препарата происходит в участках миокарда кардиомиоцитами, мембрана которых повреждена. Изображения, полученные сразу после введения контрастного препарата, позволяют оценить первое прохождение препарата через миокард и выявить дефекты перфузии, а также зоны микрососудистой обструкции. На отсроченных изображениях (сделанных через 10-20 мин после введения) выявляются участки некроза и/или фиброза. Такие изображения позволяют выявить даже небольшие участки накопления контрастного препарата (пространственное разрешение до 1 г), что делает возможным изучение не только ЛЖ, но и ПЖ, а также изучение миокарда предсердий. Причина нарушения целостности клеточных мембран определяется по локализации и пространственным характеристикам очагов накопления: трансмуральное и субэндокардиальное контрастирование в зонах, соответствующих бассейнам коронарных артерий, типично для ишемического повреждения, субэпикардиальное, интрамуральное, мелкоочаговое — для неишемического. Выполнение таких специальных программ как Т2-картирование и Т1-картирование (как с контрастным усилением, так и без него), позволяют получить информацию о диффузных изменениях мио-*

карда (накопление амилоида, гликогена, железа, диффузный фиброз), что невозможно сделать с помощью других неинвазивных методов визуализации. Наличие и выраженность фиброзных изменений не только помогает в установлении правильного диагноза, но и определяет прогноз пациентов с некоторыми кардиомиопатиями. Кроме того, контрастная МРТ позволяет не только выявить фиброзные изменения миокарда у пациентов с СН ишемической и неишемической этиологии, но и оценить их количественно: определить выраженностью рубцовых изменений, их гетерогенность. Оба показателя влияют на достижение клинической эффективности имплантируемого устройства. Кроме того, локализация рубца должна учитываться при имплантации электрода, так как установка электрода в зону рубца снижает возможный эффект сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Дальнейшее исследование клинической эффективности использования контрастной МРТ перед имплантацией ресинхронизирующих устройств, возможно, позволит рекомендовать МРТ сердца с контрастированием пациентам с ухудшением симптомов СН, несмотря на проводимое адекватное лечение, перед решением вопроса об имплантации ресинхронизирующего устройства [170-182].

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Нагрузочные тесты

• Проведение нагрузочных тестов рекомендуется для оценки функционального статуса и эффективности лечения. В рутинной клинической практике рекомендуется использовать тест с 6-мин ходьбой (Приложение Г2).

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Основные задачи лечения пациентов с ХСН

Основные задачи лечения пациентов с ХСН:

— устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.),

— улучшение качества жизни,

— снижение количества госпитализаций

— улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее, отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

3.1.2. Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)/валсартан+сакубитрил**, бета-адреноблокаторы (β-АБ) и антагонисты альдостерона рекомендуются в составе комбинированной терапии для лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II-IV) и сниженной ФВ ЛЖ <40% для снижения госпитализации из-за СН и смерти [183-187].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

3.1.2.1. иАПФ

• иАПФ рекомендуются всем пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [183, 188-190].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ и ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов СН [191, 192].

ЕОК IA (УРР А, УДД 2)

• иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов СН [192].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Для лечения ХСН применяются следующие иАПФ: каптоприл**, хинаприл, лизиноприл**, периндоприл**, рамиприл, спираприл, фозиноприл, эналаприл** и другие (табл. 4).

Практические аспекты применения иАПФ у пациентов ХСНнФВ изложены в Приложении А3-1.

3.1.2.2. АРА в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил**)

• Валсартан+сакубитрил** рекомендуется применять вместо иАПФ/АРА у пациентов с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) иАПФ/АРА, β-АБ и антагонистами альдостерона для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [184, 198].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• Инициация терапии валсартан+сакубитрил** вместо иАПФ/АРА рекомендуется у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего сниже-

Таблица 4

Рекомендованные препараты и дозы [190, 191, 193-197]

иАПФ	Начальная доза	Максимальная доза
Каптоприл**	По 6,25 мг 3 раза/сут.	По 50 мг 3 раза/сут.
Эналаприл**	По 2,5 мг 1-2 раза/сут.!	По 10-20 мг 2 раза/сут.
Лизиноприл**	2.5-5 мг однократно	20 мг однократно
Рамиприл	1,25 мг однократно	По 5 мг 2 раза/сут., либо 10 мг однократно
Периндоприл**	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Хинаприл	5 мг 1-2 раза/сут.	20 мг 2 раза/сут.
Спираприл	3 мг 1 раз/сут.	6 мг 1 раз/сут.
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза/сут.	10-40 мг/сут.

Примечание: ! — применение #эналаприла в начальной дозе 2,5 мг*2 раза не соответствует режиму дозирования, указанному в инструкции по применению лекарственного препарата, однако клиническая эффективность и безопасность данного режима были показаны в рандомизированном клиническом исследовании SOLVD с 12-летним периодом наблюдения пациентов, в связи с чем данный режим дозирования рекомендован к применению [183].

Сокращение: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 5

Препараты и дозировки

Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол**	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Карведилол**	3,125 мг 2 раза/сут.	25-50 мг 2 раза/сут.
Метопролол**, таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия	12,5-25 мг 1 раз/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Небиволол	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.

ния риска госпитализаций из-за СН и смерти [184, 198].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Рекомендуется стартовая доза при стабильной ХСН валсартан+сакубитрил**49/51 мг 2 раза/сут., целевая доза — 97/103 мг 2 раза/сут. У пациентов, не получавших ранее терапию иАПФ или АРА, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию валсартан+сакубитрил**следует в дозе 25,7/24,3 мг 2 раза/сут. с медленным повышением дозы [198].*

*При инициации терапии во время декомпенсации ХСН после стабилизации гемодинамики начальная доза валсартан+сакубитрил**24/26 мг 2 раза/сут. [184].*

*Перевод на валсартан+сакубитрил**осуществляется не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы иАПФ.*

3.1.2.3. β-АБ

• β-АБ дополнительно к иАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [199-201].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Терапия иАПФ и β-АБ должна начинаться как можно раньше у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. β-АБ так же обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти, и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине.*

• β-АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ и с наличием систолической дисфункции ЛЖ для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН [202].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β-АБ уже были назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуются продолжение терапии, при необходимости — в уменьшенной дозе для улучшения прогноза [200].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ, с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния [200, 203].*

Рекомендованные при ХСН β-АБ и их дозировки представлены в таблице 5.

Практические аспекты применения β-АБ у пациентов ХСНнФВ изложены в Приложении А3-2.

3.1.2.4. Антагонисты альдостерона

• Антагонисты альдостерона рекомендуются всем пациентам с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ ⩽40%, для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [204, 205].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Таблица 6

Дозы антагонистов альдостерона, рекомендованных в лечении пациентов ХСН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза	Максимальная доза
Спиронолактон**	25 мг однократно	25-50 мг однократно	200 мг/сут.
Эплеренон	25 мг однократно	50 мг однократно	50 мг/сут.

Таблица 7

Дозы диуретиков, наиболее часто используемых в лечении пациентов ХСН

Диуретик	Начальная доза		Обычная дневная доза	
Петлевые диуретики				
Фуросемид**	20-40 мг		40-240 мг	
Торасемид	5-10 мг		10-20 мг	
Тиазидные диуретики				
Гидрохлоротиазид**	12,5-25 мг		12,5-100 мг	
Калийсберегающие диуретики				
	+ иАПФ/АРА	- иАПФ/АРА	+ иАПФ/АРА	- иАПФ/АРА
Спиронолактон**	75 мг		100-300 мг	

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Комментарии. *При применении антагонистов альдостерона в комбинации с иАПФ/АРА и β-АБ наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии ⩾6,0 ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях [206].*

Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так амбулаторно, если не были назначены ранее, начальные и целевые дозы представлены в таблице 6.

Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-3.

3.1.2.5. Прочие гипогликемические препараты (именуемые в научной литературе как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа)

• Пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистами альдостерона рекомендован препарат #дапаглифлозин** для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [207].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Основным показанием для #дапаглифлозина** является инсулиннезависимый СД, однако результаты завершившегося исследования DAPA-HF [207] назначение #дапаглифлозина** у пациентов с ХСНнФВ и без СД сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Режим дозирования #дапаглифлозина** — см. таблицу 9.*

3.1.2.6. Диуретики

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [185, 208-215].

• Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН и повышения физической активности у пациентов с признаками задержки жидкости [208, 209].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

• Назначение диуретиков рекомендуется для снижения риска госпитализации из-за СН у пациентов с симптомами задержки жидкости [208, 209].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Диуретики вызывают быструю регрессию симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН.*

Оптимальной дозой диуретика считается та низшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела. У пациентов ХСН диуретики должны применяться в комбинации с β-АБ, иАПФ/АРА, антагонистами альдостерона (при отсутствии противопоказаний к данным группам препаратов).

Диуретики, рекомендуемые для лечения ХСН, представлены в таблице 7.

Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-4.

3.1.2.7. АРА

• Применение АРА рекомендуется пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ⩽40% только в случае непереносимости иАПФ (CHARM-Alternative, VAL-HeFT) для уменьшения количества госпитализаций и смертности [185, 186, 217-219].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

• Присоединение АРА не рекомендуются у пациентов, имеющих симптомы СН (II-IV ФК), получающих терапию иАПФ и β-АБ [185, 187, 217, 218].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *В этом случае дополнительно к иАПФ и β-АБ рекомендуется присоединение антагонистов альдостерона (эплеренона или спиронолактона**) [186, 204, 205, 215].*

• АРА рекомендуются пациентам с симптомами СН, неспособных переносить иАПФ (пациенты также должны принимать β-АБ и антагонисты альдостерона) для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти по сердечно-сосудистой причине [217].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Под "непереносимостью" иАПФ следует понимать: наличие индивидуальной непереносимости (аллергии), развитие ангионевротического отека, кашля. Нарушение функции почек, развитие гиперкалиемии и гипотонии при лечении иАПФ в понятие "непереносимость" не входит и может наблюдаться у пациентов с ХСН с одинаковой частотой как при применении иАПФ, так и АРА [185].*

• Не рекомендована "тройная" блокада РААС (комбинация иАПФ + антагонисты альдостерона + АРА) к применению у пациентов ХСН ввиду высокого риска развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и гипотонии [185, 219].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 2)

АРА, рекомендуемые для применения у пациентов с ХСН, представлены в таблице 8.

Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-5.

3.1.2.8. Ингибиторы I_f-каналов

• Применение ивабрадина** рекомендуется пациентам только с синусовым ритмом, ФВ ⩽35%, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ⩾70 уд./мин, обязательно находящихся на подобранной терапии рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β-АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил** и антагонисты альдостерона для снижения госпитализаций и смертности по причине СН [219, 220].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Механизм действия ивабрадина** заключается в снижении ЧСС за счет селективного ингибирования ионного тока в I_f-каналах синусового узла без какого-либо влияния на инотропную функцию сердца. Препарат действует только у пациентов с синусовым ритмом. Показано, что у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ⩽35%, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ⩾70 уд./мин, несмотря на терапию рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β-АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил** и антагонистами альдостерона, присоединение к лечению ивабрадина** снижает количество госпитализаций и смертность из-за ХСН. Кроме этого, в случае непереносимости β-АБ, у этой же категории пациентов применение ивабрадина** к стандартной терапии уменьшает риск госпитализаций по причине ХСН [221].*

Таблица 8

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	4 мг однократно	32 мг однократно
Валсартан	40 мг 2 раза/сут.	160 мг 2 раза/сут.
Лозартан**	12,5 мг однократно	150 мг однократно

• Применение ивабрадина** рекомендуется для снижения риска госпитализаций из-за СН и смертности по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с симптомами СН и ФВ ЛЖ ⩽35%, синусовым ритмом, ЧСС в покое ⩾70 уд./мин, находящихся на терапии иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил** и антагонистами альдостерона, которые неспособны переносить или имеют противопоказания к назначению β-АБ [222].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Рекомендуемая начальная доза ивабрадина** составляет 5 мг 2 раза/сут., с последующим увеличением через 2 недели до 7,5 мг 2 раза/сут. У пожилых пациентов возможна коррекция дозы ивабрадина** в сторону ее уменьшения [221-223].*

3.1.2.9. Сердечные гликозиды

Применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин**, эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно. Назначение дигоксина** пациентам с ХСН не улучшает их прогноз, тем не менее, снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни [224-230].

Применение дигоксина** в ряде случаев может только дополнять терапию β-АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, антагонистами альдостерона и диуретиками.

• Рекомендуется рассмотреть возможность назначения дигоксина** пациентам с ХСН II-IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ ⩽40%, с синусовым ритмом и с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистами альдостерона для снижения риска

госпитализаций из-за СН и по любой причине [224, 227, 230].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У таких пациентов необходимо взвешенно подходить к назначению дигоксина**, и предпочтительно применять при наличии у пациента тяжелой СН III-IVФК, низкой ФВ ЛЖ (<25%) в сочетании с наклонностью к гипотонии. Оптимальной дозой дигоксина** для лечения пациентов с ХСН считается 0,125-0,25 мг/сут. При длительном лечении необходимо ориентироваться на концентрацию дигоксина** в крови, которая должна находиться в безопасных пределах [227, 228].*

*Оптимальной концентрацией у пациентов ХСН является интервал от 0,8 нг/мл до 1,1 нг/мл (<1,2 нг/мл). Доза дигоксина** должна быть уменьшена (контроль концентрации) при снижении СКФ, у пожилых пациентов и женщин [229].*

Из-за вероятности развития ЖА, особенно у пациентов с гипокалиемией, необходим жесткий контроль электролитов крови, функции почек, ЭКГ.

Применение дигоксина** для контроля ЧСС у пациентов с симптомами ХСН и наличием тахиформы ФП (см. Главу 3.1.6).

3.1.2.10. Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты

• Пациентам с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии β-АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, антагонистами альдостерона и диуретиками рекомендуется рассмотреть возможность применения препаратов группы омега-3 триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты для улучшения прогноза [231, 232].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 2)

Комментарии. *Доказательная база при ХСН незначительна. Небольшой дополнительный эффект препаратов омега-3 триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты был показан в отношении снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой причине пациентов ХСН II-IV ФК, ФВ ЛЖ ⩽40%, находящихся на стандартной терапии β-АБ, иАПФ/АРА, антагонистами альдостерона и диуретиками в исследовании GISSI-HF [231, 232].*

3.1.2.11. Периферические вазодилататоры

• Терапия изосорбидом динитратом** рекомендуется для снижения риска смерти и госпитализации из-за ХСН пациентам — представителям негроидной расы с ФВ ЛЖ ⩽35% или ФВ ЛЖ ⩽45% при наличии дилатированного ЛЖ и III-IVФК СН, несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистами альдостерона [233-235].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Рекомендуется рассмотреть возможность назначения изосорбида динитрата** в редких случаях для снижения риска смерти у симптоматических пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ, не способных переносить иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил** (или имеются противопоказания) [233].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 2)

3.1.3. Терапия, не рекомендованная (не доказан положительный эффект) пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ

3.1.3.1. Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

• При отсутствии дополнительных показаний терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы для лечения ХСН с ФВ ⩽40% любой этиологии не рекомендуется [236, 237].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Польза от применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы у пациентов с ХСН не доказана. Исследования CORONA и GISSI-HF, в которых наблюдались пациенты ХСН II-IV ФК, ишемической и не ишемической этиологии, с ФВ ЛЖ ⩽40%, находящиеся на стандартной терапии β-АБ, иАПФ/АРА и антагонистами альдостерона не выявили дополнительного влияния розувастатина на прогноз [236, 237].*

3.1.3.2. Оральные антикоагулянты

• Назначение оральных антикоагулянтов пациентам с ХСН и синусовым ритмом, если нет других показаний, не рекомендуется в связи с отсутствием их влияния на снижение смертности [238-240].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.1.3.3. Ингибиторы секреции ренина (прямые ингибиторы ренина)

• Прямые ингибиторы ренина (как дополнительное средство терапии к иАПФ/АРА/ валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистами альдостерона) не рекомендуются для лечения ни одной из групп пациентов с ХСН [241, 242].

ЕОК IIIB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Результаты завершившихся исследований (ASTRONAUT — пациенты после декомпенсации ХСН, высокого риска; ALTITUDE — пациенты с СД, остановлено досрочно) свидетельствуют об отсутствии дополнительного положительного влияния прямых ингибиторов ренина на прогноз и госпитализацию пациентов ХСН, а также об увеличении риска развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с СД [241, 242].*

3.1.3.4. Обезболивание при ХСН

• Пациентам с ХСН специфическое обезболивание не рекомендуется.

ЕОК нет (УУР C, УДД 5)

3.1.4. Терапия, применение которой может быть опасно, и не рекомендовано для пациентов с ХСН II-IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ

• Тиазолидиндионы, так как вызывают задержку жидкости, в связи с чем, повышают риск развития декомпенсации [243-245].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

• Большинство блокаторов "медленных" кальциевых каналов (БКК) (син. антагонистов кальция) (дилтиазем, верапамил**, коротко действующие дигидропиридины) не рекомендуются к применению при СН из-за наличия отрицательного инотропного действия, что способствует развитию декомпенсации у пациентов с ХСН [246].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Исключение составляют фелодипин и амлодипин**, которые не влияют на прогноз пациентов с ХСН (исследования PRAISE I и II; V–HeFT III) [247-249].*

• Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ-2) не рекомендуется при ХСН, так как НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 провоцируют задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации у пациентов с ХСН [250].

ЕОК IIIB (УУР С, УДД 4)

• Антиаритмики I класса не рекомендуются пациентам с ХСН, так как повышают риск внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [251, 252].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

3.1.5. Особенности лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма сердца

• Пациентам с ХСН рекомендуется коррекция факторов, провоцирующих или ухудшающих течение ЖА (коррекция нарушений электролитов, отмена лекарств, провоцирующих ЖА) с целью лечения и профилактики аритмий [253].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с ХСН и ухудшением течения ЖА рекомендуется проведение коронарной реваскуляризации для улучшения прогноза заболевания [104, 254-257].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с ХСНнФВ и желудочковым нарушениям ритма рекомендуется оптимизация доз иАПФ (или АРА или валсартан+сакубитрил**), β-АБ, антагонистов альдостерона с целью снижения риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [198, 199, 201, 204, 205, 258, 259].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *В случае если пациент находится на терапии иАПФ или АРА наличие желудочковых нарушений ритма сердца является дополнительным поводом перевода на валсартан+сакубитрил**, так как по данным исследования PARADIGM HF на фоне приема валсартан+сакубитрил** в сравнении с эналаприлом снижался риск ВСС [260].*

• Пациентам с ХСНнФВ, ФВ ЛЖ ⩽35%, находящимся на ОМТ, рекомендована установка ИКД*** или СРТ-дефибриллятора (СРТ-Д)*** с целью профилактики ВСС [261-267].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Рутинное назначение антиаритмических препаратов I и III классов не рекомендуется пациентам с ХСН и бессимптомными ЖА по соображениям безопасности (декомпенсация ХСН, проаритмогенный эффект или смерть) [252, 268-270].

ЕОК IIIA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ХСН и СРТ частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) (более 8% от общего количества комплексов QRS за сутки) требует назначения антиаритмического лечения или проведения катетерной абляции, так как ее наличие может приводить к уменьшению процента бивентрикулярной стимуляции менее 92% и, таким образом, снижать эффективность ресинхронизирующей терапии [271].*

• Пациентам с ХСН рекомендовано назначение амиодарона** для лечения частых симптомных ЖЭС или неустойчивых желудочковых тахикардий [272-274].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Однако следует учитывать, что такая терапия может оказать обратный эффект на прогноз, особенно у тяжелых пациентов ХСНнФВ.*

• Пациентам с ХСН рекомендовано проведение катетерной абляции для лечения частых симптомных ЖЭС или неустойчивых желудочковых тахикардий [275-277].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 4)

• Катетерная абляция рекомендована пациентам с ХСН и дисфункцией ЛЖ вследствие большого бремени ЖЭС (>24%) с целью восстановления функции ЛЖ [275-277].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

• Применение антиаритмических препаратов IA и IC классов не рекомендуется у пациентов с систолической ХСН для лечения и профилактики желудочковых нарушений ритма сердца [252, 269, 270, 278].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

• Пациентам с ишемической кардиомиопатией и повторными эпизодами симптомных устойчивых желудочковых тахикардий, несмотря на продолжающуюся терапию β-АБ, антагонистами альдостерона и иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, а также в случаях электрического шторма при неэффективности или непереносимости амиодарона** с целью подавления ЖА рекомендована катетерная абляция [267, 279-281].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Следует учитывать количество ЖА, тип купирования (сверхчастая стимуляция или эндо-*

кардиальная дефибрилляция), потенциальные побочные эффекты от приема амиодарона и желание пациента.

• При рефрактерности аритмии к медикаментозной терапии отдельным пациентам с ХСН вследствие неишемической кардиомиопатии рекомендована катетерная аблация с целью получения контроля над желудочковыми тахикардиями или предотвращения повторных разрядов ИКД [282-287].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 3)

3.1.6. Особенности лечения пациентов с ХСН и ФП

3.1.6.1. Общие положения для пациентов с ХСН и ФП

• Вне зависимости от ФВ ЛЖ всем пациентам ХСН и ФП, особенно в случае впервые зарегистрированного эпизода ФП или пароксизмальной форме ФП, рекомендуется:

• выявить потенциально корректируемые причины (гипо- или гипертиреоидизм, электролитные нарушения, неконтролируемая АГ, пороки митрального клапана) и провоцирующие факторы (хирургическое вмешательство, инфекция дыхательных путей, обострение астмы/ХОБЛ, острая ишемия миокарда, злоупотребление алкоголем), определяющие основную тактику ведения пациента;

— оценить риск инсульта и необходимость назначения антикоагулянтной терапии;

— оценить частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) и необходимость их контроля;

— оценить симптомы ФП и ХСН [253].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Для установления риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП рекомендовано использовать шкалу CHA_2DS_2-VASc [288-290].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Необходимость профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП определяется суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc.*

• Терапия оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется пациентам с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формой ФП, при отсутствии противопоказаний и независимо от выбранной стратегии ведения пациента (контроль ЧСС и контроль ритма) [291].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Решение вопроса о назначении терапии оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется всем пациентам с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формой ФП, имеющим по шкале CHA_2DS_2-VASc 2 и более баллов для мужчин и 3 и более баллов для женщин [292-295].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• При инициации антикоагулянтной терапии у пациентов ХСН и неклапанной ФП рекомендовано, при отсутствии противопоказаний, назначение прямых антикоагулянтов (гепарина и его производных) перорально, но не непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К), в связи с меньшим риском развития инсульта, геморрагических интракраниальных осложнений и смерти [292-297].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Рекомендуется перевод на прием апиксабана**, ривароксабана** или дабигатрана этексилата** пациентов с ХСН и ФП, находящихся на терапии непрямым антикоагулянтом (антагонистами витамина К), в случае плохого контроля международного нормализованного отношения (МНО) или предпочтения пациента при отсутствии противопоказаний для увеличения эффективности и безопасности терапии [293, 294, 297, 298].

