

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

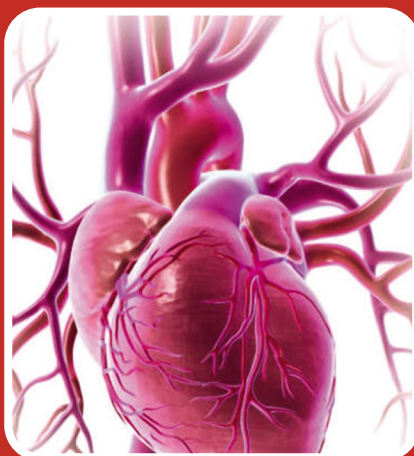
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том 13 № 1 | 2022
Vol.



- ♦ ПАТОЛОГИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
- ♦ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
- ♦ ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
- ♦ ЦИФРОВЫЕ НОСИМЫЕ УСТРОЙСТВА В КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ

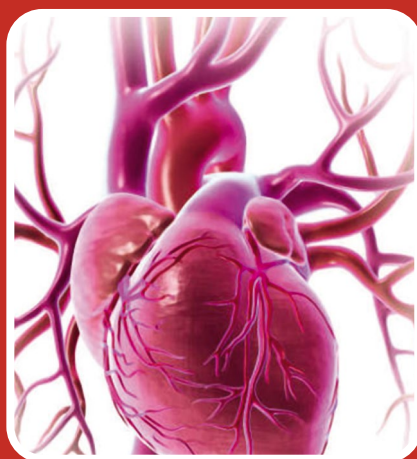
Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 13 № 1 | 2022



- ♦ MITRAL VALVE DISORDERS
AND EFFICACY OF SURGICAL
CORRECTION
- ♦ GENE POLYMORPHISM IN THE PULMONARY
EMBOLISM PATHOGENESIS
- ♦ OPTIMIZATION OF CARDIOVASCULAR
DISEASE THERAPY BASED
ON CURRENT GUIDELINES
- ♦ DIGITAL WEARABLE DEVICES IN MEDICAL
REHABILITATION OF PATIENTS
WITH CARDIOVASCULAR DISEASES



Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Том 13 №1

2022

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».

Журнал индексируется в базах данных РИНЦ.

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия.
ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор,
Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-7280-1021
Manukhina Eugenia B., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-8102-173X
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль.
ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H., профессор, Ереван, Армения.
ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария.
ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., профессор,
Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Задонченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Галаявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Мазаев Владимир Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Перова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 10 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2022 г.

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Выпускающий редактор:
Екатерина Горбачева

Литературный редактор-корректор:
Полина Правдикова

Дизайн и верстка:
Лариса Капырина

Адрес типографии:
000 «Буки Веди»
117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский пер., д. 3, литера А,
помещение 1Н

Сайт: <https://eco-vector.com>

Телефон: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru



PocoOKP Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

CardioSomatics

Vol. 13 No. 1

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

2022

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145
David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Anatoly I. Martynov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Vladimir P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Natalia V. Perova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Aleksy N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy
Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021
Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X
Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania
Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200
Parounak H. Zelveian, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772
Hugo Saner, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433
Rayshanbek D. Kurbanov, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration certificate: PI No. FS77-64546

Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.

Total circulation: 10 thousand copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.

By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.

The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and publication is allowed without placing a sign of information products.

Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2022.

EDITORIAL OFFICE:

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Production Editor:

Ekaterina Gorbacheva

Literary editor-proofreader:

Polina Pravdikova

Design and layout:

Larisa Kapyrina

Printing House:

Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia

PUBLISHER:

Eco-Vector LLC

Address: 3ArIN Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Структурно-геометрические и функциональные параметры сердца у больных после митрального протезирования новыми полнопроточными клапанами в отдаленном периоде В.С. Перекопская, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Прогностическая роль полиморфизмов генов <i>MTHFR</i> , <i>FGB</i> , <i>F2</i> и <i>F5</i> в развитии тромбоза легочной артерии Н.М. Крючкова, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов, А.А. Гуражева
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные лучевой терапией А.В. Барсуков, Е.В. Борисова, Д.В. Глуховской, С.А. Глебова, С.Д. Рудь, И.М. Ахметшин, Т.С. Свёклина, Б.А. Чумак
ОБЗОР
Цифровые носимые устройства в кардиореабилитации: потребность и удовлетворенность пациентов. Обзор литературы Н.П. Лямина, С.В. Харитонов
ОБЗОР
Оптимизация терапии кардиологического пациента в клинической практике: доказанные органопротективные и профилактические эффекты питавастина и лерканидипина М.Г. Бубнова
ОБЗОР
Митральная недостаточность при дисплазии соединительной ткани. Что должен знать врач сегодня? Ю.Б. Мартыанова, Е.Н. Чернышева, Д.А. Кондратьев, С.Л. Дземешкевич, Д.Г. Тарасов, Е.А. Лялюкова
ОБЗОР
Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL М.Г. Бубнова
ОБЗОР
Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы А.М. Алиева, Н.В. Теплова, К.В. Воронкова, Т.В. Пинчук, Р.К. Валиев, Л.М. Шнахова, А.М. Рахаев, И.Г. Никитин