ЕОК IIbA (УУР B, УДД 1)

3.1.6.2. Профилактика ФП у пациентов с ХСН

• Пациентам с ХСН рекомендована терапия иАПФ/АРА/ валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистами альдостерона в том числе для снижения частоты возникновения ФП [117, 299-303].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Амиодарон** рекомендован пациентам с ХСН и ФП для фармакологической кардиоверсии [304-307].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

• Применение амиодарона** рекомендовано у пациентов с пароксизмальной формой ФП в случае неэффективности терапии β-АБ для контроля симптомов [304-307].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

3.1.6.3. Рекомендации по начальному лечению пациентов с ХСН и ФП с высокой ЧСЖ в острой или хронической ситуации

• Экстренная электрическая кардиоверсия рекомендуется всем пациентам с ХСН, если ФП привела к гемодинамической нестабильности, для улучшения клинического состояния пациента [253].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Под гемодинамической нестабильностью следует понимать значимое снижение артериального давления (АД), сопровождающееся пресинкопальным/синкопальным состоянием, ОДСН.*

• Внутривенное (в/в) болюсное введение амиодарона** или дигоксина** рекомендуется пациентам с ХСН IV ФК, в дополнение к лечению ОСН для уменьшения ЧСЖ [308, 309].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Оптимальной ЧСЖ на фоне ФП является ЧСЖ от 80 до 100 уд./мин в покое, однако в некоторых случаях ЧСЖ до 110 может быть приемлема [310-313].*

• Для пациентов с ХСН I-III ФК, находящихся в состоянии эуволемии, пероральное назначение

β-АБ рекомендуется в качестве первой линии терапии для контроля ЧСЖ [314].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ХСН и ФП β-АБ не улучшают прогноза по сравнению с другими препаратами, контролирующими ЧСЖ [315].*

• Для пациентов с ХСН I-III ФК класса рекомендуется применение дигоксина** в тех случаях, когда ЧСЖ остается высокой несмотря на применение β-АБ или при невозможности назначения β-АБ для контроля ЧСЖ [316, 317].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Оптимальной ЧСЖ на фоне ФП является ЧСЖ от 60 до 100 уд./мин в покое, однако в некоторых случаях ЧСЖ до 110 может быть приемлема.*

• Катетерная аблация АВ-узла рекомендуется в отдельных случаях для контроля ЧСС и улучшения симптомов у пациентов резистентных или не отвечающих на интенсивную фармакологическую терапию контроля ритма или ЧСС, принимая во внимание, что эти пациенты становятся зависимыми от кардиостимулятора [318].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

3.1.6.4. Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП, симптомной ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии острой декомпенсации

• Электрическая кардиоверсия или медикаментозная кардиоверсия амиодароном** в случае выбора тактики контроля ритма рекомендуется у пациентов с сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на ОМТ и адекватный контроль ЧСЖ, для улучшения симптомов/клинического статуса пациента [305, 319].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Следует учитывать вероятность удержания синусового ритма при принятии решения о проведении кардиоверсии.*

• Изоляция устьев легочных вен рекомендована пациентам с ХСН и пароксизмальной формой ФП в тех случаях, когда пароксизмы вызывают неприятные симптомы, несмотря на применение рекомендованной медикаментозной терапии и лечение с помощью имплантированных устройств для улучшения клинической симптоматики [320, 321, 323].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

• Аблация устьев легочных вен рекомендована у пациентов с ХСНнФВ, персистирующей формой ФП и имплантированным устройствами, препятствующими развитию брадикардии, если достижение и удержание синусового ритма считаются вероятными, особенно если начало ФП было связано с ухудшением симптомов СН или пациент является кандидатом для СРТ*** для уменьшения симптомов СН [320, 321, 323].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Аблация устьев легочных вен с меньшей вероятностью будет успешной у пациентов с длительной ФП и значительной дилатацией правого или левого предсердия.*

• В отдельных случаях, если пароксизмы ФП провоцируют тяжелые симптомы или изоляция легочных вен неэффективна или невозможна, рекомендована катетерная аблация АВ-узла с одновременной правожелудочковой стимуляцией с целью уменьшения симптомов СН [324, 325].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• Амиодарон** рекомендуется пациентам с ХСН и ФП в случае выбора тактики контроля ритма до (и после) успешной электрической кардиоверсии для поддержания синусового ритма и уменьшения клинической симптоматики [304-307].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Следует учитывать, что по данным AF-CHF тактика контроля ритма при помощи амиодарона не показала своих преимуществ перед тактикой контроля ЧСС. Тем самым рекомендуется начинать терапию β-АБ с добавлением или без добавления дигоксина** и при неэффективности рассмотрение вопроса о контроле ритма при помощи амиодарона или катетерной аблации. В случае тяжело протекающих пароксизмов и нежелании пациента оставаться с ФП возможно начало терапии с амиодарона. Следует учитывать побочные эффекты, связанные с применением амиодарона и также то, что препарат может негативно влиять на пациентов с ФВ ЛЖ <35% и III-IV ФК по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) [272, 319].*

• Антиаритмические препараты I класса не рекомендуются пациентам с ХСН, т.к. они повышают риск смерти [252, 268, 269].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.1.7. Лечение пациентов с ХСН и сочетанной патологией

Наличие у пациента с ХСН сочетанной патологии может влиять на особенности его ведения. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, наличие у пациента с ХСН поражения других органов может являться значимым неблагоприятным прогностическим фактором. Во-вторых, требующаяся при этом лекарственная терапия может неблагоприятно влиять либо на течение ХСН, либо на сопутствующие заболевания. Наконец, при сочетанном приеме нескольких групп лекарственных препаратов могут выявляться серьезные лекарственные взаимодействия между препаратами. Серьезным аргументом является также то, что очень часто в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) специально не изучалось сочетание ХСН и заболеваний других органов и систем. Это привело к недостатку доказательной базы по ведению таких пациентов и очень часто алгоритмы лечения основаны лишь на мнении экспертов по данной проблеме. Следует отметить, что для веде-

ния таких групп пациентов применяются все общие подходы к диагностике и лечению, за исключением особых ситуаций, описанных ниже.

АГ

АГ в настоящий момент является одним из основных этиологических факторов ХСН. Доказано, что антигипертензивная терапия значимо улучшает исходы и симптоматику ХСН.

• иАПФ (при непереносимости АРА) или валсартан+сакубитрил**, β-АБ или антагонисты альдостерона (или комбинация) рекомендуются для снижения уровня АД в качестве первой, второй и третьей линии терапии, соответственно, ввиду их доказанной эффективности у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (снижение риска смерти и госпитализаций из-за СН) [183, 188-190, 192, 198, 199, 201, 204, 205, 326-328].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Данная терапия также безопасна у пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ.*

• Тиазидные или петлевые диуретики рекомендуются для усиления гипотензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ (АРА вместо иАПФ, но не вместе!), β-АБ и антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН и АГ [329-331].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Назначение амлодипина** рекомендуется у пациентов с ХСН и АГ для усиления гипотензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ (АРА вместо иАПФ, но не вместе!), β-АБ, антагонистов альдостерона и диуретиков [249, 332].

ЕОК IIbA (УУР А, УДД 2)

• Назначение фелодипина рекомендуется у пациентов с ХСН и АГ для усиления гипотензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ (АРА вместо иАПФ, но не вместе!), β-АБ, антагонистов альдостерона и диуретиков [247].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Амлодипин и фелодипин не влияют на прогноз пациентов с СН и являются эффективными препаратами для лечения АГ.*

• Назначение дилтиазема и верапамила** не рекомендуется пациентам с ХСНнФВ из-за их отрицательного инотропного действия и риска ухудшения ХСН [246, 333].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Клинические исследования верапамила при СН практически отсутствуют в связи с его известным отрицательным инотропным действием и предупреждением производителей [333].*

• Моксонидин не рекомендуется пациентам с ХСНнФВ вследствие увеличения риска смерти [334].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

• Назначение альфа-адреноблокаторов не рекомендуется для снижения уровня АД пациентам с ХСН и АГ, из-за возможной нейрогормональной активации, задержки жидкости и ухудшения клинической симптоматики [335-337].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Дислипидемии

• Начало гиполипидемической терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы пациентам с ХСН II-IV ФК не рекомендуется, так как не влияет на прогноз, если у пациентов нет других показаний к назначению этих препаратов [237, 338].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *По результатам крупных РКИ у пациентов с ХСН применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы не ведёт к улучшению прогноза. В то же время такая терапия безопасна и ее продолжение может быть рассмотрено у пациентов, которые ее уже получают.*

Стенокардия напряжения

• β-АБ рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии антиангинальных препаратов у пациентов с ХСН и стенокардией напряжения в связи с их способностью не только уменьшать симптомы стенокардии, но и снижать риск госпитализаций из-за СН и риск смерти [199, 201, 327, 328].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• При недостаточной эффективности β-АБ (при достижении максимальной дозировки) или их непереносимости у пациентов ХСНнФВ с синусовым ритмом (ЧСС ⩾70 уд./мин) к терапии рекомендуется добавить ивабрадин** с антиангинальной целью, как рекомендованное средство лечения СН [221, 339, 340].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Короткодействующие оральные или транскутанные органические нитраты рекомендуются у пациентов с СН для устранения симптомов стенокардии [233, 234, 341].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

• Оральные или транскутанные органические нитраты пролонгированного действия рекомендованы у пациентов с СН для устранения симптомов стенокардии [233, 341].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Органические нитраты являются эффективным антиангинальным средством. Безопасность пролонгированных органических нитратов при СН, в отличие от короткодействующих, не исследовалась.*

• Триметазидин рекомендуется назначать пациентам с ХСН при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ, для усиления антиангинального эффекта как эффективное средство, безопасное при СН [342-344].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 1)

• Амлодипин** рекомендуется у пациентов с ХСН, не переносящих β-АБ, для лечения стенокардии, как препарат второй линии и эффективное антиангинальное средство, безопасное при СН [249].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ХСН и непереносимостью β-АБ для лечения стенокардии рекомендуется рассмотреть возможность назначения ранолазина или никорандила [253].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Ранолазин и никорандил являются эффективными средствами для лечения стенокардии, однако их безопасность при СН неизвестна.*

• Назначение дилтиазема и верапамила** не рекомендуется у пациентов с ХСНнФВ из-за отрицательного инотропного действия и риска ухудшения СН [246, 333].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 4)

• Пациентам с ХСН рекомендуется проведение реваскуляризации миокарда при сохранении приступов стенокардии, несмотря на антиангинальную терапию для улучшения клинической симптоматики [345, 346].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

СД

Для лечения пациентов с ХСН и СД применяются те же лекарственные препараты, включая β-АБ. Риск развития гипогликемии и других побочных эффектов на фоне их приема резко преувеличен.

• Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с СД 2 типа, рекомендованы препараты класса ингибиторов #дапаглифлозин** и эмпаглифлозин**, #канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов ХСН 3-4 ФК для #канаглифлозина) для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии [207, 347-349].

ЕОК IA (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *В исследовании DAPA-HF назначение #дапаглифлозина** у пациентов с ХСНнФВ сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН (табл. 9).*

• Метформин** рекомендован пациентам с ХСН в сочетании с СД 2 типа для гликемического контроля, при отсутствии противопоказаний [350-353].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Метформин** противопоказан пациентам с тяжелой почечной (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и печеночной недостаточностью из-за риска развития лактоацидоза.*

• Для коррекции гипергликемии у пациентов с ХСН II-IV ФК не рекомендуется использовать тиазолидиндионы, так как эти препараты вызывают задержку жидкости и увеличивают риск обострений ХСН [243-245].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

Таблица 9

Рекомендованные препараты для лечения СД 2 типа у пациентов с ХСН

Название препарата	Стартовая доза	Максимальная доза
Метформин**	1000 мг/сут.	3000 мг/сут.
#Дапаглифлозин**	10 мг/сут.	10 мг/сут.
Эмпаглифлозин**	10 мг/сут.	25 мг/сут.
Канаглифлозин	100 мг/сут.	300 мг/сут.

• Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин** не рекомендован для лечения СД у пациентов с СН или имеющих повышенный риск ее развития, так как приводит к увеличению риска госпитализации по поводу СН [354].

ЕОК IIIB (УУР A, УДД 2)

• Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 ситаглиптин** и линаглиптин** рекомендованы для лечения СД 2 типа у пациентов с СН, так как являются безопасными при СН и не влияют на риск госпитализации по поводу СН [355, 356].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 2)

• Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 рекомендованы для лечения СД 2 типа у пациентов с СН, так как являются безопасными при СН и не влияют на риск госпитализации по поводу СН [354-364].

ЕОК IIbA (УУР A, УДД 2)

ХОБЛ

Постановка диагноза ХОБЛ у пациентов с ХСН затруднена в связи со схожестью симптомов и признаков, трудностью интерпретации данных спирометрии. В то же время имеет место гипердиагностика ХОБЛ и бронхиальной астмы у пациентов с СН. Наличие хронической бронхообструкции не является противопоказанием для назначения β-АБ при ХСН.

• У пациентов с ХСН и ХОБЛ для лечения СН рекомендовано использование кардиоселективных β-АБ (бисопролол**, метопролол** (таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия), небиволол), имеющих меньший риска развития бронхообструкции [365-369].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Назначение и увеличение дозы необходимо проводить под строгим врачебным контролем. Появление кашля требует исключения как обострения ХОБЛ, так и непереносимости иАПФ.*

• Пациентам с ХСНнФВ и синусовым ритмом с выраженными обструктивными изменениями бронхиального дерева при невозможности назначения β-АБ или использования целевых дозировок, при ЧСС >70 уд./мин рекомендуется добавить к терапии ивабрадин** для лечения СН [370].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

Почечная недостаточность

Значимое снижение СКФ является не только независимым неблагоприятным прогностическим при-

Таблица 10

Расчет кумулятивной дозы #железа карбоксимальтозата у пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа**

	Доза железа карбоксимальтозата (10 мл=500 мг железа)				
Вес пациента	>35 кг и <70 кг		70 кг и >		любой
Уровень гемоглобина в крови	<10 г/дл	10-14 г/дл	<10 г/дл	10-14 г/дл	>14 г/дл, <15 г/дл
Неделя 0	20 мл	20 мл	20 мл	20 мл	10 мл
Неделя 6	10 мл	Нет	20 мл	10 мл	нет
Неделя 12, 24, 36	10 мл, если сывороточный ферритин <100 µg/L или сывороточный ферритин 100-300 µg/L при уровне сатурации трансферина <20%				

знаком, но и противопоказанием к приему определённых лекарственных средств. Практические аспекты применения лекарственных препаратов изложены в приложениях Г.

Анемия

Для диагностики анемии необходимо ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, для подтверждения дефицита железа — на концентрации сывороточного ферритина и трансферрина.

• У пациентов с ХСН не рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа) для лечения анемии, так как не улучшает клинические исходы, но увеличивает частоту тромбоэмболических событий [371].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

Пероральные препараты железа неэффективны. Определенное улучшение симптоматики отмечается при использовании в/в форм, в частности железа карбоксимальтозат**.

• В/в введение #железа карбоксимальтозата** рекомендуется симптоматическим пациентам с ХСНнФВ и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 µg/L, или уровень ферритина в диапазоне 100-299 µg/L при уровне сатурации трансферина <20%) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН [372, 373].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Расчет дозы препарата производится индивидуально в зависимости от исходных значений гемоглобина и веса пациента (табл. 10) [373].*

Протезы клапанов сердца

• При наличии механического протеза клапана сердца*** у пациента с ХСН рекомендуется неопределенно долго (пожизненно) использовать непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) под контролем МНО для снижения риска тромбоэмболических осложнений [374].

ЕОК IB (УУР В, УДД 3)

• Добавление к терапии низких доз ацетилсалициловой кислоты** (75-100 мг/сут.) рекомендовано пациентам с механическим протезом клапана сердца***, у которых на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами (антагонистом витамина К) и целевого уровня МНО произошла тромбоэмболия для снижения риска тромбоэмболических осложнений [374].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Целевое МНО зависит от типа протеза, его позиции, наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений и одновременного применения ацетилсалициловой кислоты.*

• При наличии биологического протеза клапана у пациентов с ХСНнФВ (<35%) рекомендуется неопределенно долгое (пожизненное) использование оральных антикоагулянтов для снижения риска тромбоэмболических осложнений [374].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

Комментарии. *Предпочтение следует отдавать непрямым антикоагулянтам. Апиксабан**, ривароксабан**, дабигатрана этексилат** можно применять через 3 мес. после имплантации биологического протеза.*

• Применение апиксабана**, ривароксабана**, дабигатрана этексилата** у пациентов с механическим протезом клапана сердца*** не рекомендуется, из-за их неэффективности [375].

ЕОК IIIB (УДД 2, УУР А)

Депрессия

Депрессия является независимым неблагоприятным прогностическим признаком при ХСН.

• Для лечения депрессивных эпизодов у пациентов СН не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин**, имипрамин**, кломипрамин**) и нейролептиков (галоперидол** и др.) из-за их высокой кардиотоксичности [376-383].

ЕОК IIIA (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ХСН рекомендуется назначение сертралина** и эсциталопрама для лечения депрессивных эпизодов [384, 385].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Сертралин** и эсциталопрам в клинических исследованиях продемонстрировали свою безопасность у пациентов с ХСН.*

3.1.8. Лечение пациентов с ХСН в особых группах

За последние годы получены многочисленные доказательства определенных различий в патогенезе, механизмах развития, клинической симптоматики и ответе на лечение ХСН в зависимости от пола, воз-

раста, национальных особенностей. Следует учитывать также тот факт, что в РКИ многие представители особых групп не составляли репрезентативную выборку [386] и имеются лишь результаты анализа подгрупп или когортные исследования [387]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют основания для разного подхода к лечению зависимости от пола, возраста, расы и национальной принадлежности пациента.

• У пациентов с ХСН рекомендуются единые стандарты лечения СН вне зависимости от пола, возраста, расы и национальной принадлежности пациента [386, 387].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Известно, что у женщин чаще развивается кашель на фоне приема иАПФ, что ведёт к более частому использованию АРА.*

3.1.9. Лечение пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ

Лечение СНпФВ, направленное на уменьшение симптомов, улучшение течения и прогноза заболевания

• У пациентов с симптоматичной ХСНпФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема β-АБ, разрешенных при ХСНнФВ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил** и антагонистов альдостерона, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за ХСН [388-391].

ЕОК нет (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Специальных исследований по лечению пациентов с ХСНпФВ не проводилось. В то же время проведенные в последние годы субанализы ранее выполненных исследований по лечению пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40%, а также метаанализ исследований по использованию β-АБ при ХСН показали способность, по крайней мере, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, β-АБ и антагонистов альдостерона снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с ХСНпФВ.*

• У пациентов с ХСНпФВ рекомендуется рассмотреть возможность использование дигоксина** по тем же принципам и с соблюдением тех же правил использования как при лечении пациентов с ХСНнФВ [392].

ЕОК нет (УУР B, УДД 2)

Лечение СНсФВ, направленное на уменьшение симптомов, улучшение течения и прогноза заболевания

• Пациентам с СНсФВ и застойными явлениями рекомендованы диуретики с целью устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков СН [208, 209].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с СНсФВ в эуволюмическом статусе, имеющих выраженные функциональные ограничения и тяжёлую ДД ЛЖ рекомендуются диуретики для улучшения клинической симптоматики СН [393, 394].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с СНсФВ и синусовым ритмом рекомендуется назначение иАПФ/АРА, β-АБ, антагонистов альдостерона с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [194, 395-399].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Для иАПФ и АРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать ФК при СНсФВ [194, 398].*

Способность β-АБ и антагонистов альдостерона уменьшать выраженность симптомов при СНсФВ не доказана [388, 400, 401].

Сведения об эффективности иАПФ и АРА в отношении влияния на риск обострений СНсФВ весьма противоречивы [194, 219].

*У пациентов с ФП β-АБ, по всей видимости, неэффективны; влияние же дигоксина** на риск госпитализаций у этой категории пациентов не изучалось.*

Все классы препаратов, улучшающие прогноз при СН с низкой ФВ, оказались неэффективны в плане влияния на прогноз при СНсФВ [194, 398, 399, 402].

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Реваскуляризация у пациентов с ХСН

• Пациентам с ХСН рекомендуется проведение реваскуляризации миокарда при сохранении приступов стенокардии напряжения, несмотря на проводимую антиангинальную терапию для улучшения прогноза и клинического течения ИБС [255, 345, 346].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Пациентам с ХСН операция коронарного шунтирования (КШ) рекомендована как метод выбора у пациентов с СН и многососудистым поражением коронарного русла при допустимом хирургическом риске для улучшения прогноза и клинического течения ИБС [403-406].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Хирургическая реваскуляризация показана пациентам как с сохраненной ФВ ЛЖ, так и сниженной ФВ ЛЖ. Особенно она актуальна у пациентов с тяжелым трехсосудистым поражением с вовлечением ствола левой коронарной артерии или эквиваленте его поражения (проксимальный стеноз передней нисходящей артерии и огибающей артерии одновременно).*

• У пациентов с ХСН с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рекомендовано, как альтернатива операции КШ при достижении полной реваскуляризации для улучшения прогноза и клинического течения ИБС [407, 408].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла рекомендуется ЧКВ после*

совместной оценки (кардиологами, кардиохирургами и специалистами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению) коронарной анатомии пациента, ожидаемой полноты реваскуляризации, наличия СД и других сопутствующих заболеваний на основании крупного регистра, включившего 4616 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и СНнФВ наблюдалась сопоставимая смертность (средний период наблюдения составил 2,9 лет) после операции КШ и ЧКВ (при использовании стентов покрытых эверолимусом). Несмотря на сопоставимую смертность, выполнение ЧКВ ассоциировано с более высоким риском ИМ, особенно у пациентов с неполной и повторной реваскуляризацией. Проведение операции КШ ассоциировано с высоким риском острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, ЧКВ может быть рассмотрена, как альтернатива операции КШ, в том случае, если удается достичь полной реваскуляризации миокарда. Выбор между ЧКВ и операцией КШ должен основываться на тщательной оценке анатомического поражения коронарных артерий, ожидаемой полноты реваскуляризации, сопутствующих заболеваний (СД, хроническая почечная недостаточность), выраженности СН и систолической дисфункции ЛЖ, предпочтениях пациента, клинических данных и совместных консультациях кардиолога, кардиохирурга и специалиста по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

• Реваскуляризация рекомендуется пациентам с ХСН при наличии жизнеспособного миокарда для улучшения прогноза и клинического течения ИБС [409].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Диагностическое обследование пациентов с СН должно включать оценку жизнеспособности миокарда. Ряд исследований показал, что улучшение сократительной функции ЛЖ и выживаемости возможно у пациентов с доказанной ишемией и жизнеспособным миокардом, тогда как отсутствие жизнеспособного миокарда не улучшало прогноз. В исследование STICH были включены пациенты с ФВ ЛЖ <35% с или без оценки жизнеспособности миокарда. Операция КШ и ОМТ приводили к одинаковой выживаемости в течение 5 лет наблюдения. Однако для ряда вторичных исходов (смерть от любой причины, госпитализация из-за СН, реваскуляризация миокарда) операция КШ превосходила ОМТ.*

• Левожелудочковая аневризмэктомия при проведении операции КШ рекомендуется у пациентов с ФВ ЛЖ 35% и менее, при наличии аневризмы ЛЖ большого размера, формировании тромба большого объема, или если аневризма является источником опасных для жизни аритмий для улучшения гемодинамических показателей и отдаленного прогноза у отдельных пациентов [410-412].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• Хирургическая реконструкция ЛЖ во время проведения операции КШ рекомендована в отдельных случаях в центрах с опытом проведения подобных операций для улучшения гемодинамических показателей и отдаленного прогноза у отдельных пациентов [411-413].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 2)

3.3. Иное лечение

3.3.1. СРТ

• СРТ*** рекомендуется пациентам с симптомной ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ⩾150 мс, морфологией комплексов QRS, соответствующей БЛНПГ и ФВ ЛЖ ⩽35%, несмотря на ОМТ с целью уменьшения симптомов, снижения заболеваемости и смертности [414-425].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• СРТ*** рекомендуется пациентам с симптомной ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ⩾150 мс, морфологией комплексов QRS, не характерной для БЛНПГ, и ФВ ЛЖ ⩽35%, несмотря на ОМТ с целью уменьшения симптомов, снижения заболеваемости и смертности [414-416, 418-425].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

• СРТ*** рекомендуется симптомным пациентам с ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплексов QRS от 130-149 мс, морфологией комплексов QRS, соответствующей БЛНПГ и ФВ ⩽35%, несмотря на ОМТ с целью уменьшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [419, 426].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

• СРТ*** рекомендуется для пациентов с симптомами СН, синусовым ритмом, длительностью комплексов QRS от 130-149 мс, морфологией комплексов QRS, отличной от БЛНПГ, и ФВ ⩽35%, несмотря на ОМТ с целью облегчения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [419, 426].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 1)

• Всем пациентам с ХСНнФВ, которым показана желудочковая стимуляция по поводу АВ-блокады высокой степени, включая пациентов с ФП и независимо от ФК СН, вместо правожелудочковой стимуляции рекомендуется СРТ*** с целью предотвращения прогрессирования СН [427-430].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Пациентам с ФП, продолжительность комплексов QRS ⩾130 мсек и наличием БЛНПГ, ФВ ЛЖ ⩽35% и ХСН III-IV ФК (NYHA) несмотря на ОМТ СРТ*** с целью улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности рекомендуется только в тех случаях, когда есть возможность достижения полноценного бивентрикулярного захвата или предполагается восстановление синусового ритма с целью улучшения клинического течения ХСН [428, 431, 432, 434].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

• Пациентам с ХСНнФВ с имплантированными электрокардиостимулятором*** или ИКД***, у которых вследствие высокого процента правожелудочко-

вой стимуляции развилось ухудшение течения имеющейся СН несмотря на ОМТ, рекомендовано проведение СРТ*** с целью улучшения течения ХСН [318, 420, 427, 428, 430, 432, 435, 436].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 1)

• СРТ*** не рекомендуется пациентам с ХСН с длительностью QRS <130 мс, так как не улучшает прогноз жизни [419, 437-439].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.3.2. Показания для имплантации ИКД***

3.3.2.1. Вторичная профилактика ВСС

• Пациентам с СН, перенесшим эпизод ЖА, приведший к нестабильности показателей гемодинамики (возникшее не в первые 48 ч после острого ИМ и не связанные с обратимыми причинами), рекомендован ИКД*** в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года при хорошем функциональном статусе для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин [261-264].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Решение об имплантации устройства должно приниматься исходя из качества жизни пациента, ФВ ЛЖ (не установлено, есть ли улучшение выживаемости при ФВ ЛЖ >35%) и при отсутствии у пациента других заболеваний, которые могут привести к смерти в течение ближайшего года.*

3.3.2.2. Первичная профилактика ВСС

• ИКД*** рекомендуется пациентам с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ ⩽35%, ФК II-III, находящихся на ОМТ, при ожидаемой продолжительности жизни в хорошем функциональном статусе >1 года для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин [440-442].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Имплантация ИКД*** не рекомендуется в течение 40 дней после перенесенного острого ИМ, так как не приводит к улучшению прогноза [443, 444].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 2)

• ИКД*** рекомендуется пациентам с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ <35%, ФК II-III, и прогнозе выживаемости >1 года в хорошем функциональном статусе при наличии ОМТ для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин [121, 272, 443].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 2)

• Имплантация ИКД*** рекомендуется пациентам с ХСН IV ФК, рефрактерной к медикаментозной терапии, только в случае, если пациент является кандидатом для проведения СРТ***, имплантации искусственного ЛЖ или трансплантации сердца [445-447].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 2)

• Перед заменой ИКД*** по поводу истощения источника питания устройства рекомендуется повторная оценка функционального статуса пациента и показаний к профилактике внезапной смерти, для определения целей лечения, потребностей пациента и его клинического состояния [448-452].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

• Подкожные ИКД рекомендованы в качестве альтернативы ИКД*** с традиционным трансвенозным доступом у отдельных пациентов с ХСН и отсутствием потребностей в кардиостимуляции, необходимости купирования ЖА с помощью антитахикардитической стимуляции и показаний к СРТ с целью профилактики внезапной смерти [453].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Подобные аппараты могут быть предпочтительным вариантом для пациентов с затрудненным трансвенозным доступом или в тех случаях, когда требуется удаление ИКД из-за инфекции. Эти приборы не должны имплантироваться пациентам, нуждающимся в кардиостимуляции, ресинхронизирующей терапии. Кроме того, подобные устройства не обладают возможностью купировать аритмию с помощью антитахикардитической стимуляции.*

3.3.3. Другие имплантированные устройства для лечения ХСН

3.3.3.1. Метод модуляции сердечной сократимости

• Модуляция сердечной сократимости рекомендуется пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ 25-45%, ХСН II-III ФК, узким комплексом QRS (<130 мс) с целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов СН [454-457].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

3.3.3.2. Метод имплантации систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца

• Рекомендуется использование метода имплантации систем HeartMate для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца у пациентов с тяжелой степенью ХСН III-IV ФК по NYHA, для использования в качестве “моста” к трансплантации сердца, в качестве альтернативы трансплантации сердца у пациентов с противопоказаниями (возраст, сопутствующие заболевания) или у пациентов с потенциально обратимыми заболеваниями миокарда (например, послеродовая кардиомиопатия) с высокой вероятностью обратного ремоделирования сердца с восстановлением сократительной способности миокарда с целью [458-467].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Многоцентровые РКИ подтверждают клинические преимущества использования имплантируемых систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для*

альтернативы трансплантации сердца и при осуществлении терапии тяжелой степени ХСН, демонстрируя значимое превосходство показателей выживаемости, и существенное снижение частоты нежелательных явлений, по сравнению с пациентами, получающими ОМТ.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации пациентов с ХСН

Целью реабилитации является помощь пациентам и их родственникам в получении информации о заболевании, приобретении навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами ХСН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления. Пациенты должны получать обучающие материалы, содержащие информацию по самоконтролю, сведения о диете, контроле веса, физической активности, правильном приеме препаратов и т.д.

Важным аспектом в успешном лечении ХСН является модификация факторов риска (отказ от курения, контроль АД при АГ, контроль уровня сахара крови при СД, поддержание нормальной массы тела), соблюдение рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости) и физической активности.

• Пациентам с СН рекомендуются регулярные физические аэробные нагрузки для улучшения функциональных статуса и симптомов СН [468-471].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Пациентам с ХСНнФВ рекомендуются регулярные физические аэробные нагрузки для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН [468, 469].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Противопоказаниями к оценке переносимости физических тренировок являются: первые 2 дня после острого коронарного события, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, неконтролируемая АГ, активный миокардит и перикардит, ОСН (при гемодинамической нестабильности), тяжелые стенозы клапанных отверстий, тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, далеко зашедшая АВ-блокада, внутрисердечный тромбоз, острые системные заболевания.*

Противопоказаниями к физическим тренировкам являются: прогрессирование СН со снижением толерантности к физическим нагрузкам или одышка в покое в предшествующие 3-5 дней, тяжелая стенокардия, неконтролируемый СД, недавние тромбоэмболии, тромбофлебит, впервые возникшая ФП/трепетание предсердий. Риск осложнений при физических тренировках повышен в следующих ситуациях: увеличение веса более чем на 1,8 кг в предыдущие 1-3 дня, инотропная поддержка добутамином, снижение систолического АД (САД) на нагрузке, сложные желудочковые нарушения ритма сердца в покое или возникающие во время нагрузки, IV ФК ХСН, тахикардия >100 уд./мин в покое, сопутствующие заболевания, ограничивающие толерантность к физическим нагрузкам [472].

• Дыхательные упражнения с применением дыхательных тренажеров и без них рекомендуются пациентам ХСН IV ФК для инициации физической реабилитации [473, 474].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

• Дыхательные упражнения с применением дыхательных тренажеров и без них в сочетании с аэробными тренировками умеренной интенсивности рекомендуются пациентам с ХСН для физической реабилитации [473, 474].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Также пациентам и членам семей необходимо оказывать клинико-психологическую коррекцию и проводить психологическое консультирование с целью разрешения проблем, адаптации пациента в семье и обществе, содействия сохранению семейных связей и переориентации семейных ролей в связи с болезнью члена семьи.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Наблюдение в первичном звене оказания медицинской помощи рекомендуется осуществлять у стабильных пациентов, получающих оптимальное лечение для долгосрочного наблюдения, оценки эффективности лечения, прогрессирования заболевания и приверженности к терапии [475, 476].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Считается, что в большинстве случаев ХСН вполне достаточно наблюдения под контролем врачей общей практики при условии, что последние обладают соответствующими знаниями и опытом в ведении таких пациентов. Однако если у пациента, несмотря на прием стандартной терапии по поводу ХСН, сохраняются те или иные симптомы, к его ведению следует подключать врача-кардиолога. На сегодняшний день наиболее эффективной представляется схема ведения пациента с ХСН, основанная на тесном взаимодействии врача общей практики и врача-кардиолога. Большое значение имеет ознакомление пациентов и их родственников с основными аспектами течения заболевания, методами лечения, основными показаниями к терапии, принципами дозирования и ожидаемыми эффектами препаратов, а также возможными побочными эффектами. Не менее важным является обучение пациентов навыкам контроля симптомов заболевания и своевременному распознаванию начинающейся декомпенсации. Следует объяснить необходимость в ежедневном*

взвешивании, что позволяет пациентам самостоятельно корректировать дозу диуретиков.

• Рекомендуется включать пациентов в мультидисциплинарные программы лечения для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смертности [477-480].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Наблюдение за пациентами с ХСН в амбулаторных условиях должно осуществляться с использованием комплексного подхода при участии кардиологов, терапевтов, врачей смежных специальностей и медсестер. Необходима организация регулярных визитов пациента к врачу с целью мониторинга клинико-лабораторных параметров, оптимизации медикаментозного лечения, раннего выявления прогрессирования заболевания, а также формирования приверженности пациентов к терапии. Частота визитов зависит от тяжести заболевания, кроме того, пожилые пациенты могут извлечь пользу от более частого посещения специалиста.*

В настоящее время имплантируемые устройства мониторинга состояния пациента, так же, как и телефонный контроль, не доказали своего положительного влияния на прогноз.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (экстренная, стационар):

• С целью снижения риска общей, сердечно-сосудистой смертности и профилактики риска внезапной смерти рекомендуется госпитализация пациентов с декомпенсацией СН, нестабильностью гемодинамики и наличии жизнеугрожающих нарушений ритма [481-488].

ЕОК IC (УРР В, УДД 3)

Комментарии. *К жизнеугрожающим состояниям при декомпенсации СН относятся отек лёгких, купированный или не купированный на догоспитальном этапе, кардиогенный шок, повышение ФК NYHA ХСН на два уровня, гипотония (САД <90 мм рт.ст.) и высокий риск острой левожелудочковой недостаточности, АГ (САД >180 мм рт.ст.) или пароксизмальные нарушения ритма с явлениями декомпенсации хотя бы по одному кругу кровообращения, частота дыхательных движений (ЧДД) >25/мин, ЧСС <40 или >130 уд./мин, жизнеугрожающие нарушения ритма, или потребность удвоения в/в петлевых диуретиков без эффективного диуретического ответа, а также необходимость в интубации, наличие симптомов гипоперфузии, сатурация кислородом (SpO_2) <90% (несмотря на терапию кислородом), использование дополнительного усиления дыхательных мышц.*

Показания к выписке пациента из медицинской организации (стационар)

• Пациентам с СН, у которых купированы симптомы декомпенсации СН и достигнута стабилизация показателей гемодинамики, подтвержденных клинически, инструментально и лабораторно, рекомендуется выписка из стационара для дальнейшего наблюдения и лечения на амбулаторном этапе [477, 489-492].

ЕОК IC (УРР А, УДД 1)

Система медицинской помощи пациентам с ХСН

• Рекомендуется формирование специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН с целью снижения рисков общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти [493-500].

ЕОК IC (УРР А, УДД 3)

Комментарии. *Данная форма медицинской помощи позволяет снизить основные затраты на ведение пациента с ХСН с достоверным снижением числа госпитализаций и стоимости сопровождения пациента медицинскими работниками на амбулаторном этапе. На сегодня приоритет отдается тактике более тщательной подготовки к выписке пациента после декомпенсации ХСН с последующим наблюдением врача кардиолога специалиста по ХСН в специализированном амбулаторном центре ХСН с параллельным наблюдением на дому с помощью активных осмотров (медсестринская помощь) и телефонного или телемедицинского мониторингов [476, 490, 501-506].*

• Рекомендуется ведение пациентов с ХСН врачами-кардиологами в комплексе со специализированной мультидисциплинарной командой в стационаре с дальнейшим ведением пациента в условиях амбулаторного наблюдения врачом кардиологом и патронажными сестрами маломобильных пациентов, с проведением телефонного контроля для снижения риски смертельных исходов [475, 490, 493-513].

ЕОК IA (УРР А, УДД 1)

Комментарии. *Эффективной моделью лечения пациентов с ХСН является создание центра ХСН. Проведение большого числа метаанализов, которые включали в себя от 9 до 53 РКИ (12356 пациентов) показало, что только ведение пациента на этапах "бесшовного" сопровождения мультидисциплинарной командой в условиях стационара и амбулаторно кардиологами в содружестве с патронажными сестрами позволяет снизить на 20%, как риски общей смертности, так и регоспитализации. Стратегии, в которых использовался только телефонный контакт с рекомендациями посещения своего лечащего врача в случае ухудшения состояния, снижали число госпитализаций по поводу, но не влияли на смертность и госпитализации по любому поводу. Система медицинского сопровождения пациентов стационарно в комбинации с амбулаторным контролем врачами кардиологами позволяет сохранить более высокую приверженность к терапии, которая подтверждается снижением риска повторных госпитализаций, снижением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [500].*

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Факторы, влияющие на исход заболевания или состояния

Высокая смертность от СН обусловлена, в первую очередь, сердечно-сосудистыми причинами, в том числе прогрессированием СН. Повторные госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН является самым мощным предиктором летального исхода [514, 515]. По данным регистра OPTIMIZE-HF 29,9% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и 29,2% с ФВ ⩾40% госпитализируются повторно в течение 90 дней после выписки [516].

Основными некардиальными причинами декомпенсации СН являются инфекции, неприверженность медикаментозной терапии, несоблюдение водно-солевого режима, злоупотребление алкоголем, прием НПВП, кортикостероидов, препаратов с отрицательным инотропным или кардиотоксичным эффектом.

Инфекции. До 38% декомпенсаций СН, потребовавших госпитализации, обусловлены различными инфекционными заболеваниями [517], в том числе респираторными инфекциями — в 15,3-20% случаев [517, 518]. Частота госпитализации пациентов с ХСН значимо повышается во время сезонного гриппа [519]. Кроме того, наличие респираторной инфекции, включая пневмонию, является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсацией СН [518, 519]. Учитывая связь этих заболеваний, есть основания полагать, что, воздействуя на респираторные инфекции, можно повлиять на течение СН. В первую очередь это относится к гриппу и пневмококковой инфекции, против которых имеются дешевые и доступные вакцины. К настоящему времени отсутствуют завершенные РКИ, в которых бы изучалась эффективность такой иммунизации пациентов с СН. Тем не менее, результаты большинства обсервационных работ свидетельствуют о положительном влиянии использования противогриппозных и противопневмококковых вакцин [520-523]. В наиболее крупном Датском национальном когортном исследовании, включившем 134 048 пациентов с ХСН, ежегодная вакцинация против гриппа сопровождалась снижением риска смерти как от сердечно-сосудистых, так и всех причин на 19%. Наиболее выраженным был эффект в случае вакцинации в начале сезона гриппа (сентябрь-октябрь) [523].

Данных о влиянии противопневмококковой вакцинации на течение СН еще меньше. РКИ так же проводились. В 2020г опубликован метаанализ, включивший 7 обсервационных исследований [524], по данным которого противопневмококковая вакцинация была ассоциирована с 22% снижением риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. СН, или с очень высоким риском их развития. В заключение авторы подчеркнули, что из-за дизайна исследования, а также серьезного риска систематической ошибки в трех из включенных исследований, уровень достоверности результатов снижается.

Несмотря на отсутствие РКИ, в Европейском и Американском руководствах по диагностике и лечению СН содержатся рекомендации по проведению противогриппозной и противопневмококковой иммунизации пациентов с СН, хотя и без указания класса рекомендации и уровня доказанности [115, 253].

- Противогриппозная и противопневмококковая вакцинация рекомендуется всем пациентам ХСН (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска смерти [520-524].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Прием НПВП. НПВП, блокируя компенсаторно повышенный синтез простагландинов у пациентов с СН, повышают сосудистое сопротивление и снижают почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и натрийурез [525, 526]. Эти механизмы вызывают задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации СН [250, 527]. Метаанализ обсервационных исследований, опубликованный в 2016г, подтвердил негативное влияние НПВП на течение СН. Максимальное повышение риска декомпенсации СН наблюдалось при использовании неселективных НПВП, при применении ингибиторов ЦОГ-2 это повышение было меньше и не достигало статистической достоверности. В то же время авторы подчеркнули, что такая разница могла быть обусловлена статистической ошибкой из-за малого количества исследований с ингибиторами ЦОГ-2 [528].

Водно-солевой режим. Проведенные исследования не подтвердили необходимость жесткого ограничения потребления воды и соли [529-531]. В то же время дизайн и мощность исследований не позволяют сформулировать четкие рекомендации с указанием класса и уровнем доказанности. Тем не менее, пациентам с СН следует контролировать объем потребляемой жидкости (1,5-2 литра в сут.) и соли (не >6 граммов соли в сут.).

Алкоголь. Алкоголь строго запрещен только для пациентов с алкогольной кардиопатией. Для всех остальных пациентов с ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид обычных рекомендаций — не >20 мл чистого спирта в день для мужчины и 10 мл — для женщины [532].

7.2. Острая декомпенсация СН

ОСН — клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением или утяжелением симптомов и признаков, характерных для нарушенной функции сердца. ОСН — угрожающее жизни состояние, требующее немедленного медицинского

Таблица 11

Классификация тяжести острой декомпенсации ХСН

Класс	Периферическая гипоперфузия (температура кожных покровов)	Влажные незвонкие хрипы в легких при аускультации
1 (A)	нет (“теплые”)	нет (“сухие”)
2 (B)	нет (“теплые”)	есть (“влажные”)
3 (L)	есть (“холодные”)	нет (“сухие”)
4 (C)	есть (“холодные”)	есть (“влажные”)

вмешательства и в большинстве случаев неотложной госпитализации. Под ОДСН понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН.

7.2.1. Клинические проявления, классификация и патогенез ОСН

Клинические проявления ОСН многообразны, но в целом сводятся к двум вариантам — наличию признаков застоя и/или гипоперфузии.

Признаки застоя по малому кругу кровообращения возникают за счет повышения давления в капиллярах легких и по тяжести клинических проявлений варьируются от слабости и утомляемости до развернутой картины отека легких. К типичным признакам относится также ортопноэ, пароксизмальная одышка по ночам, влажные незвонкие хрипы при аускультации обоих легких и характерные изменения на рентгенограмме грудной клетки. Признаки застоя по большому кругу кровообращения включают растяжения вен шеи, увеличение печени, гепатоюгулярный рефлюкс, симптомы застоя в пищеварительном тракте, двусторонние периферические отеки, асцит. Быстро нарастающий застой по большому кругу кровообращения может сопровождаться болезненностью в правых отделах живота за счет растяжения капсулы печени.