4	ORIGINAL ARTICLE
	The structural-geometric and functional parameters of the heart in patients after mitral prosthetics with new full-flow valves in the long-term period Veronika S. Perekopskaya, Nataliya A. Morova, Valery N. Tsekanovich
12	ORIGINAL ARTICLE
	Predictive role of <i>MTHFR</i> , <i>FGB</i> , <i>F2</i> and <i>F5</i> genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism Nina M. Kryuchkova, Anna A. Chernova, Svetlana Yu. Nikulina, Vladimir N. Maximov, Anna A. Gurazheva
17	CASE REPORT
	Cardiovascular diseases induced by radiotherapy Anton V. Barsukov, Ekaterina V. Borisova, Dmitrii V. Glukhovskoi, Svetlana A. Glebova, Sergey D. Rud, Ilgam M. Akhmetshin, Tat'iana S. Sveklina, Boris A. Chumak
23	REVIEW
	Digital wearable devices in cardiac rehabilitation: patient need and satisfaction. Literature Review Nadezhda P. Lyamina, Sergey V. Kharytonov
31	REVIEW
	Optimizing therapy for cardiovascular diseases: proven organ-protective and preventive effects of pitavastatin and lercanidipine Marina G. Bubnova
44	REVIEW
	The mitral insufficiency in connective tissue dysplasia. What should a doctor know today? Yulia B. Martyanova, Elena N. Chernysheva, Dmitry A. Kondratiev, Sergei L. Dzemeshevich, Dmitry G. Tarasov, Elena A. Ljaljukova
51	REVIEW
	Current guidelines for β-adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL Marina G. Bubnova
64	REVIEW
	Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature Amina M. Alieva, Natalia V. Teplova, Kira V. Voronkova, Tatyana V. Pinchuk, Ramiz K. Valiev, Lidia M. Shnakhova, Alik M. Rahaev, Igor G. Nikitin

Структурно-геометрические и функциональные параметры сердца у больных после митрального протезирования новыми полнопроточными клапанами в отдаленном периоде

В.С. Перекопская^{1,2}, Н.А. Морозова¹, В.Н. Цеханович^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить результаты протезирования митрального клапана полнопроточными механическими протезами «МедИнж-СТ» и классическими протезами «МедИнж-2», изучить структурно-геометрические и функциональные параметры сердца в зависимости от модели протеза в отдаленном периоде.

Материал и методы. С 2015 по февраль 2020 г. на базе кардиохирургического отделения БУЗОО «Областная клиническая больница» 116 пациентам с целью коррекции пороков было выполнено митральное протезирование клапанами «МедИнж». Из них 55 пациентам имплантирован новый полнопроточный клапан «МедИнж-СТ», 61 пациенту – классический «МедИнж-2». Всем пациентам перед операцией и в отдаленном периоде выполняли трансторакальную эхокардиографию с использованием аппаратов экспертного класса. В отдаленном послеоперационном периоде эхокардиографическое исследование выполнено 34 пациентам после имплантации полнопроточных клапанов и 40 пациентам – после протезирования классическими протезами.

Результаты. Выбор модели протеза не влиял на частоту возникновения послеоперационных осложнений и показатель госпитальной летальности. Во всех случаях причина смерти не связана с нарушением функции протеза. У всех пациентов перед выпиской из стационара зафиксирован положительный эффект хирургического лечения. В отдаленном послеоперационном периоде среди пациентов после имплантации полнопроточными клапанами случаев тромбоза протеза не зарегистрировано. У 1 пациента после имплантации классического протеза выявлен тромбоз протеза, потребовавший в дальнейшем репротезирования. В обеих группах признаков протезного эндокардита и парапротезной фистулы не выявлено. Значимых различий структурно-геометрических показателей сердца у всех исследуемых выявлено не было.

Заключение. Оценка функциональных характеристик нового полнопроточного клапана «МедИнж-СТ» в отдаленном периоде позволяет сделать вывод о том, что новая модель клапана отвечает современным требованиям эффективности и безопасности.

Ключевые слова: протезирование митрального клапана, полнопроточный митральный клапан «МедИнж-СТ», отдаленный послеоперационный период, структурно-функциональные параметры

Для цитирования: Перекопская В.С., Морозова Н.А., Цеханович В.Н. Структурно-геометрические и функциональные параметры сердца у больных после митрального протезирования новыми полнопроточными клапанами в отдаленном периоде. CardioSomatika. 2022;13(1):4–10. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201469

Введение

Пороки клапанов сердца составляют от 7 до 10% всех заболеваний сердца. Наиболее часто встречается поражение митрального клапана. Причинами митральных пороков являются дегенеративные изменения, ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, дисплазия соединительной ткани сердца [1].

По данным хирургических регистров, в мире ежегодно имплантируется от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов сердца. Несмотря на очевидный прогресс в хирургии сердца, совершенствование реконструктивно-пластических или эндоваскулярных транскатетерных операций, число имплантаций искусственных клапанов (ИК) не снижается. Протезирование клапанов сердца остается эффективным и часто единственно возможным способом коррекции пороков, позволяющим устранить патологические изменения, улучшить внутрисердечную гемодинамику и качество жизни пациентов [2, 3].