Признаки застоя (в особенности по малому кругу кровообращения) не всегда свидетельствуют о накоплении жидкости (перегрузке жидкостью). Они могут возникать из-за быстрого перераспределения крови за счет изменения тонуса сосудов.

Проявления гипоперфузии являются следствием низкого сердечного выброса и по тяжести клинических проявлений варьируются от слабости и утомляемости до развернутой картины шока (холодные и влажные конечности, олигурия, спутанность сознания, слабое наполнение пульса). Гипоперфузия часто сочетается с артериальной гипотонией, но не может отмечаться и у пациентов с САД >90 мм рт.ст.

У пациента с ОДСН признаки застоя и гипоперфузии могут присутствовать как по-отдельности, так и одновременно, меняясь по ходу лечения.

При декомпенсации ХСН обычно имеется период постепенного утяжеления клинических проявлений с нарастанием задержки жидкости в организме. Однако при внезапном присоединении провоцирующего фактора (например, быстром повышении АД, возникновении тахиаритмии, ишемии миокарда) ОДСН может развиться у пациентов с компенсированной ХСН, не имеющих существенной задержки жидкости.

Наличие ОДСН не обязательно свидетельствует о низкой ФВ ЛЖ. При аналогичных клинических проявлениях ОДСН ФВ ЛЖ может оказаться как сниженной (<40%), так и промежуточной (ФВ 40-49%) и даже сохраненной (⩾50%). При любых клинических проявлениях ОСН не исключено преобладание ДД ЛЖ. Эти обстоятельства следует учитывать при выборе способов лечения, в частности при принятии решения о применении кардиотонических лекарственных средств

• У пациентов с ОСН рекомендуется использовать шкалу клинической оценки гемодинамического профиля, расширенную за счет учета совокупности признаков застоя и гипоперфузии, в том числе для выбора начального лечения ОСН (табл. 11) [533, 534].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

7.2.2. Диагностика ОДСН

У всех пациентов с подозрением на ОДСН рекомендуется учитывать данные анамнеза и выполнить физикальное обследование для оценки тяжести состояния [535].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• Пациентам с ОДСН рекомендуется оценить наличие и выраженность одышки, возможность лежать горизонтально (наличие ортопноэ), участие в акте дыхания вспомогательных мышц, ЧДД, выраженность гипоксемии (цианоза), определить САД и диастолическое АД, оценить ЧСС и характер сердечного ритма, температуру тела, наличие и выраженность признаков периферической гипоперфузии (холодные кожные покровы, слабое наполнение пульса, заторможенность, адинамия), наличие и выраженность чрезмерного накопления жидкости и застоя (влажные незвонкие хрипы в легких, растяжение шейных вен, двусторонние периферические

отеки, увеличенная печень, асцит, гидроторакс, гидроперикард) для верификации диагноза и определения тяжести состояния [535].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

У пациентов с подозрением на ОДСН при обследовании рекомендовано использовать следующие диагностические методы:

• Прицельная рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам с ОДСН для выявления венозного застоя в легких, плеврального выпота, верификации отека легких и дифференциальной диагностики [536].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

• ЭхоКГ рекомендуется пациентам с ОДСН в первые 48 ч после госпитализации для выявления заболеваний, лежащих в основе ОДСН, механизма развития ОДСН и для дифференциальной диагностики [537-541].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Пациентам с ОДСН при развитии шока, подозрении на остро возникшее нарушение внутрисердечной гемодинамики или расслоение аорты ЭхоКГ рекомендована к выполнению немедленно для выявления заболеваний, лежащих в основе ОДСН, механизма развития ОДСН и для дифференциальной диагностики.*

• Повторная ЭхоКГ в период госпитализации у стабильных пациентов не рекомендуется [538].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• Трансторакальное ультразвуковое исследование легких рекомендуется использовать у пациентов с ОДСН для быстрого выявления признаков интерстициального отека (так называемый “blue-protocol” при наличии соответствующего опыта) и гидроторакса [542, 543].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

• ЭКГ в 12-ти отведениях рекомендовано всем пациентам с ОДСН в максимально быстрые сроки для выявления нарушений ритма и проводимости и исключения острого коронарного синдрома [544, 545].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Наибольшее значение имеет выявление острой ишемии миокарда, указывающей на необходимость срочных вмешательств для восстановления коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом, а также тахи- или брадиаритмий, способствующих возникновению ОДСН.*

• Пациентам с ОДСН определение насыщения крови кислородом при анализе артериальной крови рекомендовано только в случаях, когда оксигенацию нельзя быстро оценить с помощью пульсовой оксиметрии или необходима точная оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в крови (в частности, при наличии артериального катетера у пациентов с кардиогенным шоком) для определения тяжести состояния [546].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с отеком легких или ХОБЛ рекомендуется использование венозной крови для определения pH, парциального давления углекислого газа и концентрации лактата [546].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Инвазивная оценка показателей гемодинамики при катетеризации легочной артерии для диагностики ОДСН всем пациентам не рекомендуется [546].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Проведение инвазивной оценки гемодинамики рекомендовано только у гемодинамически нестабильных пациентов при необходимости выявления механизма декомпенсации [546].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

• Катетеризация артерий или центральных вен пациентам с ОДСН для диагностических целей не рекомендована [546].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Для всех пациентов рекомендовано определение в крови уровня креатинина (с вычислением клиренса креатинина или СКФ), для выявления поражения других органов и систем организма и определения возможной тактики лечения [547].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

• Для всех пациентов рекомендовано выполнение развернутого общего анализа крови, определение в крови мочевины (или остаточного азота), калия, натрия, глюкозы, билирубина и печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) для выявления поражения других органов и систем организма и определения возможной тактики лечения [253].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У всех пациентов ОДСН при поступлении в стационар для определения прогноза рекомендовано определить концентрацию сердечных тропонинов T или I в крови [548-551].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *При ОДСН он часто бывает повышенным, что далеко не всегда свидетельствует о наличии острого ИМ [548-551].*

• У всех пациентов с остро возникшей одышкой рекомендовано определение уровня в крови натрийуретических пептидов — BNP или NT-proBNP для подтверждения диагноза ОДСН [549, 552-555].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Это исследование рекомендовано для разграничения ОДСН и несердечных причин одышки, оценки тяжести ОДСН и ее прогноза при госпитализации, а также оценки прогноза ОДСН по изменению уровня этих биомаркеров перед выпиской.*

• Пациентам с подозрением на ОДСН рекомендовано использование следующих уровней натрий-

Таблица 12

Цели лечения ОДСН в стационаре

В блоке (палате, отделении) интенсивной терапии
Улучшение показателей гемодинамики и перфузии органов. Восстановление оксигенации крови. Уменьшение выраженности симптомов. Ограничение повреждения сердца и почек. Предупреждение тромбоэмболических осложнений. Минимизация времени пребывания в отделении интенсивного лечения. **ЕОК IIaB** [546].
За время лечения в стационаре
Выявление причины ОДСН и значимой сопутствующей патологии. Подбор лечения для контроля симптомов, застоя и поддержания оптимального АД. Начало и титрование доз лекарственных средств, положительно влияющих на течение и прогноз заболеваний, лежащих в основе ОДСН. При необходимости рекомендована имплантация различных устройств. **ЕОК IIaB** [253, 547].
В стационаре перед выпиской и при длительном амбулаторном лечении
Разработать план лечения конкретного пациента, включающий порядок (расписание) увеличения доз лекарственных средств и мониторирования медикаментозной терапии, необходимость и время оценки показаний для имплантации различных устройств, указание, кто и когда будет осуществлять наблюдение за пациентом. Включение пациента в программу лечения, имеющегося у него заболевания, образовательные мероприятия для пациента и рекомендации по образу жизни. Предупреждение повторной госпитализации вскоре после выписки. Уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни и выживаемости. **ЕОК IIaB** [508].

Сокращения: АД — артериальное давление, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

уретических пептидов при уровне BNP в крови <100 пг/мл, NT-proBNP <300 пг/мл для исключения диагноза ОДСН [549, 552-555].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *В пользу ОДСН свидетельствует концентрация BNP в крови >400 пг/мл; NT-proBNP >450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл у пациентов 50-75 лет и >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет [554].*

7.2.3. Биомаркеры для оценки прогноза или дополнительной стратификации риска пациентов ОДСН

• Стратификация риска рекомендована пациентам с ОДСН в ранние сроки заболевания, в разные сроки стационарного лечения и при выписке для определения подхода к лечению пациента, принятия решения о возможности его перемещения внутри стационара и сроках безопасной выписки на амбулаторное лечение [253].

ЕОК IIbB (УУР C, УДД 5)

• Определение концентрации в крови BNP или NT-proBNP пациентам с ОДСН для определения прогноза рекомендуется при поступлении, при выписке, а также на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [57, 552, 556-560].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Снижение его уровня к выписке сопряжено с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализации в ближайшие 6 мес. Прогностическое значение BNP непосредственно при поступлении в стационар невелико.*

7.3. Лечение ОДСН

7.3.1. Цели лечения ОСН в стационаре

Цели лечения ОСН в стационаре представлены в таблице 12.

7.3.2. Подходы к первоначальному ведению ОДСН

• Пациентам с ОДСН после госпитализации для улучшения клинических исходов проведение клинической оценки, обследования и лечения рекомендуется начать в максимально быстрые сроки и осуществлять одновременно.

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• При первоначальной оценке состояния пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов помимо скорейшей постановки диагноза и дифференциальной диагностики рекомендовано выявление факторов, провоцирующих и/или усугубляющих ОДСН [546].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов лечебное воздействие на факторы, провоцирующие или усугубляющие течение ОДСН рекомендовано осуществлять как можно быстрее наряду с устранением клинических проявлений ОДСН [546].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН мониторирование насыщения крови кислородом с помощью пульсовой оксиметрии или анализа артериальной крови сразу после госпитализации для оценки клинического состояния пациента рекомендовано только в тех случаях, когда оксигенацию нельзя быстро оценить

с помощью пульсовой оксиметрии или необходима точная оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в крови [561].

ЕОК IC (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с отеком легких или ХОБЛ для оценки клинического состояния рекомендуется провести оценку pH, напряжения углекислого газа в венозной крови и, возможно, уровня лактата, особенно при наличии отека легких или ХОБЛ в анамнезе [253].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН при насыщении крови кислородом <90% (по данным пульсовой оксиметрии или при определении данного показателя в артериальной крови) для улучшения клинических исходов рекомендована оксигенотерапия [562].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Если нет противопоказаний, концентрация кислорода в дыхательной смеси при необходимости может быть увеличена до максимума; при этом следует избегать гипероксии.*

• У пациентов с ОДСН и достаточно выраженными расстройствами дыхания для улучшения клинических исходов как можно скорее рекомендуется начать неинвазивную вентиляцию легких на фоне спонтанного дыхания [563].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН при применении различных методов поддержки дыхания для улучшения клинического состояния рекомендуется мониторировать насыщение крови кислородом с помощью пульсовой оксиметрии, избегая гипероксигенации, особенно у пациентов с ХОБЛ [561].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и дыхательной недостаточностью (ЧСС >25 уд./мин, насыщение крови кислородом <90%), а также при отеке легких для улучшения клинического состояния рекомендуется скорейший перевод пациента на неинвазивную вентиляцию легких, осуществляемую на фоне спонтанного дыхания [564].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Под неинвазивной вентиляцией легких понимают проведение респираторной поддержки без выполнения интубации трахеи, катетеризации трахеи или трахеостомии, где взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи плотно подогнанных носовых и лицевых масок. Кроме этого, в отличие от увлажненного кислорода через носовые катетеры, с помощью маски неинвазивной вентиляции можно достичь высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.*

• У пациентов с ОДСН в качестве методов неинвазивной вентиляции легких при ОДСН для улучшения клинического состояния рекомендуются дыхание под постоянным положительным давлением (CPAP) и двухуровневая вентиляция под положительным давлением (BiPAP) [569].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с кардиогенным отеком легких и показаниями к проведению неинвазивной вентиляции для улучшения клинических исходов рекомендуется CPAP [563].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с гиперкапнией и ацидозом (в типичном случае, имеющих ХОБЛ) при наличии показаний к вспомогательной вентиляции легких для поддержки вдоха рекомендуется BiPAP.

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Использование данных методов позволяет уменьшить выраженность дыхательных расстройств и потребность интубации трахеи с механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [563].*

• У пациентов с ОДСН и артериальной гипотонией применение CPAP/BiPAP не рекомендуется [563].

ЕОК IIIC (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и наличием нарушений сознания, комы любой этиологии, психомоторного возбуждения, апноэ и гипопноэ, нестабильных показателей гемодинамики, угрожающих жизни нарушений ритма, неспособности обеспечить проходимость дыхательных путей (обструкция верхних дыхательных путей, невозможность лаважа трахеобронхиального дерева), невозможности плотного прилегания маски из-за деформации лицевого скелета, острого синусита или отита для улучшения клинических исходов рекомендуется интубация трахеи с ИВЛ [563].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН с дыхательной недостаточностью с гипоксемией (парциальное давление кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст. или 8,0 кПа), гиперкапнией (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови >50 мм рт.ст. или 6,65 кПа) и ацидозом (pH <7,35), которые не могут быть устранены неинвазивной вентиляцией легких для улучшения клинических исходов рекомендуется интубация трахеи с ИВЛ [563].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН при сохранении одышки с ЧДД >35 в мин на фоне неинвазивной вентиляции легких для улучшения клинических исходов рекомендуется интубация трахеи с ИВЛ [563].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с ОДСН для контроля диуреза рутинная установка мочевого катетера не рекомендуется [546].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ОДСН без выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии сразу после госпитализации в стационар для улучшения

клинического состояния рекомендуется в/в введение фуросемида** (если его не вводили догоспитально) [566].

ЕОК IB (УУР C, УДД 3)

• Пациентам с ОДСН в случаях, когда накопление жидкости не предполагается и единственным механизмом декомпенсации представляется остро возникшее перераспределение крови (например, гипертонический криз у пациентов, до этого эпизода не имевших проявлений СН, нарушенной сократительной способности ЛЖ и патологии клапанов сердца) в/в введение фуросемида** не рекомендуется [566].

ЕОК IB (УУР C, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН, ранее находившихся на хроническом приеме петлевых диуретиков для лечения ХСН, для улучшения клинического состояния рекомендуется в/в назначение фуросемида** в дозе, как минимум эквивалентной принимаемой ранее перорально [567].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН с САД >90 мм рт.ст., не имеющих признаков гипоперфузии, для облегчения симптомов (прежде всего одышки) и уменьшения застоя в легких рекомендовано в/в введение периферических вазодилататоров [568].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН с признаками застоя без артериальной гипотонии для облегчения одышки рекомендуется начинать лечение с в/в введения петлевых диуретиков и в/в инфузии периферических вазодилататоров [568].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН в случаях, когда накопления жидкости не предполагается и нет артериальной гипотонии (например, при наличии АГ в момент госпитализации у до этого компенсированных пациентов) для облегчения симптомов рекомендуется использование периферических вазодилататоров с крайней осторожностью в выборе дозы мочегонного (или возможном отказе от их использования) [568].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН с ФП/трепетанием предсердий для устранения тахисистолии пациентам с рекомендуются β-АБ [569, 570].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Их использование при ОДСН требует осторожности, особенно у пациентов с артериальной гипотонией и признаками выраженной задержки жидкости. В идеале решение о применении β-АБ стоит принимать, убедившись в отсутствии выраженных нарушений сократительной способности ЛЖ.*

• У пациентов с ОДСН с ФП/трепетанием предсердий для устранения тахисистолии и противопоказаниями, невозможностью использовать или недостаточной эффективностью β-АБ рекомендовано в/в введение дигоксина** для контроля ЧСС [569, 570].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН с ФП/трепетанием предсердий для устранения тахисистолии и противопоказаниями, невозможностью использовать или недостаточной эффективностью β-АБ рекомендовано рассмотреть возможность в/в введения амиодарона** для контроля ЧСС [571-573].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

• Пациентам с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ для улучшения клинических исходов рекомендуется сохранить (или начать) лечение, оказывающее благоприятное влияние на прогноз [253, 574].

ЕОК IC (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ <40% рекомендовано назначение определенных (целевых) доз некоторых β-АБ (бисопролола**, карведилола** или метопролола** (таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия) при ХСН, карведилола или метопролола** при ИМ), иАПФ и у части пациентов антагонистов альдостерона (спиронолактона** или эплеренона) для улучшения прогноза [575].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *У пациентов с ОДСН при гиперкалиемии (концентрация калия в крови >5,5 ммоль/л) или тяжелой почечной недостаточности необходимы отмена, временное прекращение или снижение дозы препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему для улучшения клинических исходов [581]. Пациентам с ОДСН после стабилизации показателей гемодинамики и улучшения функции почек рекомендовано возобновить (или начать) прием препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему с постепенным увеличением доз вплоть до целевых (или, если это не удалось, до максимально переносимых у данного пациента) для улучшения клинического состояния [576].*

• У пациентов с ОДСН при САД <85 мм рт.ст. и/или ЧСС <50 ударов в мин рекомендуются отмена, временное прекращение или снижение дозы β-АБ для улучшения клинических исходов [577].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, учитывая преимущество валсартан+сакубитрил** над иАПФ и получавших этот препарат ранее рекомендуется сохранить прием валсартан+сакубитрил** для улучшения клинических исходов [184, 578].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и систолической дисфункцией после стабилизации гемодинамики пациента (систолическое АД >100 мм рт.ст., отсутствие необходимости в парентеральном введении мочегонных) рекомендуется рассмотреть возможность ини-

циации валсартан+сакубитрил** для улучшения клинических исходов [184, 578].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

Оценка состояния пациента с ОСН в период госпитализации. Критерии стабилизации и выписки

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется мониторировать ЧДД, насыщение крови кислородом, состояние сердечного ритма, ЧСС и АД неинвазивными методами, ежедневно определять массу тела и тщательно учитывать объем введенной и выделенной жидкости [579].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется ежедневно оценивать признаки, связанные с перегрузкой жидкостью (одышка, застойные хрипы в легких, периферические отеки, масса тела) [580].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре определение уровня креатинина, мочевины и электролитов в крови рекомендуется осуществлять как минимум один раз в 48 ч, а в случаях, когда проводится в/в терапия или используются средства, влияющие на РААС — ежедневно [546].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В тяжелых случаях возможна более частая лабораторная оценка. Функция почек может быть нарушенной при госпитализации и в дальнейшем улучшиться или ухудшиться на фоне лечения мочегонными.*

• У пациентов с ОДСН для определения прогноза перед выпиской из стационара рекомендуется повторно оценить концентрацию натрийуретических пептидов в крови [576].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется использовать в качестве определяющего фактора для возможности перемещения между разными подразделениями стационара реакцию на лечение [580].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 4)

• У пациентов с рецидивирующими эпизодами ОДСН для улучшения клинического состояния не рекомендована быстрая выписка или слишком быстрый перевод в подразделения с менее активным наблюдением и лечением пациентов [579].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Перед выпиской из стационара после лечения необходимо, чтобы пациент был гемодинамически стабильным, было ликвидировано накопление жидкости, а функция почек и клиническое состояние пациента на фоне приема пероральных препаратов оставались стабильными как минимум в ближайшие 24 ч.*

• Пациентам с ОДСН для улучшения клинических исходов рекомендуется проведение первого амбулаторного визита к врачу или другому медицинскому работнику, вовлеченному в оказание медицинской помощи подобным пациентам в первую неделю после выписки (альтернативный подход — звонок по телефону в первые 3 дня и визит в пределах 2 недель после выписки) [508].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

• Для улучшения клинических исходов у пациентов с ХСН после эпизода ОДСН рекомендуется организация специализированной структуры, включающей врачей разных специальностей [581].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

Стратегии лечения пациентов с ОСН, направленные на уменьшение рецидивов и улучшение выживаемости

• У пациентов, переживших ОДСН, после выписки из стационара рекомендуется надлежащее лечение заболеваний и нарушений, осложнившихся ОДСН и/или способных спровоцировать новый эпизод декомпенсации для улучшения клинических исходов [576].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *У пациентов, переживших ОДСН, после выписки из стационара рекомендуется поддержание нормального АД у пациентов с АГ, нормоволемии при ХСН, коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики, предотвращение пароксизмов тахиаритмии или эпизодов тахисистолии при сохраняющихся устойчивых нарушениях ритма сердца (ФП или трепетании предсердий), адекватное лечение болезней легких и предотвращении повторных эпизодов легочной эмболии для улучшения клинических исходов [547].*

• У пациентов ХСНсФВ ЛЖ <40% рекомендовано титрование вплоть до достижения целевых доз β-АБ, иАПФ (при непереносимости АРА) или валсартан+сакубитрил**; антагонистов альдостерона (спиронолактона** или эплеренона) для улучшения клинических исходов [575, 582].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Подбор доз может быть начат после стабилизации показателей гемодинамики и при отсутствии других противопоказаний. У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в случае, если титрование доз этих препаратов не было завершено в стационаре, требуется его продолжение на амбулаторном этапе и соответствующие предписания должны быть даны при выписке [577].*

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, принимавших β-АБ, рекомендуется сохранение приема препаратов этой группы для улучшения клинических исходов, если нет выраженной брадикардии, АВ-блокад высокой степени, симптоматической артериальной гипотонии и гипоперфузии [576, 582].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 3)

Таблица 13

Периферические вазодилататоры, рекомендуемые для лечения ОДСН

Препарат	Скорость в/в инфузии	Основные побочные эффекты
Нитроглицерин**	Начальная доза 10-20 мкг/мин, при необходимости повышение до 200 мкг/мин	Артериальная гипотония, головная боль
Изосорбида динитрат**	Начальная доза 1 мг/ч, при необходимости повышение до 10 мг/ч	Артериальная гипотония, головная боль
Нитропруссида натрия дигидрат	Начальная доза 0,3 мкг/кг/мин, при необходимости повышение до 5 мкг/кг/мин	Артериальная гипотония

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, принимавших β-АБ, в ситуациях временного снижения дозы или прекращения приема β-АБ в момент госпитализации рекомендовано последующее возобновление титрования доз вплоть до целевой, когда состояние стабилизируется для улучшения клинических исходов [576, 582].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

7.3.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с ОДСН

Наркотические анальгетики

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинического состояния рутинное использование наркотических анальгетиков не рекомендуется [583, 584].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Природные алкалоиды опия (опиоиды), такие как морфин**, в небольших исследованиях продемонстрировали способность уменьшать конечно-диастолическое давление в ЛЖ, постнагрузку, ЧСС и выраженность одышки. Поэтому использование наркотических анальгетиков не может быть рекомендовано всем пациентам с ОДСН, подход к их назначению должен быть индивидуализирован. В/в введение морфина** может с осторожностью осуществляться у пациентов с болевым синдромом, выраженной одышкой (обычно при отеке легких) и возбуждением.*

Периферические вазодилататоры

• У пациентов с ОДСН с САД >90 мм рт.ст. и отсутствием симптоматической артериальной гипотензии для улучшения клинической симптоматики рекомендовано проведение в/в инфузии периферических вазодилататоров [568].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ОДСН с САД >90 мм рт.ст. и отсутствии симптоматической артериальной гипотензии для улучшения клинической симптоматики при в/в введении периферических вазодилататоров рекомендуется тщательный мониторинг клинической симптоматики, величины САД и титрование дозы вазодилататоров (табл. 13) [568]. У пациентов с ОДСН и выраженным митральным или аортальным стенозом применение периферических вазодилататоров не рекомендуется [585]. При непрерывном применении органических нитратов следует ожидать возникновения толерантности, требующей увеличения доз.*

Диуретики

• У пациентов с ОДСН, имеющих признаки накопления жидкости (перегрузки жидкостью) и застоя для улучшения клинической симптоматики в качестве основной линии терапии рекомендовано в/в введение петлевых диуретиков [586].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Петлевые диуретики рекомендуются либо в виде внутривенных болюсов, либо в виде непрерывной в/в инфузии, при этом доза и длительность введения должны корректироваться в зависимости от клинического статуса и симптоматики [547]. Помимо увеличения экскреции солей и воды они обладают некоторым вазодилатирующим эффектом, способствующим снижению преднагрузки.*

• У пациентов с ОДСН до ликвидации признаков гипоперфузии использование диуретиков не рекомендуется [253, 547].

ЕОК IIIB (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН на фоне в/в применения петлевых диуретиков рекомендуется регулярно оценивать симптомы, объем выделяемой мочи, функции почек и концентрацию электролитов в крови для улучшения клинического статуса [547].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

• У пациентов с ОДСН на фоне в/в применения петлевых диуретиков с резистентными отеками или недостаточным ответом на терапию рекомендуется комбинация петлевых диуретиков (фуросемида** или торасемида) с тиазидными для улучшения клинических симптомов с одновременным особенно тщательным наблюдением для предотвращения гипокалиемии, дисфункции почек и гиповолемии [253, 587].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН на фоне в/в применения петлевых диуретиков в случае сохраняющейся резистентности рекомендовано добавление ацетазоламида** для улучшения клинической симптоматики [253].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Оптимальный режим диуретической терапии и подход к дозированию препаратов на сегодняшний день не определены. Соответственно, в случаях, когда раннее назначение диуретиков возможно, рекомендуется использовать минимальные дозы, достаточные для достижения клинического эффекта,*

Таблица 14

Дозы негликозидных инотропных средств

Препарат	В/в болюс	Скорость в/в инфузии
Добутамин**	нет	2-20 мкг/кг/мин
Допамин**	нет	1,5-3,5 мкг/кг/мин (начальная доза) 3-5 мкг/кг/мин (кардиотоник) >5 мкг/кг/мин (кардиотоник и вазопрессор)
Левосимендан**	12 мкг/кг в течение 10 мин (не рекомендуется при артериальной гипотонии)	0,1 мкг/кг/мин, доза может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин или уменьшена до 0,5 мкг/кг/мин

Таблица 15

Дозы вазопрессорных препаратов

Препарат	В/в болюс	Скорость в/в инфузии
Норэпинефрин**	нет	0,2-1,0 мкг/кг/мин
Эпинефрин**	В/в 1 мг в случае реанимационных мероприятий, при необходимости повторять каждые 3-5 мин	0,05-0,5 мкг/кг/мин

учитывая при выборе функцию почек и дозы, применяемые ранее.

• У пациентов с ОДСН на фоне в/в применения петлевых диуретиков рекомендовано проведение обязательного мониторинга СКФ всем пациентам, получающим в/в мочегонные, для своевременного выявления острого повреждения почек [547].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

Негликозидные инотропные (кардиотонические) препараты (табл. 14)

• У пациентов с ОДСН и артериальной гипотонией (САД <90 мм рт.ст.) и/или проявлениями гипоперфузии на фоне адекватного давления заполнения желудочков сердца (отсутствия гиповолемии) рекомендуется рассмотреть краткосрочное в/в введение кардиотонических препаратов (исключая сердечные гликозиды) (негликозидных инотропных средств) для увеличения сердечного выброса, повышения САД, улучшения тканевой перфузии и поддержания нормального функционирования органов-мишеней [588].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Введение негликозидных инотропных препаратов рекомендуется начинать с относительно низких доз, постепенно повышая дозу при условии тщательного мониторирования ЭКГ и АД для предотвращения возможных неблагоприятных эффектов терапии [589].*

• У пациентов с ОДСН, рекомендуется в/в введение левосимендана**, который в этой ситуации предпочтительнее добутамина** и допамина** для устранения неблагоприятного эффекта блокады β-адренорецепторов, приводящей к артериальной гипотонии и гипоперфузии [590].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

• У пациентов с ОДСН без симптоматической артериальной гипотонии или гипоперфузии не рекомендуются негликозидные инотропные средства по соображениям безопасности [591].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН при использовании негликозидных инотропных препаратов, в особенности добутамина** и допамина**, рекомендовано мониторирование ЭКГ и АД для профилактики возникновения нарушений сердечного ритма [591].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН использование негликозидных инотропных препаратов рекомендуется с целью улучшения клинических симптомов только у пациентов с выраженным снижением сердечного выброса, приводящим к нарушению перфузии органов, как правило на фоне артериальной гипотонии [592].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 1)

• У пациентов с ОДСН в случаях, когда артериальная гипотония вызвана гиповолемией и другими потенциально обратимыми причинами (по крайней мере до тех пор, пока эти причины не будут устранены) не рекомендуется использование негликозидных инотропных препаратов, в особенности левосимендана [592].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 1)

Вазопрессорные средства (табл. 15)

• У пациентов с ОДСН и кардиогенным шоком, сохраняющимся на фоне в/в инфузии негликозидных инотропных препаратов, рекомендуется применение вазопрессоров (предпочтительно норэпинефрина**) для повышения АД и улучшения перфузии жизненно важных органов [593].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с ОДСН при использовании вазопрессоров рекомендуется мониторирование ЭКГ и АД для предотвращения развития тахикардии, аритмий и ишемии миокарда [593].

ЕОК IC (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с ОДСН применение вазопрессоров не рекомендуется для широкого использования [593].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 1)

Дигоксин**

• У пациентов с ОДСН и с ФП или трепетанием предсердий и ЧСС >110 уд./мин, когда восстановление синусового ритма невозможно или не оправдано для контроля ЧСЖ рекомендуется назначение дигоксина** [571].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *В этих случаях речь о применении дигоксина** идет у пациентов с артериальной гипотонией и другими ограничениями к использованию β-АБ, а также в дополнение к β-АБ при их недостаточной эффективности. Обычная доза при первом использовании дигоксина** — 0,25-1,0 мг в/в (у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью 0,0625-0,125 мг). Величина поддерживающей дозы не всегда очевидна, особенно у пациентов пожилого возраста, при сопутствующих заболеваниях и других факторах, влияющих на его метаболизм.*

БКК

• Недигидропиридиновые БКК рекомендованы с осторожностью. У пациентов с ОДСН при сохраненной ФВ ЛЖ (>50%) при абсолютных противопоказаниях к β-АБ для контроля клинической симптоматики рекомендовано использование недигидропиридиновых БКК для контроля клинической симптоматики [572].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

7.3.4. Профилактика тромбоэмболических осложнений

• Пациентам с ОДСН, не получающим терапию антикоагулянтами по другим показаниям и не имеющих противопоказаний к такому лечению, рекомендуется применение гепарина**, низкомолекулярных гепаринов или синтетического полисахарида фондапаринукса натрия для профилактики тромбоэмболических осложнений [594].

ЕОК IB (УУР B, УДД 1)

7.3.5. Немедикаментозные методы лечения пациентов с ОДСН

• У пациентов с ОДСН при отсутствии эффекта от применения медикаментозных средств и сохранения тяжелой артериальной гипотонии и шока рекомендуется применение механических средств поддержания гемодинамики для контроля клинической симптоматики [595].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

• У пациентов с терминальной СН при двухэтапной трансплантации сердца, либо в качестве альтернативы трансплантации сердца у пациентов с противопоказаниями (возраст, сопутствующие заболевания) или у пациентов с потенциально обратимыми заболеваниями миокарда (например, послеродовая кардиомиопатия) с высокой вероятностью обратного ремоделирования сердца с восстановлением сократительной способности миокарда рекомендуются к использованию в качестве “моста” имплантируемые устройства механической поддержки кровообращения для контроля клинической симптоматики [467, 596-599].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Экстракорпоральные системы механической поддержки кровообращения, использующие центрифужные нагнетатели, способствующие осуществлению циркуляции крови, на основе исключительно магнитного поля, одобрены на срок использования до 30 дней, демонстрируют лучшие гемодинамические показатели, обеспечивающие значительное снижение частоты возникновения инсультов, отсутствие случаев гемолиза и тромбоза насоса, статистически значимое улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов, обеспечивают клиническое преимущество для восстановления сократительных функций миокарда.*

Критерии оценки качества медицинской помощи (табл. 16)

Таблица 16

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с СН

№	Критерии качества	ЕОК	УУР	УДД	Да/нет
1	Выполнена электрокардиография в 12 отведениях	IA	B	3	
2	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	IA	B	3	
3	Выполнена эхокардиография	IA	B	3	
4	Выполнен биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации, калий, натрий, глюкоза, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза)	IA	B	3	
5	Выполнен общий анализ крови	IA	B	3	
6	Выполнен общий анализ мочи	IA	B	3	
7	Выполнено определение уровня натрийуретических пептидов (BNP/NT-proBNP)	IA	A	1	
8	У пациентов с ОДСН проведена терапия петлевыми диуретиками, при необходимости — вазодилататорами и/или инотропными препаратами и/или вазопрессорами	IC	B	3	
9	Начат подбор терапии иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, бета-адреноблокаторов и антагонистами альдостерона или проведена коррекция их дозы согласно существующим рекомендациям	IA	A	1	

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа).

Литература/References

1. Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation-the last 10 years. What's next? Heart. 2007;6(3):1-6. (In Russ.) Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6(3):1-6.
2. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. The results of the Russian hospital register of chronic heart failure in 3 regions of the Russian Federation. Kardiologija. 2015;55(10):5-13. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Юрченко А. В., Лясникова Е. А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):5-13. doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13
3. Fomin IV. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Chronic heart failure. M.:GEOTAR-Media. 2010. p. 7-77. (In Russ). Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.с. 7–77.
4. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24(5):442-63. doi:10.1016/s0195-668x(02)00823-0.
5. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail. 2014;16:1049-55. doi:10.1002/ejhf.159.
6. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011;12(2):63-8.
7. Fomin IV, Badin YuV, Egorova IS, Shcherbinina EV. Gender differences in the prevalence of cardiovascular diseases (data from a cohort study of a representative sample of the Nizhny Novgorod region in 1998-2002). Women's health Problems. 2006;1(1):37-40. (In Russ.) Фомин И. В., Бадин Ю. В., Егорова И. С., Щербинина Е. В. Гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (данные когортного исследования репрезентативной выборки Нижегородской области 1998-2002 гг.). Проблемы женского здоровья. 2006;1(1):37-40.
8. McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. Am Heart J. 1999;138(1 Pt 1):87-94. doi:10.1016/s0002-8703(99)70251-6.
9. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Narusov OYu, et al. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. Cardiological Bulletin. 2016;2:3-33. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Нарусов О. Ю., Мареев Ю. В., Затейщиков Д. А., Осмоловская Ю. Ф., Овчинников А. Г., Самко А. Н., Насонова С. Н., Стукалова О. В., Саидова М. А., Скворцов А. А., Шария М. А., Явелов И. С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник. 2016;2:3-33.
10. McMurray J. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010;362(3):228-38. doi:10.1056/NEJMcp0909392.
11. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA. 2011;306 (15):1669-78. doi:10.1001/jama.2011.1474.
12. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol. 2009;54(18):1695-702. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.019.
13. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(3):317-27. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.046.
14. Ageev FT. Modern concept of diastolic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(7):97-104. (In Russ.) Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(7):97-104.
15. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, at al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. Int J Cardiol. 2014;173(2):163-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.018.
16. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. Eur Heart J. 2002;23(11):877-85. doi:10.1053/euhj.2001.2973.
17. Ageev FT, Ovchinnikov AG, Serbul VM, Belenkov YuN. Left ventricular hypertrophy: renin-angiotensin system role. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Сербул В. М. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(2):98-108.
18. Svirida ON, Ovchinnikov AG, Ageev FT. Pathogenetic approach to therapy for patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. Kardiologicheskij Vestnik. 2011;1:33-9. (In Russ.) Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Свирида О. Н. Патогенетический подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Кардиологический вестник. 2011;1:33-9.
19. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006;27(1):65-75. doi:10.1093/eurheartj/ehi555.
20. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). Circ Heart Fail. 2011;4(1):27-35. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932996.
21. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54(2):86-96. doi:10.1016/j.pcad.2011.03.003.
22. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation. 1993;88(1):107-15. doi:10.1161/01.cir.88.1.107.
23. Mareev VYu, Danielyan MYu, Belenkov YuN. Effect of therapy on prognosis and survival of patients with chronic heart failure. Russkij Medicinskij Zhurnal. 1999;2:9. (In Russ.) Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Русский медицинский журнал. 1999;2:9.
24. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
25. Yakushin SS, Smirnova EA, Liferov RA. Survival of patients with chronic heart failure (data from a cohort study of a representative sample of the population of the Ryazan region). Heart failure. 2011;12(4):218-21. (In Russ.) Якушин С. С., Смирнова Е. А., Лиферов Р. А. Выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью (данные когортного исследования репрезентативной выборки населения Рязанской области). Сердечная недостаточность. 2011;12 (4):218-21.
26. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal proB-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail. 2009;11(3):281-91. doi:10.1093/eurjhf/hfn046.
27. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):170-7. doi:10.1093/eurjhf/hfn031.
28. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. Lancet. 2009;374(9689):543-50. doi:10.1016/S0140-6736(09)61378-7.
29. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):40-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.067.
30. Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VYu, on behalf of researchers. The first results of the Russian epidemiological studies on heart failure. Heart Failure Journal. 2003;4(1):26-30. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4(1):26-30.
31. Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VY, et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7.
32. Ageev FT, Belenkov YN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in European area of Russian Federation — data from EPOCH-HF. Serdechnaya Nedostatochnost. 2006;7(1):112-5. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):112-5.
33. Davie P, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM. 1997;90:335-9. doi:10.1093/qjmed/90.5.335.
34. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13:1-207. doi:10.3310/hta13320.
35. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail. 2011;13:518-27. doi:10.1093/eurjhf/hfr021.
36. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev. 2006;11:95-107. doi:10.1007/s10741-006-9481-0.
37. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124:2865-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216.
38. Weingärtner O, Hasan T, Böhm M. Pathophysiology and differential diagnosis of dyspnea Herz. 2004;29(6):595-601. doi:10.1007/s00059-004-2594-0.
39. Fries R. Differential diagnosis of leg edema. MMW Fortschr Med. 2004;146(16):39-41.

40. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
41. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
42. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. Circulation. 2009;119(24):3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
43. Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, Tereschenko SN. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. Kardiologiia. 2015;55(5):22-8. (In Russ). Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22-8. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28
44. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
45. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2017;376(9):897. doi:10.1056/NEJMc1615918.
46. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018;6(1):1-7. doi:10.1016/j.jchf.2017.07.012.
47. Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2014;11(4):354-65. doi:10.1007/s11897-014-0223-7.
48. Liu M, Fang F, Yu CM. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — A Commonly Ignored Fact. Circ J. 2015;79(5):954-9. doi:10.1253/circj.CJ-15-0056.
49. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2017.65.
50. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. 2015;350:h910. doi:10.1136/bmj.h910.
51. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTpro мозговой натрийуретический пептид in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7:537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
52. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract. 2006;56:327-33.
53. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. J Card Fail. 2000;6:194-200. doi:10.1054/jcaf.2000.9676.
54. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet. 1997;350:1349-53. doi:10.1016/S0140-6736(97)06031-5.
55. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. Am J Med. 2001;111:274-9. doi:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.
56. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail. 2011;17:729-34. doi:10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
57. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol. 2001;37:386-91. doi:10.1016/s0735-1097(00)01157-8.
58. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. Am J Kidney Dis. 2003;41:571-9. doi:10.1053/ajkd.2003.50118.
59. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. 2013;34:816-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs224.
60. Jankowska EA Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:827-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs377.
61. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35:455-69. doi:10.1093/eurheartj/eht386.
62. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. Eur Heart J. 2014;35:416-8. doi:10.1093/eurheartj/eht515.
63. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. Curr Heart Fail Rep. 2009;6:272-80. doi:10.1007/s11897-009-0037-1.
64. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2009;54:422-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.049.
65. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. BMC Res Notes. 2020;13:178. doi:10.1186/s13104-020-05031-3.
66. Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG. Γ-glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(3):830-5. doi:10.1161/ATVBAHA.111.240457.
67. Poelzl G, Eberl C, Achrainer H, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2009;2(4):294-302. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735.
68. Ess M, Mussner-Seeber C, Mariacher S, et al. γ-Glutamyltransferase rather than total bilirubin predicts outcome in chronic heart failure. J Card Fail. 2011;17(7):577-84. doi:10.1016/j.cardfail.2011.02.012.
69. Yamazoe M, Mizuno A, Nishi Y, et al. Serum alkaline phosphatase as a predictor of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure. J Cardiol. 2016;67(5):412-417. doi:10.1016/j.jjcc.2015.08.004.
70. Shamban L, Patel B, Williams M. Significantly Elevated Liver Alkaline Phosphatase in Congestive Heart Failure. Gastroenterology Res. 2014;7(2):64-8. doi:10.14740/gr600w.
71. Rhee CM, Curhan GC, Alexander ER, et al. Subclinical Hypothyroidism and Survival: The Effects of Heart Failure and Race J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2326-36. doi:10.1210/jc.2013-1039.
72. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. Am J Med. 2005;118:132-6. doi:10.1016/j.amjmed.2004.07.052.
73. Passino C, Pingitore A, Landi P, et al. Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure.J Card Fail. 2009;15:35-40. doi:10.1016/j.cardfail.2008.08.008.
74. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. Heart Failure Reviews. 2016;21:361-4. doi:10.1007/s10741-016-9556-5.
75. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;2(11):1933-40. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.016.
76. Cappola A. R., Fried L. P., Arnold A. M. at al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006; 295:1033–1041. doi: 10.1001/jama.295.9.1033
77. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, et al. Prog nostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). Am J Cardiol. 2013;111(4):574-81. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.042.
78. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2004;6(5):571-6. doi:10.1016/j.ejheart.2004.03.013.
79. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ. 1996;312(7025):222. doi:10.1136/bmj.312.7025.222.
80. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med. 2002;112:437-45. doi:10.1016/s0002-9343(02)01048-3.
81. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Impact of echocardiography in patients hospitalized for heart failure: a prospective observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101:465-73. doi:10.1016/j.acvd.2008.06.012.
82. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. J Am Coll Cardiol. 2007;50:381-96. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.048.
83. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. J Am Coll Cardiol. 1999;33:164-70. doi:10.1016/s0735-1097(98)00523-3.
84. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. J Card Fail. 2009;15:586-92. doi:10.1016/j.cardfail.2009.03.002.
85. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
86. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
87. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):40-56. doi:10.1016/j.echo.2014.09.009.
88. EchoNoRMAL (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart) Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:656-65. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.014.