В настоящее время не существует идеальной модели ИК сердца. Сегодня приоритетным направлением в создании ИК сердца является разработка протезов с максимально возможным эффективным отверстием для обеспечения гемодинамики, приближенной к нативному клапану.

Новой усовершенствованной моделью ИК является отечественный полнопроточный двустворчатый клапан «МедИнж-СТ». Главным преимуществом данного протеза является его конструкция: створки фиксированы на шарнирных креплениях, находящихся на противоположных сторонах кольца, что способствует устранению застойных зон вокруг креплений и снижает вероятность развития тромботических осложнений. Запирающий элемент, выполненный в виде двух цилиндрических сегментов, обеспечивает централизацию потока крови, минимальную травматизацию форменных элементов, увеличение эффективной площади отверстия клапана и уменьшение транспротезного градиента давления. Прочность клапана «МедИнж-СТ» обусловлена

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИК – искусственный клапан

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ТМГД – трансмитральный градиент давления

Р ЛА – давление в легочной артерии

The structural-geometric and functional parameters of the heart in patients after mitral prosthetics with new full-flow valves in the long-term period

Veronika S. Perekopskaya^{✉1,2}, Nataliya A. Morova¹, Valery N. Tsekhanovich^{1,2}

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To compare the results of mitral valve replacement with the full-flow mechanical valve «MedInzh-ST» and the classical prosthesis «MedInzh-2», to learn the structural and functional parameters of the heart depending from the prosthesis in the long-term period.

Material and methods. From 2015 to February 2020 years on the basis of the cardio-surgical department of the «Regional clinical Hospital» 116 patients, in order to correct defects, were underwent mitral prosthetics with «MedInzh» valves. Of these 55 patients received a new full-flow valve «MedInzh-ST». 61 patients – a classical «MedInzh-2». Before surgery and in the long-term period all patients were underwent transthoracic echocardiography with using expert-class devices. In the long-term postoperative period 34 patients were underwent echocardiographic research after implantation full-flow valves and 40 patients after prosthetics of classical prosthesis.

Results. The choice of the prosthesis model did not affect the incidence of postoperative complications and the rate of hospital mortality. In all cause of death is not associated with impaired function of the prosthesis. All patients before the discharge from hospital were fixed the positive effect from surgical treatment. In the long-term postoperative period between patients after implantation of full-flow valves, the cases of prosthetic platelets were not registered. One patient was diagnosed with prosthetic thrombosis after implantation of a classical prosthesis, which required further reprosthetics. There were no signs of prosthetic endocarditis and paraprosthetic fistula in both groups. There were no significant differences in the structural and geometric parameters of the heart in all patients.

Conclusion. Analysis of the functional characteristics of the new full-flow valve «MedInzh-ST» in the long-term period allows us to conclude that the new valve model meets modern requirements for efficiency and safety.

Keywords: mitral valve replacement, full-flow mitral valve, the long-term postoperative period, structural and functional parameters

For citation: Perekopskaya VS, Morova NA, Tsekhanovich VN. The structural-geometric and functional parameters of the heart in patients after mitral prosthetics with new full-flow valves in the long-term period. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):4–10. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201469

исходной высокой прочностью монолитного изотропного пироли- тического углерода [2, 4].

Цель исследования – сравнить результаты протезирования митрального клапана полнопроточными механическими протезами «МедИнж-СТ» и классическими протезами «МедИнж-2», изучить структурно-геометрические и функциональные параметры сердца в зависимости от модели протеза в отдаленном периоде.

Материал и методы

С 2015 по февраль 2020 г. на базе кардиохирургического отделения БУЗОО «Областная клиническая больница» 116 пациентам с целью коррекции пороков было выполнено митральное протезирование клапанами «МедИнж». До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включены все пациенты, перенесшие коррекцию митрального порока механическими протезами «МедИнж». Пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда в исследование не включали. Операция выполнена по стандартной методике в условиях искусственного кровообращения, нормотермии.

Условий и показаний для имплантации той или иной модели протеза для определенных групп пациентов не было, выбор модели клапана зависел от материально-технического обеспечения. Новый полнопроточный протез «МедИнж-СТ» имплантирован 55 пациентам (группа 1), классический «МедИнж-2» – 61 пациенту (группа 2). В группе 1 преобладали пациенты мужского пола, в группе 2 – женского. Средний возраст пациентов составил 57 (50; 62) и 55 (50; 62) лет соответственно.

В отдаленном послеоперационном периоде эхокардиографическое исследование выполнено 34 пациентам после им-

плантации полнопроточных клапанов и 40 пациентам – после протезирования классическими протезами. Средняя продолжительность наблюдения в группе 1 составила 2,8 [1; 3] года, в группе 2 – 3,1 [2; 3,5] года. Данный период наблюдения является достаточным для оценки процессов ремоделирования сердца после операции и выявления поздних клапанозависимых послеоперационных осложнений.

Всем пациентам перед операцией и в отдаленном периоде выполняли трансторакальную эхокардиографию с использованием аппаратов экспертного класса Vivid E9, GE Vivid Q General Electric (США). Определяли следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракцию выброса левого желудочка, размер левого предсердия, пиковый и средний трансмитральные градиенты давления (ТМГД), степень митральной регургитации, размер правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии (Р_{ЛА}). Существенных различий дооперационных эхокардиографических показателей среди лиц, перенесших протезирование клапанами разных моделей, не было.

Статистические методы. Для обработки информации использовались программы Statistica 12, Microsoft Excel. Вид распределения вариационных рядов оценивался при помощи критерия Шапиро–Уилка. Вид распределения отличался от нормального, в связи с чем анализ проводили с помощью непараметрических методов. Для описания количественных данных рассчитывались медиана (Me) и процентиля (P25, P75), для качественных данных – доли. Сравнение количественных данных двух независимых выборок осуществлялось при помощи U-критерия Манна–Уитни, двух зависимых выборок – критерия Уилкоксона. Для анализа

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=61)	p
Мужской пол, абс. (%)	32 (58)	22 (36)	0,028
Возраст, лет, Ме (P25; P75)	57 (50; 62)	55 (50; 62)	0,832
ИМТ, кг/м ² , Ме (P25; P75)	27,4 (23,1; 30,9)	27,6 (24,5; 32,2)	0,817
Избыточная масса тела, абс. (%)	18 (33)	15 (25)	0,445
Ожирение, абс. (%)	16 (29)	17 (28)	0,952
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	28 (51)	30 (49)	0,853
Сахарный диабет, абс. (%)	6 (11)	4 (7)	0,616
ХОБЛ, абс. (%)	19 (35)	11 (18)	0,070
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	20 (36)	23 (38)	0,966
Давность ухудшения, месяцев, Ме (P25; P75)	8 (6; 14)	6 (3; 12)	0,656
НК по NYHA, Ме (P25; P75)	3 (2,5; 3)	3 (2,7; 3)	0,846
Ревматическая болезнь сердца, абс. (%)	15 (27)	21 (34)	0,529
Миксоматозная дегенерация без отрыва хорд, абс. (%)	12 (22)	8 (13)	0,321
ИЗ без отрыва хорд, абс. (%)	4 (7)	8 (13)	0,468
ДСТ без отрыва хорд, абс. (%)	4 (7)	6 (10)	0,873
Отрыв хорд, абс. (%)	19 (35)	18 (30)	0,703
Тромбоз протеза, абс. (%)	1 (2)	0	0,431
Преобладание стеноза, абс. (%)	12 (22)	16 (26)	0,737
Преобладание недостаточности, абс. (%)	43 (78)	45 (74)	0,737
Повторное протезирование, абс. (%)	2 (4)	4 (7)	0,773
Примечание. ДСТ – дисплазия соединительной ткани, ИМТ – индекс массы тела, ИЗ – инфекционный эндокардит, НК по NYHA – недостаточность кровообращения по NYHA, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.			

Таблица 2. Дооперационные эхокардиографические параметры у пациентов обеих групп

Table 2. Preoperative echocardiographic parameters in patients of both groups

Параметр	Группа 1.1 (n=12)	Группа 2.1 (n=16)	p _{1.1-2.1}	Группа 1.2 (n=43)	Группа 2.2 (n=45)	p _{1.2-2.2}
КДО, мл	106 [98; 124]	95 [91; 114]	0,186	153 [147; 161]	150 [144; 159]	0,740
КСО, мл	38 [31; 42]	41 [38; 54]	0,821	57 [50; 62]	60 [55; 67]	0,864
КДР, см	4,9 [4,3; 5,1]	4,7 [4,2; 4,9]	0,746	5,7 [5,3; 5,9]	5,6 [5,2; 5,9]	0,896
КСР, см	3,2 [3,0; 3,5]	3,3 [3,2; 3,5]	0,687	3,6 [3,2; 3,8]	3,7 [3,2; 4,0]	0,862
ФВ, %	63 [55; 68]	61 [56; 70]	0,673	64 [57; 69]	62 [58; 72]	0,716
ЛП, см	5,1 [4,8; 5,3]	4,8 [4,5; 5,1]	0,098	4,6 [4,4; 5,1]	4,8 [4,5; 5,2]	0,520
пикТМГД, мм рт. ст.	25 [18; 28]	27 [22; 31]	0,616	7 [5; 8]	8 [4; 10]	0,614
срТМГД, мм рт. ст.	14 [12; 18]	14 [11; 18]	0,842	4,0 [3,0; 5,5]	6,0 [4,0; 8,0]	0,738
Степень регургитации	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,549	3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,898
ПЖ, см	3,3 [3,1; 3,6]	2,7 [2,6; 3,0]	0,087	2,6 [2,3; 3,1]	2,7 [2,3; 3,0]	0,765
Р ЛА, мм рт. ст.	67 [62; 71]	57 [54; 63]	0,404	45 [38; 51]	55 [46; 60]	0,343
Примечание. Здесь и в табл. 3–6: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – размер левого предсердия, пикТМГД – пиковый трансмитральный градиент давления, срТМГД – средний трансмитральный градиент давления, ПЖ – правый желудочек.						