89. Muraru D, Badano LP, Peluso D, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:618-28. doi:10.1016/j.echo.2013.03.014.
90. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:680-90. doi:10.1093/ehjci/jet284.
91. Alherbish A, Becher H, Alemayehu W, et al. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiography. 2018;35(11):1746-54. doi:10.1111/echo.14152.
92. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1799-808. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.037.
93. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2011;124(14):1527-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324.
94. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Automated quantification of mitral inflow and aortic outflow stroke volumes by three-dimensional real-time volume color-flow Doppler transthoracic echocardiography: comparison with pulsed-wave Doppler and cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25(1):56-65. doi:10.1016/j.echo.2011.10.004.
95. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. Eur Heart J. 2005;26(6):607-16. doi:10.1093/eurheartj/ehi083.
96. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, et al. Analysis of left ventricular volumes and function — a multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:292-301. doi:10.1016/j.echo.2013.12.005
97. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
98. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:1019-24. doi:10.1016/j.echo.2010.07.019.
99. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
100. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(5):356-64. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
101. Bansal M, Cho GY, Chan J, et al. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:1318-25. doi:10.1016/j.echo.2008.09.021.
102. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
103. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009;11:130-9. doi:10.1093/eurjhf/hfn013.
104. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2092-100. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.882.
105. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al., Investigators FS. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360(3):213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
106. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2013;128(13):1405-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740.
107. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. J Cardiovasc Transl Res. 2011;4:416-24. doi:10.1007/s12265-011-9290-2.
108. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol. 2007;50:2002-12. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.006.
109. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36:2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338.
110. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. J Am Coll Cardiol Img. 2014;7:531-2. doi:10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
111. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:195-201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
112. Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. J Nucl Cardiol. 2014;21:271-83. doi:10.1007/s12350-013-9800-5.
113. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(1):1-42. doi:10.1016/j.echo.2015.09.011.
114. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/ SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1126-66.
115. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
116. Khemka A, Sawada SG. Dobutamine echocardiography for assessment of viability in the current era. Curr Opin Cardiol . 2019;34(5):484-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000658.
117. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction inducible ischemia versus hibernating myocardium. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:363-72. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000138.
118. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1617-25. doi:10.1056/NEJMoa1100358.
119. de Filippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol. 1995;75:191-4. doi:10.1016/s0002-9149(00)80078-8.
120. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1865-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.026.
121. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. Circulation. 2008;118(14 Suppl):S234-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757427.
122. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2014;16:648-54. doi:10.1002/ejhf.78.
123. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. Eur J Heart Fail. 2014;16:1345-61. doi:10.1002/ejhf.184.
124. Donal E, Lund LH, Oger E, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:106-13. doi:10.1093/ehjci/jev144.
125. Borlaug B Nishimura R, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2010;3:588-95. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
126. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1724-32. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031.
127. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11:32. doi:10.1186/1471-2261-11-32.
128. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. J Am Coll Cardiol. 2007;49:863-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.064.
129. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med. 2012;367:299-308. doi:10.1056/NEJMoa1201161.
130. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
131. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
132. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

133. Sousa PA, Bettencourt N, Dias Ferreira N, et al. Role of cardiac multidetector computed tomography in the exclusion of ischemic etiology in heart failure patients. Rev Port Cardiol. 2014;33(10):629-36.
134. Hundle WG, Blumke D, Bogaert JG, et al. Society for cardiovascular magnetic resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. J Cardiovasc Magn reson. 2009;11:5.
135. Kramer C, Barkhausen J, Flamn SD, et al. Standardised cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:35.
136. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. European heart journal cardiovascular Imaging. 2015;16:14-22.
137. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. JAMA. 2013;309:896-908.
138. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovascular imaging. 2016;9:40-50.
139. Kalb B, Indik JH, Ott P, Martin DR. MRI of patients with implanted cardiac devices. J Magn Reson Imaging. 2018;47(3):595-603. doi:10.1002/jmri.25824.
140. Weidman EK, Dean KE, Rivera W, et al. MRI safety: a report of current practice and advancements in patient preparation and screening. Clin Imaging. 2015;39(6):935-7. doi:10.1016/j.clinimag.2015.09.002.
141. Tsai LL, Grant AK, Mortele KJ, et al. A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know. Radiographics. 2015;35(6):1722-37. doi:10.1148/rg.2015150108.
142. Sechtem U, Pflugfelder P, Higgins CB. Quantification of cardiac function by conventional and cine magnetic resonance imaging. Cardiovasc Intervent Radiol. 1987;10:365-73. doi:10.1007/BF02577347.
143. Pattynama PM, Lamb HJ, van der Velde EA, et al. Left ventricular measurements with cine and spin-echo MRI imaging: a study of reproducibility with variance component analysis. Radiology. 1993;187:261-8. doi:10.1148/radiology.187.1.8451425.
144. Reichek N. Magnetic resonance imaging for assessment of myocardial function. Magn Reson Q. 1991;7:255-74.
145. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, et al. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson. 2005;7:775-82
146. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8:417-26.
147. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J. 2006;27:2879-88.
148. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. Circulation. 2010;121:2462-508.
149. Valsangiocomo Buechel ER, Mertens L. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. Eur Heart J. 2012;33:949-60.
150. Grothues F, Moon J, Bellenger N, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J. 2004;147:218-23.
151. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2010;31:794-805.
152. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr Heart Fail Rep. 2015;12:276-83.
153. Pons-Llado G, Carreras F, Borras X, et al. Bayes de Luna Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging. Am J Cardiol. 1997;79:1651-6.
154. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart. 2004;90:645-9.
155. Fattori R, Biagini E, Lorenzini M, et al. Significance of magnetic resonance imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010;105:1592-159.
156. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, Weiss RM. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16:64.
157. Choi Y, Kim SM, Lee SC, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of left ventricular non-compaction: evaluation of trabecular volume and refined semi-quantitative criteria. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18:24.
158. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur Heart J. 2005;26:1461-74.
159. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15:166-75.
160. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15:92.
161. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2013;15:89.
162. Sobol I, Horn E, Dele-Michael A, et al. 123 Assessment of Unexplained Cardiomyopathy (CMP) — Clinical Utility of Delayed-Enhancement Cardiac Magnetic Resonance (DE-CMR) Compared to Endomyocardial Biopsy. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31(4).S50. doi:10.1016/j.healun.2012.01.127.
163. Karamitsos ThD, Papanastasiou ChA. Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping for Cardiac Amyloidosis: The Best Way Forward. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;8:S1936-878X.
164. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51:1022-30.
165. Nam BD, Kim SM, Jung HN, et al. Comparison of quantitative imaging parameters using cardiovascular magnetic resonance between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: inversion time scout versus T1 mapping. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(11):1769-77.
166. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2015;132:1570-9.
167. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, et al. Use of myocardial T1 mapping at 3.0 T to differentiate Anderson-Fabry disease from hypertrophic cardiomyopathy. Radiology. 2018;288(2):398-406.
168. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. Circulation Cardiovascular imaging. 2013;6:392-8.
169. Zhang J, Li Y, Xu Q, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Meta-Analysis. Can Respir J. 2018;2018:7457369. doi:10.1155/2018/7457369.
170. Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. European heart journal. 2012;33:640-8.
171. Leyva F, Foley PW, Chalil S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. Journal of cardiovascular magnetic resonance official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2011;13:29.
172. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60:1659-67.
173. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Al-Faifi SM, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with postero-lateral scar by cardiac magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. J Electrocardiol. 2015;48(5):783-90. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.06.012.
174. Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, et al. Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(4):561-72. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.021.
175. Hoke U, Khidir MJ, van der Geest RJ, et al. Relation of Myocardial Contrast-Enhanced T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance to Left Ventricular Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017;119(9):1456-62. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.023.
176. Nguyen UC, Mafi-Rad M, Aben JP, et al. A novel approach for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: Intraprocedural integration of coronary venous electroanatomic mapping with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. Heart Rhythm. 2017;14(1):110-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.015.
177. Kockova R, Sedláček K, Wichterle D, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiac magnetic resonance imaging: A prospective, single-centre randomized study (CMR-CRT). Int J Cardiol. 2018;270:325-30.
178. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57:821-8.
179. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction. A meta-analysis. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:1046-55.
180. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2:183-90.

181. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2014;177:392-9.
182. Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2013;15:1019-27.
183. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, et al. 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.
184. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019;380(6):539-48. doi:10.1056/NEJMoa1812851. Erratum in: N Engl J Med. 2019;380(11):1090.
185. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril,or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349(20):1893-906.
186. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients With Heart Failure Not Receiving Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002;40(8):1414-21.
187. Dimopoulos K, Saukhe TV, Coats A, et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). Int J Cardiol. 2004;93(2-3):105-11.
188. 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.
189. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA. 1995;273(18):1450-6.
190. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation.1999;100(23):2312-8.
191. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):669-77.
192. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91.
193. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342(8875):821-8.
194. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2338-45.
195. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. J Am Coll Cardiol. 1993;22(6):1557-63. doi:10.1016/0735-1097(93)90578-o.
196. Widimský J, Kremer HJ, Jerie P, Uhlír O. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 1995;49(1-2):95-102. doi:10.1007/BF00192366.
197. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J, et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. Eur Heart J. 1995;16(12):1892-9. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060844.
198. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
199. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;334 (21):1349-55.
200. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. Am J Cardiol. 2003;91(2):169-74.
201. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
202. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet. 2001;357:1385-90.
203. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Betablocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009;30(18):2186-92.
204. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.
205. Zannad F, McMurray JJ, Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364 (1):11-21.
206. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543-51.
207. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
208. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82:149-58.
209. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD003838.
210. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol. 1996;28(2):376-82.
211. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther. 1995;57(6):601-9.
212. Patterson JH, Adams KFJr, Applefeld MM, et al. for the Torasemide Investigators Group. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Pharmacotherapy. 1994;14 (5):514-21.
213. Brater D. Torasemid: pharmacokinetic and clinical efficacy. Eur J Heart Fail. 2001;3(Suppl G):19-24.
214. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):507-13.
215. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension.1999;34(1):138-43.
216. Yamato M, Sasaki T, Honda K, et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J. 2003;67(5):384-90.
217. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. Lancet. 2003;362(9386):772-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
218. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-75.
219. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM — Added trial. Lancet. 2003;362(9386):767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
220. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102:11-22.
221. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
222. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1938-45.
223. Fox K, Komajda KM, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. Eur Heart J. 2013;34(29):2263-70. doi:10.1093/eurheartj/eht101.
224. Hobbs RE. Digoxin's effect on mortality and hospitalization in heart failure: implications of the DIG study. Digitalis Investigation Group. Cleve Clin J Med. 1997;64(5):234-7. doi:10.3949/ccjm.64.5.234.
225. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J. 2013;34 (20):1489-97.
226. Jorge E, Baptista R, Martins H, et al. Digoxin in advanced heart failure patients: a question of rhythm. Rev Port Cardiol. 2013;32(4):303-10.
227. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail. 2013;15(5):551-9.
228. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289(7):871-8.
229. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46 (3):497-504.
230. Malik A, Masson R, Singh S, et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology Aug. 2019;74(5):617-27. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.064.
231. The GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-30.
232. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. Lipid Insights. 2013;6:13-20.
233. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-52.

234. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351(20):2049-57.
235. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN, for the Vasodilator — Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. J Card Fail. 1999;5(3):178-87.
236. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2005;7(6):1059-69.
237. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI–HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1231-9.
238. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al, WARCEF Investigators.Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366(20):1859-69.
239. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al; COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. N Engl J Med. 2018;379(14):1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848.
240. Sulaica EM, Macaulay TE, Helbing RR, et al. A comparison of anticoagulation, antiplatelet, and placebo treatment for patients with heart failure reduced ejection fraction in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020;25(2):207-16. doi:10.1007/s10741-019-09818-w.
241. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al.; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309(11):1125-35.
242. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-13.
243. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. Eur Heart J. 2010;31:824-31.
244. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11:115-28.
245. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care. 2007;30:2773-8.
246. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83:52-60.
247. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator — Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96(3):856-63.
248. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME–CHF, PRAISE-2, ALL–HAT. Eur J Heart Fail. 2000;2(2):209-12.
249. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med. 1996;335(15):1107-14.
250. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. Heart. 2006;92:1610-5.
251. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppressionafter myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321(6):406-12.
252. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324(12):781-8.
253. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
254. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, et al. The heart failure revascularization trial (HEART). Eur J Heart Fail. 2011;13:227-33.
255. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16.
256. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1860-70.
257. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. JACC Heart Fail. 2013;1:400-8.
258. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation. 2002;106:2194-9.
259. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13.
260. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015;36(30):1990-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv186.
261. Wyse D, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med. 1997;337:1576-83.
262. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000;21:2071-8.
263. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000;101:1297-302.
264. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102:748-54.
265. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Curr Opin Cardiol. 2004;19:26-30.
266. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. Am Heart J. 2005;149(6):1020-34. doi:10.1016/j.ahj.2005.02.005.
267. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. N Engl J Med. 2017;377:41-51. doi:10.1056/NEJMoa1609758.
268. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD005049.
269. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). Eur Heart J. 1992;13:1251-8.
270. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2678-87.
271. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? J Am Coll Cardiol. 2009;53(4):355-60. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.043.
272. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-37.
273. Torp-Pedersen C. Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. J Card Fail. 2007;13:340-5.
274. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 1995;333:77-82.
275. Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. Heart Rhythm. 2012;9:1465-72.
276. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010;7:865-9.
277. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. Europace. 2013;15:735-41.
278. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol. 2012;110:607-13.
279. Atti V, Vuddanda V, Turagam MK, et al. Prophylactic catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. 2018;53(2):207-15. doi:10.1007/s10840-018-0376-5.
280. Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2016;13(7):1552-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.004.
281. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295:165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.
282. Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. Circulation. 2014;129:728-36.

283. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, et al. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 1993;4:253-62.
284. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. Circulation. 1989;79:256-70.
285. Proietti R, Essebag V, Beardsall J, et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and untolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. Europace. 2015;17:461-7.
286. Tchou P, Jazayeri M, Denker S, et al. Transcatheter electrical ablation of right bundle branch. A method of treating macroreentrant ventricular tachycardia attributed to bundle branch reentry. Circulation. 1988;78:246-57.
287. Tzou WS, Tung R, Frankel DS, et al. Ventricular Tachycardia Ablation in Severe Heart Failure: An International Ventricular Tachycardia Ablation Center Collaboration [published correction appears in Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(8):e000029]. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(1):e004494. doi:10.1161/CIRCEP.116.004494.
288. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137:263-72.
289. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124.
290. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33:1500-10.
291. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
292. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
293. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92.
294. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.
295. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al., Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093-104.
296. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Heart Fail. 2015;17:1192-200.
297. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.
298. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010;376:975-83.
299. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1999;100:376-80.
300. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;152:86-92.
301. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2005;45:525-30.
302. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1598-603.
303. Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;62:405-15.
304. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, et al. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. Am J Cardiol. 1987;60:572-75.
305. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation. 1998;98:2574-9.
306. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). Heart 2009;95:924-30.
307. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2000;21:66-73.
308. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol. 2006;110:27-32.
309. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. Heart. 2000;84:635.
310. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. Am Heart J. 2005;149:1106-11.
311. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347:1834-40.
312. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al., RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace. 2006;8:935-42.
313. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. Circ Heart Fail. 2015;8:871-9.
314. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control In. J Fam Practice. 2000; 49:47-59.
315. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384:2235-43.
316. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4451.
317. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. PLoS One. 2018;13(3):e0193924. doi:10.1371/journal.pone.0193924.
318. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1160-5.
319. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. Am Heart J. 2002;144(4):597-607.
320. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378:417-27.
321. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al.; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
322. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al.; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. [published correction appears in JAMA. 2019;321(23):2370]. JAMA. 2019;321(13):1275-85. doi:10.1001/jama.2019.0692.
323. Chen C, Zhou X, Zhu M, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. 2018;52:9-18.
324. Cleland JG, Keshavarzi F, Pellicori P, Dicken B. Case selection for cardiac resynchronization in atrial fibrillation. Heart Fail Clin. 2013;9:461-74.
325. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli Fet al.; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J. 2018;39:3999-4008.
326. Bohm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2017,38(15):1132-43. doi:10.1093/eur-heartj/ehw570.
327. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1651-8.
328. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR / XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
329. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy and tolerance of low-dose loop diuretics in hypertension. Cardiology. 1994;84,Suppl 2:36-42.
330. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Arzneimittelforschung. 1988;38(1A):190-3.
331. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 — effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36(8):1637-47. doi:10.1097/HJH.0000000000001777.
332. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. Effect of Amlodipine on the Survival of Patients With Severe Chronic Heart Failure Due to a Nonischemic Cardiomyopathy. JACC: Heart Failure. 2013;1(4):308-14. doi:10.1016/j.jchf.2013.04.004.
333. Physicians Desk Reference. 47th ed. Montvale. NJ: Medical Economics Company. 1993:2250.
334. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5:659-67.

335. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. JAMA. 2000;283:1967-75.
336. Dorszewski A, Göhmann E, Dorszewski B, et al. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. J Card Fail. 1997;3:91-6.
337. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, et al. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:1861-5.
338. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357:2248-61.
339. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:807-16. doi:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
340. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009;30:2337-45.
341. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:303-10.
342. Vitale C, Spoletini I, MalorniW, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — the VASCO-angina study. Int J Cardiol. 2013;168:1078-81.
343. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2004;25:1814-21.
344. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97:278-86.
345. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:476-90.
346. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet. 2009;373:911-8.
347. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
348. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2016;15(1). doi:10.1186 / s12933-016-0356-y.
349. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2018;138:458-68.
350. Masoudi FA. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure: An Observational Study. Circulation. 2005;111(5):583-90. doi:10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1.
351. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. 2005;28:2345-51.
352. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U. K. General Practice Research Database. Diabetes Care. 2010;33:1213-8.
353. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta- analysis of randomised controlled trials. PLoS Med. 2012;9:e1001204.
354. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26.
355. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42.
356. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:69-79.
357. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228-39.
358. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
359. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373: 2247-57.
360. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44.
361. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med; doi:10.1056/NEJMoa1901118.
362. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:121-30.
363. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19:69-77.
364. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;316:500-8.
365. Hawkins NM, Macdonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2009;11:684-90.
366. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Respir Med. 2011;105, Suppl. 1:S44-S49.
367. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55(17):1780-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.024.
368. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003566. doi:10.1002/14651858.CD003566.pub2.
369. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2011;13(6):670-80. doi:10.1093/eurjhf/hfr020.
370. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. International Journal of Cardiology. 2013;170(2):182-8. doi:10.1016/j. ijcard. 2013.10.068.
371. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210-9.
372. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657-68.
373. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436-48.
374. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation. 1994;89:635-41.
375. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369:1206-14.
376. Glassman AH. Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants. Annual Review of Medicine. 1984;35(1):503-11. doi:10.1146/annurev.me. 35.020184.002443.
377. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, et al. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? Curr Med Chem. 1999;6(6):469-80.
378. Jordan S, Koprivica V, Chen R, et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. Eur J Pharmacol. 2002;441(3):137-40.
379. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer S, et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study: Effects of structured HF management depend on patients' mood. Eur J Heart Fail. 2014;16(10):1133-41. doi:10.1002/ejhf.150.
380. Anker SD, Thompson DR, Clark AM. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. Trials. 2011;12(1). doi:10.1186/1745-6215-12-194.
381. de la Porte PWFB-A, Lok DJA, van Veldhuisen DJ, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. Heart. 2007;93(7):819-25. doi:10.1136/hrt.2006.095810.
382. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Effects of exercise training on depression in HF: a systematic review. Eur J Heart Fail. 2014;16(7):749-57. doi:10.1002/ejhf.101.
383. Begrambekova YuL, Mareev VYu, Drobizhev MYu. Disease management programs for the heart failure patients. Is there any chance to defeat depression and anxiety post-hoc analysis of chance trial (congestive heart failure: a multidisciplinary non-pharmacological approach for changing in re-hospitalization. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(6):433-42. (In Russ.) Беграмбекова Ю. Л., Мареев В. Ю., Дробижев М. Ю. Школы для пациентов с сердечной недостаточностью. Есть ли ШАНС повлиять на депрессию и тревогу? Вторичный (Post-hoc) анализ исследования ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных Сердечной недостаточностью). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):433-42. doi:10.18087/rhfj.2016.6.2281.
384. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (9):692-9. doi:10.1016/j.jacc. 2010.03.068.

385. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2683. doi:10.1001/jama.2016.7635.
386. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Arch. Intern. Med. 2002;(162):1682-8.
387. Seo WW, Park JJ, Park HA, et al. Guideline-directed medical therapy in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study. BMJ Open. 2020;10(2):e030514. doi:10.1136/bmjopen-2019-030514.
388. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018;39:26-35.
389. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20:1230-9.
390. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37:455-62.
391. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
392. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006;114(5):397-403. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
393. Azizova AG, Ovchinnikov AG, Blankova ZN, Ageev FT. In patients with elevated LV filling pressure loop diuretics improve severity of heart failure and diastolic dysfunction, but torasemide does it somewhat better than furosemide. Eur J Heart Fail. 2011;10(Suppl 2):S186.
394. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014 Nov;7(6):935-44. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
395. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-25.
396. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. Eur J Heart Fail. 2012;14:1171-8.
397. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2009;53:2150-8.
398. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370:1383-92.
399. Yusuf S, Pfeffer MA, 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;362:777-81.
400. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. J Am Coll Cardiol. 2009;53(2):184-92.
401. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD012721.
402. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141(5):352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
403. Hage F, Hage A, Haddad H, Kiaii B. Update on revascularization in patients with heart failure and coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2018;33(2):232-6. doi:10.1097/HCO.0000000000000483.
404. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al.; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374:1511-20.
405. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct, and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: Results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. Circulation. 2015;132:720-30.
406. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet. 1994;344:563-70.
407. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: Everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2016;133:2132-40.
408. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: A meta-analysis. Circ Heart Fail. 2017;10:e003255.
409. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39(7):1151-8.
410. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al, STICH Trial Investigators. Insights from the. STICH trial: Change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting . with and without surgical ventricular reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146:1139-45.e6
411. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al, STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. N Engl J Med. 2009;360:1705-17.
412. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, et al. Favorable effects of . left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical . Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:905-16, 916 e1-e4.
413. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, et al, STICH Investigators. Influence of baseline left ventricular . function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2013;34:39-47.
414. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001;344:873-80.
415. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352:1539-49.
416. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J. 2006;27:1928-32.
417. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) trial. Eur J Heart Fail. 2012;14:628-34.
418. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-50.
419. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:3547-56.
420. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2385-95.
421. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361:1329-38.
422. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med. 2014;370:1694-701.
423. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1834-43.
424. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1837-46.
425. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J. 2013;34:2592-9.
426. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart. 2015;101:1800-6.
427. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368:1585-93.
428. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011;32:2420-9.
429. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2002;23:1780-7.
430. Stavrakis S., Garabelli P., Reynolds D.W. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14:1490–1497
431. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. Heart. 2011;97:740-7.
432. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1894-903.
433. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1239-46.
434. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail. 2013;1:500-7.
435. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail. 2014;16:1199-205.
436. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). Europace. 2014;16:354-62.

437. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369:1395-405.
438. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J. 2015;36:1983-9.
439. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders W, et al. Cardiac resynchronization therapy in women:US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med. 2014;174:1340-8.
440. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877-83.
441. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004;292:2874-9.
442. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005;353:1471-80.
443. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:2481-8.
444. Teinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;361:1427-36.
445. Steinberg BA, AlKhatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. JACC Heart Fail. 2014;2:623-9.
446. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? Eur Heart J. 2015;36:1676-88.
447. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2015;31:792-9.
448. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001289.
449. Yap S-C, Schaer BA, Bhagwandien RE, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. Heart. 2014;100:1188-92.
450. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? J Am Coll Cardiol. 2014;63:2388-94.
451. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial — a prospective multicentre study. Eur Heart J. 2013;34:130-7.
452. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, et al. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:784-9.
453. León Salas B, Trujillo-Martín MM, García García J, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in primary and secondary prevention of sudden cardiac death: A meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2019. doi: 10.1111/pace.13774.
454. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC Heart Fail. 2018;6:874-83.
455. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. J Card Fail. 2011;17(9):710-7. doi:10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
456. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011;161(2):329-37.e1-2. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
457. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008;29(8):1019-28. doi:10.1093/eurheartj/ehn020.
458. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 ip left ventricular assist device. Ann Thorac Surg. 1992;53:1080-90.
459. Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, et al. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. Eur Heart J. 2018;39(37):3454-60. doi:10.1093/eurheartj/ehy513.
460. Jorde UP, Kushwaha SS, Tootles AJ, et al. Results of the destination therapy post-food and drug dministration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 2014;63:1751-7.
461. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2014;33:12-22.
462. Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC, et al. Health Care Resource Use and Cost Implications in the MOMENTUM 3 Long-Term Outcome Study: A Randomized Controlled Trial of a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Advanced Heart Failure. Circulation. 2018;138(18):1923-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035722.
463. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully Magnetically Levitated Ventricular Assist Device-Final Report. N Engl J Med. 2019;380(17):1618-27. doi:10.1056/NEJMoa1900486.
464. Netuka I, Sood P, Pya Y, et al. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2015;66(23):2579-89. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.083.
465. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al. The rematch trial: Rationale, design, and end points. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure. Ann Thorac Surg. 1999;67:723-30.
466. Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). J Heart Lung Transplant. 2015;34:858-60.
467. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al; ROADMAP Study Investigators (2017). Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. JACC Heart Fail. 2017;5:518-27.
468. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al., HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439-50.
469. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003331.
470. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:582-93.
471. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2013;1:514-22.
472. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13:347-57.
473. Wang MH, Yeh ML. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Clin Cases. 2019;7(18):2760-75.
474. Adamopoulos S, Schmid J-P, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. European Journal of Heart Failure. 2014;16(5):574-82. doi:10.1002/ejhf.70.
475. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160:774-84.
476. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44:810-9.
477. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. JAMA. 2004;291:1358-67.
478. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. Arch Intern Med. 1999;159:257-61.
479. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, et al. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). Eur Heart J. 2013;34:432-42.
480. Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. Eur J Heart Fail. 2014;16:1241-8.
481. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149:209-16.
482. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2015;17:501-9.
483. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstain K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725-36.
484. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA. 2006;296(18):2217-26.
485. Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):23-32. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15(1):23-32.
486. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. Am J Med. 2003;114(8):625-30.

487. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail. 2005;11(3):200-5.
488. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. Eur Heart J. 2014;35:1284-93.
489. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, et al. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD000313.
490. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Schefold JC, et al. Decompensated Heart Failure and Renal Failure: What Is the Current Evidence? Curr Heart Fail Rep. 2018;15(4):224-38.
491. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity-scoring methods. Intensive Care Med. 2011;37:290-301.
492. Fomin IV, Kraiem N, Polyakov DS, et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? Kardiologiia. 2018;58(S3):55-63. (In Russ.) Фомин И. В., Краием Н., Поляков Д. С., и др. Понятие стабильности течения ХСН — приемлемо ли оно для российской практики? Кардиология. 2018;58(S3):55-63.
493. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail. 2005;7:423-8.
494. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. Heart Fail Rev. 2018;23(1):131-45.
495. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. Am J Med. 2001;110:378-84.
496. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Fomin IV, Polyakov DS. Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a municipal center for CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(4):270-8. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Жиркова М. М., Фомин И. В., Поляков Д. С. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе в условиях городского центра ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2017;18(4):270-8.
497. Fomin IV, Vinogradova NG, Farzaliev MI, et al. Effectiveness of patient monitoring in a specialized center for the treatment of chronic heart failure. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2018;2(1):221-9. (In Russ.) Фомин И. В., Виноградова Н. Г., Фарзалиев М. И., и др. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(1):221-9.
498. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV, Zhirkova MM. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiia. 2019;59(4S):51-8. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В., Жиркова М. М. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51-8.
500. Vinogradova NG. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2019;59(2S):31-9. (In Russ.) Виноградова Н. Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(2S):31-9.
501. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD007228.
502. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Telemedial interventional monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12:1354-62.
503. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(3):178-87.
504. Linden A, Butterworth S. A comprehensive hospital-based intervention to reduce readmissions for chronically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Manag Care. 2014;20(10): 783-92.
505. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart failure care management programs: a review of study interventions and meta-analysis of outcomes. J Cardiovasc Nurs. 2013;28(1):8-19.
506. Van Spall HGC, Lee SF, Xie F, et al. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure. The PACT-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(8):753-61. doi:10.1001/jama.2019.0710.
507. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, et al. What works in chronic care management: the case of heart failure? Health Aff (Millwood). 2009;28:179-89.
508. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1427-43.
509. Masoudi FA. A Transitional-Care Model to Reduce Readmissions After Heart Failure? JAMA. 2019;321: doi:10.1001/jama.2019.0710.
510. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2002;39:83-9.
511. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. Circulation. 2002;105:2861-6.
512. Belenkov YuN, Ageev FT, Banshchikov GT, et al. Influence of specialized forms of active ambulatory management on functional status, quality of life and hemodynamic parameters of patients with severe heart failure. The results of the Russian program "Chance". Serdechnaya nedostatochnost'. 2007;8(3):112-6. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Банщиков Г. Т. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы "Шанс". Сердечная недостаточность. 2007;3:112-6.
513. Fomin IV, Vinogradova NG. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. Cardiosomatics. 2017;8(3):10-5. (In Russ.) Фомин И. В., Виноградова Н. Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хроничекой сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2017;8(3):10-5.
514. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal. 2007;154(2):260-6. doi:10.1016/j. ahj. 2007.01.041.
515. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
516. Fonarow G, Stough W, Abraham W, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
517. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. PLoS One. 2013;8:e72476. doi:10.1371/journal.pone.0072476.
518. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes. Findings From OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008;168(8):847-54. doi:10.1001/archinte.168.8.847.
519. Sandoval C, Walter SD, Krueger P, et al. Risk of hospitalization during influenza season among a cohort of patients with congestive heart failure. Epidemiol Infect. 2007;135:574-82. doi:10.1017/S095026880600714X.
520. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al; PARADIGM-HF Investigators. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail. 2016; 4:152-8. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.012.
521. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. Eur Heart J. 2017; 38:326-33. doi:10.1093/eurheartj/ehw411.
522. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16:264-70. doi:10.1002/ejhf.14.
523. Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure: cumulative number of vaccinations, frequency, timing, and survival: a Danish Nationwide Cohort Study. Circulation. 2019:139:575-89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788.
524. Antunes MM, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes, qcaa030, doi:10.1093/ehjqcco/qcaa030.
525. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1984;310(9):563-72.
526. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. N Engl J Med. 1984;310(6):347-52.
527. Van den Ouweland FA, Gribnau FW, Meyboom RH Congestive heart failure due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly Age Ageing. 1988;17(1):8-16.
528. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies Clin Cardiol. 2016;39(2):111-8.
529. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. JACC: Heart Failure. 2016;4 (1):24-35. doi:10.1016 / j. jchf. 2015.08.007.
530. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, et al. Normal sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? Clinical Science. 2008;114(3):221-30. doi:10.1042/CS2007019.
531. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Effects of a Restricted Water Intake on Various Clinical and Laboratory Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Minerva Cardioangiol. 2020; doi: 10.23736/S0026-4725.20.05072-0. Online ahead of print.
532. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol Consumption and Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine. 2002;136(3):181. doi:10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00005.
533. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. Eur J Heart Fail. 2017;19:821-36.
534. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, et al. Defining advanced heart failure: a systematic review of criteria used in clinical trials. J Card Fail. 2016;22:569-77.

535. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1797-804.
536. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med. 1991;90:353-9.
537. Hummel YM, Liu LCY, Lam CS, et al. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. Eur J Heart Fail. 2017;19:1651-60.
538. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1237-44.
539. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1892-7.
540. Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2007;93:1420-5.
541. Paraskevaidis IA, Ikonomidis I, Simitsis P, et al. Multidimensional contractile reserve predicts adverse outcome in patients with severe systolic heart failure: a 4-year follow-up study. Eur J Heart Fail. 2017;19:846-61.
542. Lichtenstein D, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004;30:276-81.
543. Platz E, Lewis EF, Uno H, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. Eur Heart J. 2016;37:1244-51.
544. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. JAMA. 2008;299:2656-66.
545. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, et al. Prevalence and prognostic implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in heart failure: evidence from the CHARM programme. Heart. 2007;93:59-64.
546. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544-58.
547. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1987-96.
548. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation. 2003;108:833-8.
549. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. Circulation. 2004;110:2376-82.
550. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. Am J Cardiol. 2008;101:231-7.
551. Peacock WFI, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2117-26.
552. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1943-50.
553. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2011;13:718-25.
554. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. Am J Cardiol. 2008;101:29-38.
555. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. Heart Fail Rev. 2014;19:507-19.
556. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. Am J Cardiol. 2006;98:386-90.
557. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004;110:2168-74.
558. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:635-41.
559. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1328-33.
560. Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? Eur J Heart Fail. 2015;17:936-44.
561. Park M, Sangean MC, Volpe MDS, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med. 2004;32:2407-415.
562. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2010;96:533-8.
563. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD005351.
564. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152:590-600.
565. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO Trial. Health Technol Assess. 2009;13:1-106.
566. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. Ann Emerg Med. 1992;21:669-74.
567. Metra M, Felker GM, Zacá V, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. Int J Cardiol. 2010;144:175-9.
568. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD005151.
569. Mordi IR, Santema BT, Kloosterman M, et al. Prognostic significance of changes in heart rate following uptitration of beta-blockers in patients with sub-optimally treated heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm versus atrial fibrillation. Clin Res Cardiol. 2019;108(7):797-805. doi:10.1007/s00392-018-1409-x.
570. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2015;17:1182-91.
571. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. Eur Heart J. 1995;16:521-8.
572. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. Crit Care Med. 2001;29:1149-53.
573. Clemo H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 1998;81:594-8.
574. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2015;3:647-53.
575. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1414-23.
576. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19:627-34.
577. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. Am J Cardiol. 2003;92:1350-4.
578. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients inhospital or early after discharge: Primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):998-1007. doi:10.1002/ejhf.1498.
579. Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for inhospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. JAMA. 2015;293:572-80.
580. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure: who should be referred to a heart failure center? J Am Coll Cardiol. 2014;63:661-71.
581. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. Do Self-Management Interventions Work in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-Analysis. Circulation. 2016;133:1189-98.
582. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017;38:1883-90.
583. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2011;13:76-80
584. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emerg Med J. 2008;25:205-9.
585. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:1531-40.
586. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364:797-805.
587. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1527-34.

588. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779-89.
589. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:1541-7.
590. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1:103-11.
591. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J. 1999;138(1 Pt 1):78-86.
592. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. ESC Heart Fail. 2017;4:595-604.
593. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Br J Anaesth. 2015;115:656-75.
594. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146:278-88.
595. Sintek MA, Gdowski M, Lindman BR, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with chronic heart failure and cardiogenic shock: clinical response and predictors of stabilization. J Card Fail. 2015;21:868-76.
596. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. N Engl J Med. 2017;376:451-60.
597. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378:1386-95.
598. John R, Long JW, Massey HT, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(4):932-9.
599. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, et al. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(3):486-92; discussion 492. doi:10.1093/ejcts/ezu093.
600. Belenkov YuN, Mareev VYu. Principles of heart failure rational treatment. M.: Media Medica; 2000. 266 p. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика. 2000. 266 с.
601. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132(8):919.
602. Enright PL. The six-minute walk test. Respir Care. 2003;48(8):783-5.
603. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. Eur J Heart Fail. 2004;6(6):687-91.
604. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. Rehabil Res Pract. 2013; Article ID 965494. doi:10.1155/2013/965494.
605. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. Biomed Res Int. 2014;2014:505969.
606. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. Ann Phys Rehabil Med. 2014;57(4):244-53.
607. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010;21(1):13-21.
608. Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: useful for functional capacity assessment? Int J Cardiol. 2016;203:800-2.
609. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2653-61.
610. Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. Heart Fail Clin. 2015;11(1):29-36.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М.

Члены Рабочей группы: Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гупало Е. М., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затейщиков Д. А., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Мацкеплишвили С. Т., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Недошивин А. О., Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Самко А. Н., Саидова М. А., Сафиуллина А. А., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко А. С., Чесникова А. И., Фомин И. В., Шевченко А. О., Шапошник И. И., Шария М. А., Шляхто Е. В., Явелов И. С., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества (РКО) входят в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК) и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными.	Рекомендовано/ показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/ пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения.	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения.	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно.	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств
A	Данные многочисленных РКИ или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного РКИ или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования “случай-контроль”
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 5

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрава РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3-1. Практические аспекты применения иАПФ у пациентов ХСНнФВ

Противопоказания к назначению:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- сухой кашель;
- ранее выявленный двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- значимая гиперкалиемия (К+>5,0 ммоль/л);
- значимые нарушения функции почек (уровень креатинина >221 мкмоль/л или >2,5 мг/дл);
- симптоматическая или выраженная бессимптомная артериальная гипотензия.

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- калийсберегающие диуретики;
- антагонисты альдостерона (спиронолактон**, эплеренон);
- терапия АРА;
- НПВП.
- сульфометоксазол+триметоприм,
- заменители поваренной соли с высоким содержанием калия

Алгоритм назначения иАПФ:

- начало терапии иАПФ рекомендовано при уровне САД не <85 мм рт.ст.;
- начинать с низких доз, в случае склонности пациента к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в 2 раза;
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 недели;
- всегда стремиться к достижению целевой дозы, или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;
- назначение даже минимальных доз иАПФ всегда лучше, чем их отсутствие;
- контроль уровня АД и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, К+) через 1-2 недели после начала и через 1-2 недели после окончательного титрования дозы;
- при исходно сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и у пожилых пациентов доза иАПФ может быть снижена относительно максимально рекомендованной;
- необходимо информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, возможных побочных эффектах, что может повысить приверженность пациента к проводимой терапии.

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония:

Обычно не требует изменений в терапии.

Симптоматическая гипотония:

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость в применении органических нитратов и других вазодилататоров; сместить прием иАПФ на вечерние часы;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Кашель:

- кашель может быть не только побочным эффектом применения иАПФ, но и является симптомом ХСН, может быть связан с курением, другими заболеваниями легких, в том числе раком легких;
- кашель также является симптомом отека легких (особенно впервые возникший, усиливающийся за достаточно короткий промежуток времени);
- если вы уверены, что кашель связан именно с назначением иАПФ (кашель прекращается при отмене иАПФ и возвращается вновь при возобновлении терапии), необходимо оценить его интенсивность. При редком кашле — терапия может быть продолжена. В остальных случаях иАПФ должен быть заменен на АРА.

Ухудшение функции почек:

- после начала терапии иАПФ возможно повышение уровня мочевины, креатинина и К+ крови, однако, если эти изменения не значимые и бессимптомные — нет необходимости вносить изменения в терапию;

• после начала терапии иАПФ допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 226 мкмоль/л (3,0 мг/дЛ) или снижения СКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2;

• так же допустимо увеличение калия до уровня ⩽5,5 ммоль/л;

• если после начала терапии иАПФ наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВП), калийсберегающие диуретики; перевести пациента на прием иАПФ с двойным путем выведения (печень-почки) — фозиноприл, спираприл, рамиприл; уменьшить дозу иАПФ в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов альдостерона (консультация специалиста-кардиолога);

• повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1-2 недель;

• при увеличении концентрации калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ) или снижения СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, следует прекратить прием иАПФ и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Приложение А3-2. Практические аспекты применения β-АБ у пациентов ХСНнФВ

Противопоказания:

• Бронхиальная астма

• Симптомная брадикардия (<50 уд./мин)

• Симптомная гипотония (<85 мм рт.ст.)

• АВ-блокада II и более степени

• Тяжелый облитерирующий атеросклероз.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

• Тяжелая ХСН (IV ФК)

• Ухудшение симптомов ХСН в настоящее время, или в течение 4-х предыдущих недель (например, госпитализация по поводу нарастания симптомов ХСН)

• Нарушение проводимости или наличие брадикардии <60 уд./мин.

• Гипотония (бессимптомная)/низкое АД (САД <90 мм рт.ст.)

• Наличие симптомов декомпенсации: сохранение признаков застоя жидкости, повышенного давления в яремной вене, асцита, периферических отеков — в этом случае назначение β-АБ не рекомендовано, но продолжение терапии целесообразно (если β-АБ уже были назначены ранее), при необходимости, в уменьшенной дозе. При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ, с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния перед выпиской из стационара.

Комбинации с лекарственными препаратами, требующие особой осторожности:

• верапамил**/дилтиазем (прием этих препаратов должен быть прекращен);

• дигоксин**, амиодарон**;

Когда можно начинать терапию β-АБ:

• у всех пациентов стабильной ХСН (решение о возможности назначения β-АБ пациентам с тяжелой ХСН IV ФК принимается специалистом-кардиологом);

• назначение терапии β-АБ не рекомендуется у не стабильных пациентов с декомпенсированной ХСН.

Тактика назначения:

• перед началом терапии β-АБ пациент должен находиться на терапии иАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и мочегонными препаратами. Дозы иАПФ не должны быть максимальными, что облегчит последующую титрацию β-АБ;

• начинать необходимо всегда с низких доз;

• титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 недели;

• всегда стремиться к достижению целевой дозы, или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;

• назначение самых малых доз β-АБ всегда лучше, нежели чем отсутствие терапии β-АБ в принципе;

• необходимо регулярно контролировать ЧСС, АД, клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости, массу тела);

• рекомендован жесткий ежедневный контроль веса пациента — в случае его внезапного увеличения необходимо незамедлительное увеличение дозы мочегонных вплоть до достижения пациентом исходных показателей массы тела;

• контролировать биохимический анализ крови через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после последней титрации дозы препарата.

Меры предосторожности:

• Нарастание симптомов/признаков ХСН (например, усиление одышки, усталости, отеков, увеличение веса):

• при нарастании признаков застоя жидкости необходимо увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу β-АБ (при неэффективности увеличения дозы диуретика);

• при выраженной слабости вдвое уменьшить дозу β-АБ (в случае крайней необходимости — требуется редко);

• при серьезном ухудшении симптомов ХСН после начала терапии необходимо вдвое уменьшить дозу β-АБ или прекратить прием (только в случае крайней необходимости); требуется консультация специалиста-кардиолога;

• при отсутствии улучшения состояния пациента в течение 1-2 недель после проведенной коррекции лечения — необходима консультация специалиста-кардиолога.

Брадикардия:

• при ЧСС <50 уд./мин и ухудшении симптомов ХСН рекомендовано вдвое сократить дозу β-АБ. При наличии выраженного ухудшения возможна полная отмена препарата (требуется редко);

• обязательна регистрация ЭКГ для исключения развития блокад и нарушений проводимости сердца;

• необходимо решить вопрос о целесообразности применения других лекарственных препаратов, способных так же влиять на ЧСС, например, дигоксина** и амиодарона**;

• обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Бессимптомная гипотония:

Как правило, не требует никаких изменений в терапии

Симптоматическая гипотония:

• пересмотреть необходимость приема органических нитратов, других сосудорасширяющих препаратов;

• при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;

• если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

• Примечания: β-АБ не следует отменять внезапно без крайней необходимости (есть риск развития синдрома “рикошета”, усиления ишемии/развития ИМ, аритмии) — в этой связи консультацию специалиста желательно провести до прекращения лечения.

Приложение А3-3. Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН-ХнФВ

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

• до назначения антагонистов альдостерона концентрация K+ в крови >5,0 ммоль/л;

• серьезное нарушение функции почек (креатинин крови >221 мкмоль/л или 2,5 мг/дЛ или снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2).

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

• препаратов, содержащих K+ добавки/калийсберегающие диуретики, иАПФ, АРА, НПВП;

• “низко солевые” заменители с высоким содержанием K+

• сульфометоксазол+триметоприм;

• при использовании эплеренона — сильные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин**, ритонавир).

Алгоритм назначения:

• начинать лечение необходимо с малых доз;

• контроль K+ и креатинина крови через 1, 4, 8 и 12 недель; 6, 9 и 12 мес.; далее каждые 6 мес. лечения;

• в случае, если при применении стартовых доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов происходит увеличение концентрации K+ выше 5,5 ммоль/л или креатинина выше 221 мкмоль/л (2,5 мг/дЛ) или снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 необходимо уменьшить дозу препарата до 25 мг/через день и тщательно мониторировать K+ и креатинин крови;

• в случае увеличения концентрации K+ ⩾6,0 ммоль/л или креатинина выше 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ) или снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном** или эплереноном и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Возможные варианты решения проблем, связанных с развитием выраженной гиперкалиемии/ухудшением функции почек:

• наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии ⩾6,0 ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях;

• предрасполагающими факторами являются: высокая “нормальная” концентрация K+ особенно в сочетании с приемом дигоксина**, наличие сопутствующего СД, пожилой возраст пациента;

• важно исключить все препараты, способные задерживать K+ или же оказывать нефротоксическое действие (НПВП).

• риск развития тяжелой гиперкалиемии при назначении антагонистов альдостерона значительно выше, если пациент исходно принимает комбинацию иАПФ и АРА: одновременное применение трех препаратов, блокирующих РААС не рекомендуется пациентам с ХСН!

У мужчин, длительно принимающих спиронолактон**, возможно развитие симптомов гинекомастии/дискомфорта в области грудных желез, дис- и аменорея у женщин. В этом случае рекомендована отмена данного препарата и его замена на селективный антагонист альдостерона эплеренон.

Приложение А3-4. Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ

Принципы терапии:

• диуретики необходимо назначать всем пациентам ХСН II-IV ФК, которые имеют задержку жидкости в настоящее время, и большинству пациентов, которые имели подобные симптомы в прошлом;

• петлевые диуретики фуросемид** и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида**, торасемид обладает анти-альдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует РААС;

• торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН;

• терапию диуретиками у пациентов с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса пациента не составит 0,5-1,0 кг ежедневно;

• цель терапии — полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у пациента с ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застой в легких);

• при достижении компенсации рекомендован прием фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее, доза может быть изменена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании пациента;

• при появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата;

• снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом НПВП;

• рефрактерность к мочегонной терапии может быть преодолена при переводе пациента на в/венное введение препарата (болюс однократно или двукратно, либо капельное введение), присоединение дополнительных диуретиков, добавлении к терапии диуретиками ацетазоламида**, одновременном применении препаратов, способных улучшить почечную перфузию (инотропные средства — допамин**) и антагонисты альдостерона.

Возможные проблемы, связанные с терапией диуретиками:

• электролитные нарушения, гиповолемия, гипотензия, азотемия — типичные проблемы, связанные с терапией мочегонными препаратами, особенно при комбинированном применении и в высоких дозах;

• потеря электролитов (калий и магний) приводит к избыточной доставке ионов натрия в дистальные отделы почечных канальцев, что вызывает активацию РААС;

• электролитные нарушения провоцируют появление желудочковых нарушений ритма сердца, особенно при совместном применении сердечных гликозидов;

• при развитии электролитных нарушений (снижении концентрации калия и магния в крови) рекомендована быстрая агрессивная коррекция электролитных нарушений для безопасного дальнейшего продолжения эффективной диуретической терапии;

• одновременное применение с диуретиками иАПФ и особенно антагонистов альдостерона предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев;

• в случае развития гипотонии и/или нарушения функции почек до достижения пациентом эуволемического состояния, необходимо уменьшить интенсивность дегидратации, но поддерживая при этом ее эффективность. При сохранении симптомов гипотонии — провести коррекцию сопутствующей терапии (дозы иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил**, β-АБ). При лечении пациента ХСН необходимо стремиться достичь состояния эуволемии, даже если при этом будет наблюдаться умеренное бессимптомное снижение функции почек;

• появление выраженной гипотонии и азотемии всегда опасно из-за риска развития рефрактерности к проводимой диуретической терапии;

• необходимо дифференцировать развитие гипотонии и нарушения функции почек при чрезмерном использовании диуретиков и вследствие нарастания симптомов ХСН. Отличие заключается в отсутствии симптомов задержки жидкости при чрезмерном применении диуретиков. В этом случае гипотензия и развитие азотемии обусловлено гиповолемией, что потенцируется сопутствующей терапией иАПФ и β-АБ. Регресс симптомов происходит после временной отмены и последующего уменьшения поддерживающей дозы диуретиков.

Приложение А3-5. Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ

Противопоказания:

• Двухсторонний стеноз почечных артерий.

• Известная непереносимость АРА.

• Беременность и кормление грудью.

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

• Наклонность к развитию гиперкалиемии (К+>5,0 ммоль/л).

• Выраженное нарушение функции почек (креатинин >221 мкмоль/л или >2,5 мг/дл).

• Симптоматическая или тяжелая бессимптомная гипотония.

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

• К+ добавки/калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона (спиронолактон**, эплеренон), иАПФ, НПВП.

Алгоритм назначения:

• начинать терапию с низких доз;

• увеличивать дозу вдвое не более чем 1 раз в 2 недели;

• титровать до целевой дозы или максимально переносимой;

• всегда старайтесь назначить хотя бы небольшие дозы АРА, нежели чем не назначить в принципе;

• необходимо проводить мониторирование уровня АД и биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, К+);

• биохимическое исследование крови необходимо проводить через 1-2 недели после начала подбора дозы АРА и спустя 1-2 недели после завершения титрования дозы;

• препарат лозартан** не сравнивался с плацебо при ХСН и, таким образом, имеет меньшую доказательную базу по сравнению с валсартаном и кандесартаном.

Возможные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония. Обычно не требует изменений в терапии.

Симптоматическая гипотония:

• при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость применения органических нитратов и других вазодилататоров;

• при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;

• если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Ухудшение функции почек:

• после начала терапии АРА возможно повышение уровня мочевины, креатинина и К+ крови, однако если эти изменения не значимые и бессимптомные — нет необходимости вносить изменения в терапию;

• после начала терапии АРА допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 266 мкмоль/л (3,0 мг/дЛ) или снижение СКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2.

• так же допустимо увеличение калия ⩽5,5 ммоль/л.

• если после начала терапии АРА наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВП), К сберегающих диуретиков; уменьшить дозу АРА в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов альдостерона (консультация специалиста-кардиолога);

• повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1-2 недель;

• при увеличении концентрации калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ) или снижении СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, следует прекратить прием АРА и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ХСНнФВ

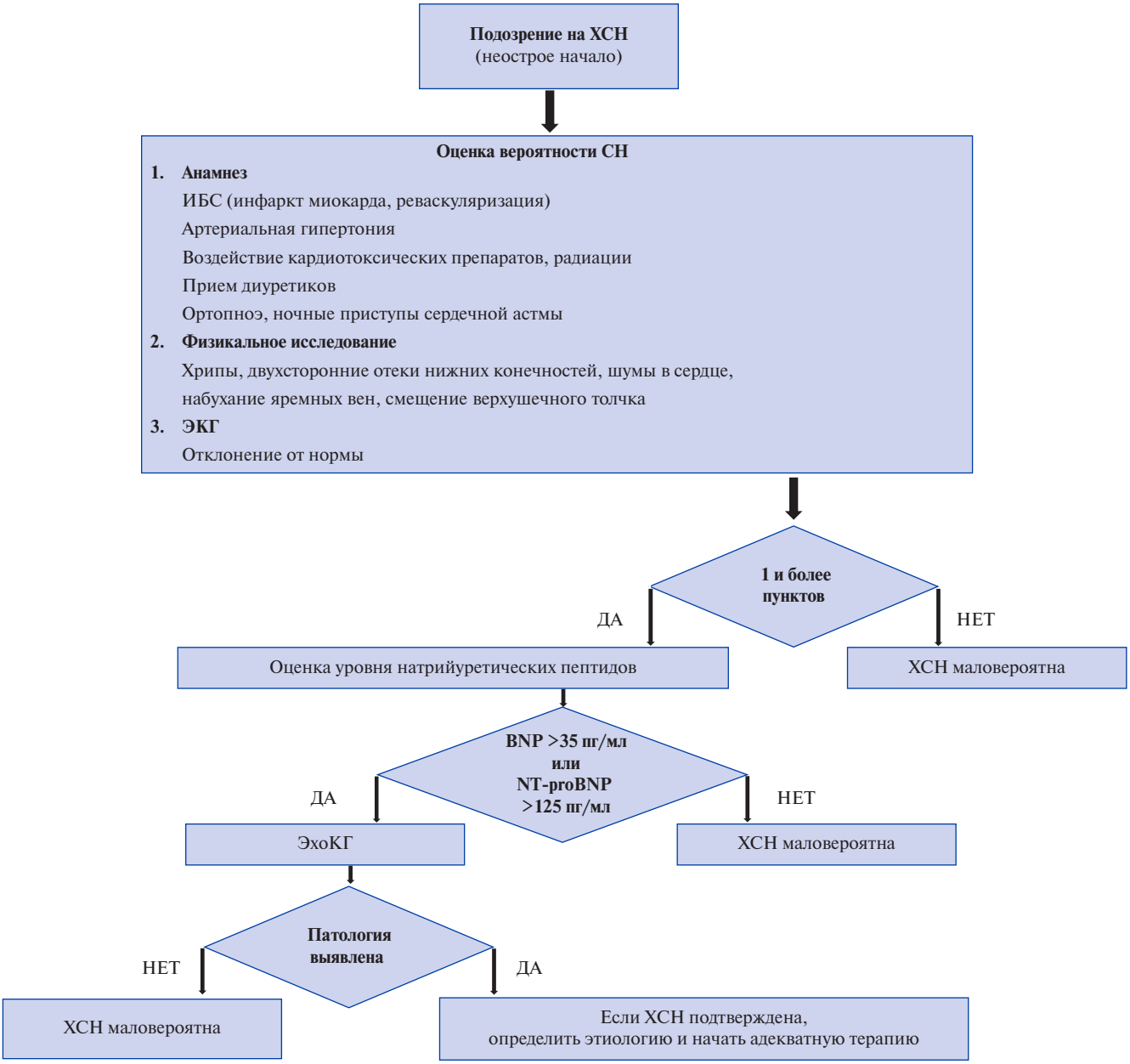


Рис. П1. Алгоритм диагностики ХСНнФВ.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа).

Приложение Б2. Алгоритм оценки тяжести ДД и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в левом предсердии) [102]

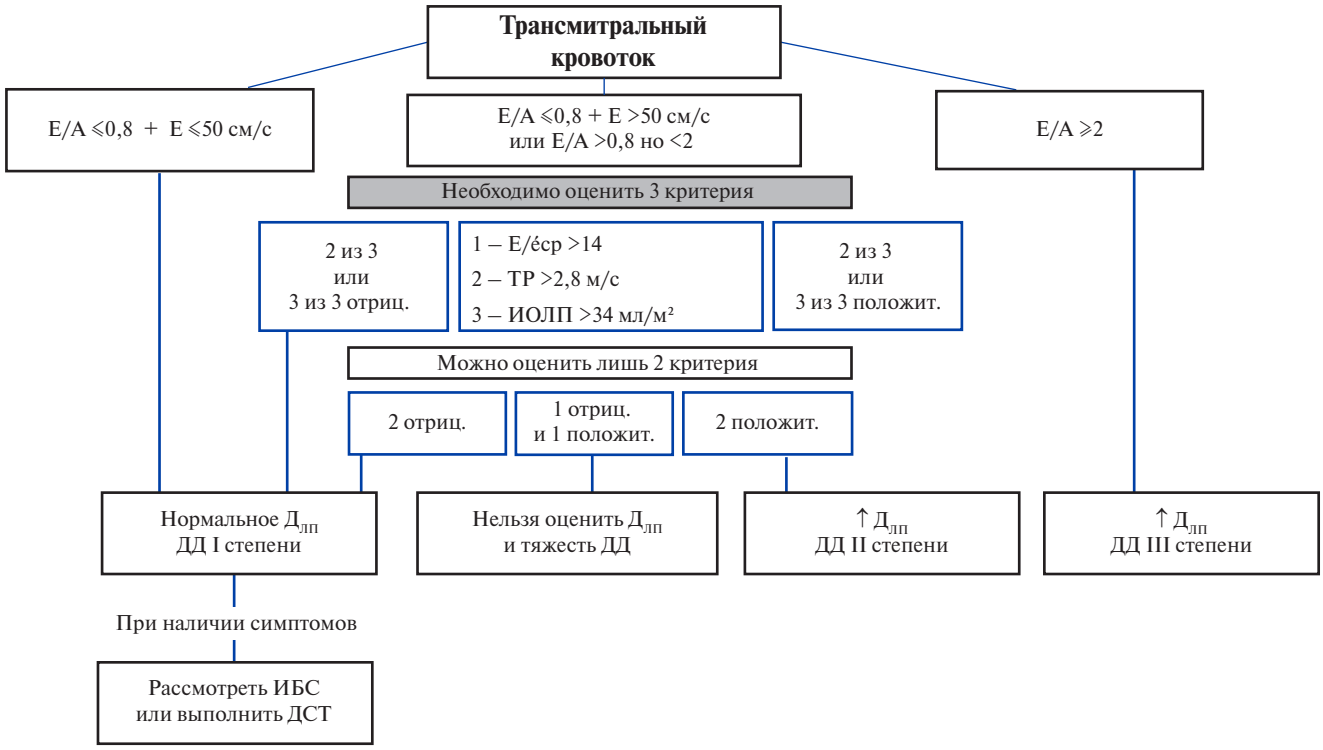


Рис. П2. Алгоритм оценки тяжести ДД и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в левом предсердии).
Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, $Д_{лп}$ — давление в левом предсердии, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ТР — трикуспидальная регургитация.

Приложение В. Информация для пациента

Стандартные исследования для выявления СН

Для постановки диагноза ХСН пациенту проводят следующий набор исследований:

Основные исследования:

- Сбор анамнеза и врачебный осмотр
- ЭКГ
- Анализы крови
- Рентгенография органов грудной клетки
- ЭхоКГ

Дополнительные исследования:

- Функциональные легочные тесты
- Нагрузочная проба
- МРТ
- Катетеризация сердца и ангиография
- Радиоизотопные исследования
- Мультиспиральная компьютерная томография

Симптомы каждого пациента индивидуальны, и в зависимости от них могут быть назначены несколько из перечисленных выше исследований.

Пациенту с СН необходимо принимать лекарства, рекомендованные для лечения данного заболевания. Какие лекарства подходят именно вам, зависит от многих симптомов и факторов. Назначить лекарственную терапию может только врач.

Изменение образа жизни

СН — это хроническое состояние, которое требует длительного лечения. С течением времени СН может прогрессировать даже при самом лучшем медицинском обслуживании.

Помимо четкого соблюдения, назначенного врачом лечения СН, необходимо изменить другие аспекты своего образа жизни: питание, уровень физической активности, курение, потребление алкоголя — чтобы лечение было максимально эффективным.

Сопутствующие заболевания

Необходимо лечить все сопутствующие заболевания, которые могут усугубить течение СН. Чтобы добиться хороших результатов, врач должен знать обо всех ваших заболеваниях и назначенном лечении. Это особенно важно, если вы лечитесь у разных врачей.

Наиболее часто встречающиеся хронические заболевания у пациентов, страдающих СН.

- Повышенное АД (гипертония)
- Нарушение сердечного ритма
- Повышение уровня холестерина
- Заболевания легких
- Диабет
- Анемия
- Заболевания щитовидной железой
- Артрит, боль в мышцах и суставах
- Депрессия

Прием лекарственных препаратов

Для получения наилучшего эффекта от лечения, важно принимать лекарства в соответствии с назначениями врача, и следовать рекомендациям: нужное количество таблеток в день, с нужной частотой, в нужный момент, то есть во время еды, до или после. Следует помнить, что при тяжелой СН даже одно-двукратный пропуск приема препаратов может привести к декомпенсации СН.

Если врач выписал несколько лекарств, то необходимо составить расписание приема на весь день с учетом доз препаратов. Полезно составить график приема лекарств, который поможет не забыть, какие лекарства нужно принимать и когда. Если вам имплантировали прибор для регуляции сердечного ритма, это не отменяет прием лекарств в соответствии с назначениями. Кроме того, необходимо проверять работу имплантированного устройства. Следует избегать приема жаропонижающих и болеутоляющих препаратов, которые относятся к НПВП, поскольку они могут приводить к скоплению жидкости в организме, т.е. к декомпенсации СН. При крайнем необходимом их приеме согласуйте их назначение с лечащим врачом.

Очень важно регулярно сдавать анализы и проходить обследования. Если Вы пришли на прием к врачу или медсестре, перед уходом обязательно запишитесь на следующий прием.

Контроль за АД, пульсом и весом

Врач может посоветовать вам регулярно измерять АД, ЧСС (пульс) и вес в домашних условиях.

Контроль АД и пульса поможет в оценке эффективности проводимого лечения. Большим подспорьем может стать дневник уровня АД и пульса. Это поможет врачу скорректировать лечение под ваши индивидуальные особенности.

Врач или медсестра помогут проверить точность показаний прибора и ваше умение им пользоваться.

Для подсчета пульса, несильно прижмите два пальца к внутренней стороне запястья. Считайте удары в течение 30 с. Умножив полученное число на два, вы получите свой пульс в состоянии покоя. Он обычно составляет от 60 до 100 уд./мин.

Необходимо ежедневно взвешиваться утром натощак. Это необходимо для того, чтобы не допустить декомпенсацию СН.

Опасные симптомы, на которые следует обратить внимание

1. Пациент с СН часто испытывает одышку во время отдыха и в положении лежа.

Чувство нехватки воздуха может усиливаться в положении лежа.

Чтобы было легче дышать, вы можете приподнять головной конец тела с помощью дополнительных подушек. Если это происходит постоянно или вам становится трудно лежать горизонтально — это может быть симптомом прогрессирования СН. Если вы просыпаетесь от нехватки воздуха важно помнить — это серьезный симптом, вам следует незамедлительно проконсультироваться с врачом. Возможно, потребуется коррекция терапии.

2. Боль, возникающая из-за проблем с сердцем, обычно ощущается в груди, хотя она может быть локализована в любом месте между верхней частью живота, шеи, включая плечи. Она может ощущаться как дискомфорт, давление, газы, жжение или боль.

Боль в груди должна всегда считаться серьезным симптомом, так как она может указывать на прогрессирование СН, стенокардию или ИМ. Необходимо немедленно сесть или лечь отдохнуть.

Если вы ощущаете дискомфорт или боль в груди более чем 15 мин или облегчение не наступает после отдыха или приема нитроглицерина, необходимо немедленно вызвать скорую помощь. При приеме нитроглицерина необходимо контролировать АД ввиду его чрезмерного снижения.

3. Важно ежедневно контролировать свой вес. Если вы обнаружили, что прибавили >2 кг в течение 3 дней, сразу же сообщите об этом врачу или медсестре. Прибавка в весе из-за накопления жидкости отличается от таковой при высококалорийной диете. Если у вас есть сомнения в причинах прибавки веса, обратитесь к врачу или медсестре.

4. Скопление жидкости в организме может проявиться отеком ног и лодыжек, что может быть признаком прогрессирования СН. Вы должны обратить внимание на важный симптом — обувь стала тесной.

Застой жидкости происходит из-за снижения насосной функции сердца. Это ведет к скоплению жидкости в брюшной полости, нижних конечностях и в легких.

5. Обмороки и головокружения при СН, могут происходить вследствие уменьшения притока крови к мозгу. Внезапная потеря сознания обычно означает, что кровоснабжение мозга сильно снижено.

Обморок или потеря сознания — это потенциально серьезная ситуация, и за медицинской помощью нужно обратиться немедленно.

Причиной головокружений могут быть нарушения работы сердца, сердечного ритма. Также это может происходить из-за быстрого, но временного снижения АД, называемого постуральной гипотензией (снижение АД после приема пищи), вызванного слишком быстрым вставанием. Другая ситуация, когда возможны головокружения из-за приема препаратов: все мочегонные средства, иАПФ, АРА и β-АБ снижают АД.

6. Кашель или хрипы из-за СН. Хрипы похожи на астматические, но в случае СН они имеют другую причину.

Иногда у людей с СН бывает кашель с мокротой, густой слизью, возможно, с вкраплениями крови. Это часто случается при легочной инфекции (пневмонии).

Кашель и хрипы появляются из-за скопления жидкости в легких, что приводит к затруднению дыхания.

Сухой длительный кашель также может быть побочным эффектом некоторых лекарств от СН.

7. Одним из симптомов сердечной недостаточности является нарушение ритма сердца. Причиной может быть декомпенсация сердечной деятельности или ФП. Это может привести к усилению головокружения и/или одышки.

8. Отеки или боли в верхней части живота могут возникать из-за застоя жидкости в организме, который может быть признаком прогрессирования СН. Для снижения вероятности этого, следует снизить количество соли в пище и ограничить потребление жидкости в соответствии с рекомендациями врача.

Образ жизни с СН

Многие люди, страдающие СН, продолжают вести активную, полноценную жизнь, так как научились заботиться о себе. Самоконтроль в сочетании с поддержкой окружающих и правильно подобранным лечением, помогут стабилизировать Ваше состояние и улучшить качество повседневной жизни.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) [600]

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 — нет 1 — при нагрузке 2 — в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 — нет 1 — увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 — нет 1 — есть	
В каком положении находится в постели	0 — горизонтально 1 — с приподнятым головным концом (две и более подушки 2 — плюс просыпается от удушья 3 — сидя	
Набухшие шейные вены	0 — нет 1 — лежа 2 — стоя	
Хрипы в легких	0 — нет 1 — нижние отделы (до ⅓) 2 — до лопаток (до ⅔) 3 — над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 — нет 1 — есть	
Печень	0 — не увеличена 1 — до 5 см 2 — >5 см	
Отеки	0 — нет 1 — пастозность 2 — отеки 3 — анасарка	
Уровень САД	0 — >120 мм рт.ст. 1 — 100-120 мм рт.ст. 2 — <100 мм рт.ст.	
ИТОГО		
0 баллов — отсутствие клинических признаков СН. I ФК — меньше или равно 3 баллам; II ФК — от 4 до 6 баллов; III ФК — от 7 до 9 баллов; IV ФК — больше 9 баллов		

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

Приложение Г2. Тест с шестиминутной ходьбой [601-610]

ФК ХСН	Дистанция шестиминутной ходьбы, м
0	551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

Сокращение: ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

ISSN 1560-4071
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Темы номеров Российского кардиологического журнала в 2021 году и приглашенные ответственные редакторы

1 — Острая и хроническая сердечная недостаточность (Козиолова Н. А., Михайлов Е. Н., Жиров И. В.); 2 — Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (Барбараш О. Л., Галявич А. С.); 3 — Сахарный диабет, Метаболический синдром (Арутюнов Г. П., Гринёва Е. Н., Чумакова Г. А.); 4 — Артериальная гипертония (Кобалава Ж. Д., Недогода С. В.); 5 –Эпидемиология и профилактика. Спортивная кардиология и кардиореабилитация (Лямина Н. П., Трубачева И. А.); 6 — Липиды и атеросклероз. Атеротромбоз (Гринштейн Ю. И., Явелов И. С.); 7 — Аритмии (Лебедев Д. С., Попов С. В.); 8 — Кардиохирургия (Чернявский А. М.) 9 — Конгресс. Психосоциальные факторы в кардиологии (Таратухин Е. О.); 10 — Кардиогенетика (Костарева А. А.); 11 — Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания (Благова О. В., Моисеева О. М.); 12 — Методы исследования в кардиологии (Атьков О. Ю.).

Ответственные редакторы РКЖ Образование на 2021 год

1) Загидуллин Н. Ш (март)
2) Затейщиков Д. А. (июнь)
3) Явелов И. С. (сентябрь)
4) Губарева И. В. (декабрь)

Российские рекомендации, планируемые к публикации в 2021 году

Легочная гипертензия
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
Хроническая сердечная недостаточность
Стабильная ишемическая болезнь сердца
Гипертрофическая кардиомиопатия
Миокардиты
Брадиаритмии
Желудочковые аритмии
Наджелудочковые нарушения ритма
Фибрилляция и трепетание предсердий
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Рекомендации Европейского общества кардиологов, планируемые к публикации в 2021 году

Рекомендации ЕОК по ОКСбпST 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по спортивной кардиологии и лечебной физкультуре у больных с ССЗ 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease

Рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 Atrial Fibrillation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по врожденным порокам сердца у взрослых 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного совета

Шляхто Евгений Владимирович



Главный редактор

Дупляков Дмитрий Викторович