Таблица 3. Послеоперационные эхокардиографические параметры у пациентов группы 1

Table 3. Postoperative echocardiographic parameters in group 1 patients

Параметр	Стеноз		Недостаточность		$P_{1-2; 3-4}$
	до операции (1) (n=12)	после операции (2) (n=12)	до операции (3) (n=43)	после операции (4) (n=41)	
КДО, мл	106 [98; 124]	124 [112; 135]	153 [147; 161]	117 [110; 125]	0,364; 0,036
КСО, мл	38 [31; 42]	55 [49; 64]	57 [50; 62]	45 [40; 49]	0,085; 0,028
КДР, см	4,9 [4,3; 5,1]	5,1 [4,8; 5,5]	5,7 [5,3; 5,9]	5,0 [4,7; 5,2]	0,246; 0,042
КСР, см	3,2 [3,0; 3,5]	3,6 [3,2; 3,9]	3,6 [3,2; 3,8]	3,3 [3,2; 3,5]	0,482; 0,034
ФВ ЛЖ, %	63 [55; 68]	58 [55; 60]	64 [57; 69]	60 [57; 64]	0,670; 0,267
ЛП, см	5,1 [4,8; 5,3]	4,7 [4,5; 4,9]	4,6 [4,4; 5,1]	4,3 [4,0; 4,5]	0,095; 0,040
пикТМГД, мм рт. ст.	25 [18; 28]	13 [11; 15]	7 [5; 8]	9 [7; 12]	0,028; 0,568
срТМГД, мм рт. ст.	14 [12; 18]	5 [4; 8]	4 [3; 5,5]	5 [4; 7]	0,009; 0,612
Степень регургитации	2,5 [2,0; 3,0]	1,3 [1,0; 1,5]	3 [3; 4]	1,4 [1,0; 1,7]	0,043; 0,033
ПЖ, см	3,3 [3,1; 3,6]	3,1 [2,9; 3,3]	2,6 [2,3; 3,1]	2,6 [2,4; 3,0]	0,045; 0,864
Р ЛА, мм рт. ст.	67 [62; 71]	48 [45; 54]	45 [38; 51]	31 [28; 37]	0,027; 0,038

Таблица 4. Послеоперационные эхокардиографические параметры у пациентов группы 2

Table 4. Postoperative echocardiographic parameters in group 2 patients

Параметр	Стеноз		Недостаточность		$P_{1-2; 3-4}$
	до операции (1) (n=16)	после операции (2) (n=14)	до операции (3) (n=45)	после операции (4) (n=42)	
КДО, мл	95 [91; 114]	107 [98; 114]	150 [144; 159]	131 [122; 140]	0,504; 0,028
КСО, мл	41 [38; 54]	44 [39; 52]	60 [55; 67]	54 [49; 57]	0,412; 0,030
КДР, см	4,7 [4,2; 4,9]	4,8 [4,5; 5,0]	5,6 [5,2; 5,9]	5,3 [4,9; 5,5]	0,798; 0,041
КСР, см	3,3 [3,2; 3,5]	3,3 [3,0; 3,5]	3,7 [3,2; 4,0]	3,6 [3,4; 3,9]	0,784; 0,562
ФВ, %	61 [56; 70]	58 [54; 60]	62 [58; 72]	59 [53; 62]	0,435; 0,238
ЛП, см	4,8 [4,5; 5,1]	4,7 [4,4; 4,8]	4,8 [4,5; 5,0]	4,5 [4,2; 4,8]	0,187; 0,034
пикТМГД, мм рт. ст.	27 [22; 31]	13 [10; 14]	8 [4; 10]	11 [9; 14]	0,008; 0,095
срТМГД, мм рт. ст.	14 [11; 18]	4 [3,5; 6,0]	6 [4; 8]	5 [4; 10]	0,012; 0,180
Степень регургитации	2 [1,5; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	3 [3; 4]	1,8 [1,5; 2,0]	0,403; 0,019
ПЖ, см	2,7 [2,6; 3,0]	2,6 [2,5; 2,7]	2,7 [2,3; 3,0]	2,5 [2,2; 2,8]	0,346; 0,204
Р ЛА, мм рт. ст.	57 [54; 63]	38 [32; 43]	55 [46; 60]	34 [30; 42]	0,036; 0,012

различия частот в двух независимых группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Причинами пороков сердца были ревматическая болезнь сердца, инфекционный эндокардит, дисплазия соединительной ткани сердца, в том числе миксоматозная дегенерация. Для определения влияния модели протеза на послеоперационные показатели пациенты каждой группы были разделены на подгруппы в зависимости от вида порока: преобладание стеноза

или недостаточности. В группе 1 митральный стеноз преобладал у 12 пациентов (группа 1.1), в группе 2 – у 16 пациентов (группа 2.1). Митральная недостаточность преобладала у 43 пациентов группы 1 (группа 2.1), у 45 пациентов группы 2 (группа 2.2). Все пациенты были сопоставимы по клиническим и эхокардиографическим характеристикам (табл. 1, 2).

Интраоперационная летальность в обеих группах не зарегистрирована.

За время стационарного лечения в группе 1 зарегистрирован один случай тромбоза протеза у пациентки с доказанной тромбофилией, в группе 2 случаев тромбоза протеза не было. У пациен-

Таблица 5. Послеоперационные эхокардиографические параметры у пациентов обеих групп

Table 5. Postoperative echocardiographic parameters in patients of both groups

Параметр	Группа 1.1 (n=12)	Группа 2.1 (n=14)	p _{1.1-2.1}	Группа 1.2 (n=41)	Группа 2.2 (n=42)	p _{1.2-2.2}
КДО, мл	106 [98; 124]	95 [91; 114]	0,186	153 [147; 161]	150 [144; 159]	0,740
КСО, мл	38 [31; 42]	41 [38; 54]	0,821	57 [50; 62]	60 [55; 67]	0,864
КДР, см	4,9 [4,3; 5,1]	4,7 [4,2; 4,9]	0,746	5,7 [5,3; 5,9]	5,6 [5,2; 5,9]	0,896
КСР, см	3,2 [3,0; 3,5]	3,3 [3,2; 3,5]	0,687	3,6 [3,2; 3,8]	3,7 [3,2; 4,0]	0,862
ФВ, %	63 [55; 68]	61 [56; 70]	0,673	64 [57; 69]	62 [58; 72]	0,716
ЛП, см	5,1 [4,8; 5,3]	4,8 [4,5; 5,1]	0,098	4,6 [4,4; 5,1]	4,8 [4,5; 5,2]	0,520
пикТМГД, мм рт. ст.	25 [18; 28]	27 [22; 31]	0,616	7 [5; 8]	8 [4; 10]	0,614
срТМГД, мм рт. ст.	14 [12; 18]	14 [11; 18]	0,842	4,0 [3,0; 5,5]	6,0 [4,0; 8,0]	0,738
Степень регургитации	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,549	3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,898
ПЖ, см	3,3 [3,1; 3,6]	2,7 [2,6; 3,0]	0,087	2,6 [2,3; 3,1]	2,7 [2,3; 3,0]	0,765
Р ЛА, мм рт. ст.	67 [62; 71]	57 [54; 63]	0,404	45 [38; 51]	55 [46; 60]	0,343

тов после протезирования полнопроточными клапанами зарегистрирован 1 случай транзиторной ишемической атаки, в группе классических протезов – 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, один случай летального ОНМК по геморрагическому типу с образованием внутримозговой гематомы.

В 30-дневный период после операции в группе полнопроточных протезов зафиксировано 2 (3,6%) случая летального исхода, в группе классических протезов – 5 (8,2%) случаев ($p=0,523$). Во всех случаях смерть не была связана с нарушением функции протеза.

Результаты эхокардиографического исследования перед выпиской подтверждают эффективность оперативного лечения в обеих группах (табл. 3, 4). Нарушений в работе протеза не зарегистрировано.

Эхокардиографические параметры сердца перед выпиской были сопоставимы у пациентов вне зависимости от имплантируемой модели протеза (табл. 5).

В отдаленном периоде среди пациентов после имплантации полнопроточными клапанами случаев тромбоза протеза не зарегистрировано. У 1 пациентки после имплантации классического протеза выявлен тромбоз протеза, потребовавший в дальнейшем репротезирования. При этом все пациенты имели уровень МНО в терапевтическом диапазоне. В обеих группах признаков протезного эндокардита и парапротезной фистулы не выявлено. Значимых различий структурно-геометрических показателей сердца у всех исследуемых выявлено не было (табл. 6). Средний транспротезный градиент давления в обеих группах составил 4,4 [3,4; 5,4] и 4,7 [3,4; 5,5] мм рт. ст. соответственно.

Обсуждение

В современной литературе данные о частоте послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших протезирование митрального клапана отечественным двустворчатым протезом «МедИнж-2», сопоставимы с результатами зарубежных исследований по изучению иностранных моделей клапанов [1, 5, 6]. В настоящее время отсутствуют данные о динамике структурно-геометрических и функциональных параметров сердца после имплантации протеза «МедИнж-СТ» в митральную позицию. В настоящем исследовании мы оценили ранние и отдаленные эхокардиографические показатели сердца после хирургического лечения митральных пороков протезами «МедИнж».

Выбор модели протеза не влиял на показатель госпитальной летальности: в группе полнопроточных протезов – 3,6%, в группе классических протезов – 8,2%. Согласно изученной литературе, показатели летальности в исследуемых группах существенно не отличались от показателей после митрального протезирования другими моделями клапанов [1, 4, 5, 7].

Анализ структурно-функциональных параметров сердца перед выпиской из стационара подтвердил эффективность оперативного лечения в обеих группах. У всех пациентов с преобладанием митрального стеноза наблюдалось значимое снижение величины пикового и среднего ТМГД, систолического давления в легочной артерии. У пациентов с преобладанием митральной недостаточности после операции зарегистрировано значимое уменьшение КДО, КСР, КДР левого желудочка, размеров левого предсердия, Р ЛА и степени регургитации. Динамика данных показателей не зависела от выбранной модели протеза и была сопоставима с показателями после имплантации других моделей клапанов [1, 4, 7]. У всех исследуемых к моменту выписки нарушений функции протеза зарегистрировано не было.

Среди пациентов, перенесших коррекцию порока полнопроточными клапанами, к моменту выписки при эхокардиографическом исследовании выявлено достоверное снижение размеров правого желудочка и степени регургитации в случаях преобладания митрального стеноза, а также значимое уменьшение КСР левого желудочка в случаях преобладания митральной недостаточности. Выявленная динамика параметров сердца свидетельствует о благоприятном влиянии полнопроточных протезов на обратное ремоделирование сердца, чего не было выявлено среди пациентов после протезирования классическими клапанами «МедИнж-2».

Данные эхокардиографических исследований пациентов обеих групп в отдаленном послеоперационном периоде подтвердили положительную динамику структурно-геометрических параметров сердца. Величина пикового и среднего ТМГД была в пределах допустимых значений: 4,4 [3,4; 5,4] (группа 1) и 4,7 [3,4; 5,5] мм рт. ст. (группа 2). Нарушений функции протезов не выявлено. Значимых различий структурно-функциональных параметров сердца и функциональных характеристик клапанов в зависимости от модели протеза не получено. Отдаленные послеоперационные результаты были сопоставимы с показателями после оперативного лечения другими моделями клапанов [4–8], что подтверждает эффективность данных протезов при коррекции митральных пороков.

Таблица 6. Эхокардиографические параметры у пациентов после протезирования митрального клапана в зависимости от модели протеза в отдаленном периоде

Table 6. Echocardiographic parameters in patients after mitral valve replacement depending on the prosthesis model in the long-term period

Параметр	МедИнж-СТ	МедИнж-2	p
КДО, мл	121 [101; 127]	115 [98; 143]	0,728
КСО, мл	42 [38; 53]	43 [35; 52]	0,960
КДР, см	5,1 [4,7; 5,2]	5,0 [4,6; 5,5]	0,857
КСР, см	3,3 [3,1; 3,5]	3,3 [3,0; 3,5]	0,983
ФВ, %	64 [60; 69]	63 [59; 66]	0,846
ЛП, см	4,6 [4,2; 5,3]	4,6 [4,2; 5,3]	0,986
пикТМГД, мм рт. ст.	10,9 [8,2; 12,7]	11,1 [8,9; 13,9]	0,581
срТМГД, мм рт. ст.	4,4 [3,4; 5,4]	4,7 [3,4; 5,5]	0,425
Степень регургитации	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,0]	0,389
ПЖ, см	2,6 [2,3; 2,9]	2,6 [2,3; 2,9]	0,873
Р ЛА, мм рт. ст.	34 [26; 43]	34 [28; 42]	0,716

Заключение

Анализ структурно-функциональных параметров сердца в послеоперационном периоде показал, что полнопроточный клапан «МедИнж-СТ» в большей степени влияет на обратное ремоделирование правого желудочка и отвечает современным требованиям эффективности и безопасности. Функциональные характеристики клапанов обеих моделей (средний и пиковый ТМГД) оказались сопоставимыми.

В группе пациентов, перенесших протезирование полнопроточным клапаном, не было случаев тромбоза протеза ни в раннем, ни в отдаленном периоде. Таким образом, клапан «МедИнж-СТ» подтвердил свою эффективность при коррекции митральных пороков.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являются отсутствие рандомизации при разделении на группы и объем выборки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Перекопская Вероника Сергеевна** – врач-кардиолог кардиологического отд-ния БУЗОО ОКБ, аспирант каф. госпитальной терапии, эндокринологии и лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: perekopskaya.vs@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6195-9747

Морова Наталия Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии, эндокринологии и лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-0003-692X

Цеханович Валерий Николаевич – д-р мед. наук, проф., врач – сердечно-сосудистый хирург, зав. кардиохирургическим отд-нием БУЗОО ОКБ, проф. каф. факультетской хирургии, урологии и лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-8300-1348

✉ **Veronika S. Perekopskaya** – cardiologist, Regional Clinical Hospital, Graduate Student, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6195-9747

Nataliya A. Morova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0003-692X

Valery N. Tsekhanovich – D. Sci. (Med.), Prof., Regional Clinical Hospital, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-8300-1348

Литература/References

1. Маркова М.М., Тарасов Д.Г., Чернов И.И., и др. Фатальные и клинически значимые осложнения отдаленного периода после протезирования митрального клапана механическими протезами. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2018;6(3):70-6 [Markova MM, Tarasov DG, Chernov II, et al. Fatal and moderate-to-severe long-term complications after mitral valve replacement. *Clin Experiment Surg*. 2018;6(3):70-6 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-1198-2018-13007
2. Иванов В.А., Евсеев Е.П., Айдамиров Я.А., и др. Эволюция протезирования митрального клапана. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;7:23-8 [Ivanov VA, Evseev EP, Aidamirov YaA, et al. Evolution of mitral valve replacement. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;7:23-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia2018723
3. Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;104(2):5-14 [Kuz'mina OK, Rutkovskaya NV. Myocardium remodeling in the heart valves disorders. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2017;104(2):5-14 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2017-2-5-14
4. Абдул'янов И.В., Вагизов И.И., Каипов А.Э. Клинические результаты протезирования клапанов сердца двустворчатым полнопроточным механическим протезом «МедИнж-СТ». *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(4):141-8 [Abdul'yanov IV, Vagizov II, Kaipov AE. Clinical results of prosthetics of heart valves with a bivalve full-flow mechanical prosthesis «MedInzh-ST». *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(4):141-8 (in Russian)]. DOI:10.33529/ANGIO2020419
5. Coutinho GF, Correia PM, Branco C, et al. Long-term results of mitral valve surgery for degenerative anterior leaflet or bileaflet prolapse: analysis of negative factors for repair, early and late failures, and survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(1):66-74. DOI:10.15761/CDM.1000153
6. Лукас Е.В., Лазоришинец В.В. Отдаленные результаты протезирования митрального клапана. *Украинский журнал сердечно-сосудистой хирургии*. 2018;10:44-7 [Pukas EV, Lazorishinec VV. Long-term results of mitral valve replacement. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018;10:44-7 (in Russian)]. DOI:10.30702/ujcvs/18.32/10(044-047)
7. Мартыанова Ю.Б., Кондратьев Д.А., Маркова М.М., и др. Непосредственные результаты хирургического лечения дисплазий митрального клапана. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2019;7(1):28-33. [Mart'yanova YuB, Kondrat'ev DA, Markova MM, et al. Fatal and moderate-to-severe long-term complications after mitral valve replacement. *Clinical and Experimental Surgery*. 2019;7(1):28-33 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-1198-2019-11004
8. Ивлева О.В., Авдеева М.В. Влияние протезирования митрального клапана на функциональную перестройку сердца у больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2018;12(1):40-9 [Ivleva OV, Avdeeva MV. Functional heart restoration after mitral valve replacement in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2018;12(1):40-9 (in Russian)]. DOI:10.24022/1997-3187-2018-12-1-40-49



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022

Прогностическая роль полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* в развитии тромбоза легочной артерии

Н.М. Крючкова^{✉1}, А.А. Чернова¹, С.Ю. Никулина¹, В.Н. Максимов², А.А. Гуражева²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» СО РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать связь полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* с развитием тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 человек (основная группа), перенесших ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил 63,22±3,16 года (из них 66 мужчин, средний возраст 60,24±3,17 года, и 54 женщины, средний возраст 66,19±3,67 года). Контрольная группа сформирована из банка ДНК НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и сопоставима с основной группой по полу и возрасту. Банк ДНК создан в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов, перенесших ТЭЛА. Экстракцию ДНК из венозной крови осуществляли фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs35496957 гена *FGB* (Del/Ins) генотипировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами-8202 A/G, полиморфизм rs11697325 mmp9 – при помощи ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* тестировали путем ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем производства «ДНК-технология» (Россия) на приборе «ДТ-Прайм» (Россия). Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовали Microsoft Excel и комплекс программного обеспечения пакета Microsoft Office, а также программный пакет для статистического анализа STATISTICA (США). В работе осуществляли расчет следующих параметров на основе собранных входящих статистических данных: стандартное отклонение, среднее квадратичное значение, критерий χ^2 Пирсона, отношение правдоподобия, точный критерий Фишера и линейно-линейная связь.

Результаты. Установлено, что отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа TT полиморфизма C677T гена *MTHFR* в возрасте ≥65 лет в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% доверительный интервал 1,33–14,73; $p=0,019$). Прослеживалась тенденция к более частому выявлению генотипа GG полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Также зафиксировано уменьшение числа респондентов с генотипом AA полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* в группе обоих полов. Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена *F2* в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Заключение. Дальнейшее выяснение роли генетических факторов в возникновении ТЭЛА имеет большое значение для клинической практики в связи с возможностью развития персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, генотип, полиморфизм, гены

Для цитирования: Крючкова Н.М., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н., Гуражева А.А. Прогностическая роль полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* в развитии тромбоза легочной артерии. CardioSomatika. 2022;13(1):12–16. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201526

Введение

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения, страдающего сердечно-сосудистой патологией. Она может осложнять течение различных заболеваний, послеоперационного и послеродового периодов, что подтверждает актуальность изучения проблемы в аспекте коморбидности патологии [1, 2]. Показатель частоты встречаемости этого грозного осложнения колеблется в пределах 0,5–2 случаев на 1000 человек населения в год. У пациентов, перенесших ТЭЛА, риск развития рецидива в течение 10 лет повышен в 40 раз [2, 3].

Данная патология имеет огромное медико-социальное значение в связи с высокими показателями летальности. Генетическая предрасположенность к развитию ТЭЛА может быть определена полиморфизмом генов, реализующим свои эффекты путем синтеза белковых структур посредством системы гемостаза. В литературе представлено достаточное число работ, свидетельствующих о

генетической детерминированности ТЭЛА. Они в основном посвящены изучению полиморфизмов гена фактора Лейдена (V) и гена протромбина (II) [4, 5]. Противоречивые результаты разных исследований, посвященных изучению генетической природы ТЭЛА в отношении генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5*, говорят о неоднозначности имеющихся данных. В связи с этим наиболее перспективным направлением представляется оценка особенностей влияния генетических факторов на возникновение ТЭЛА с целью разработки персонализированного подхода к профилактическим мероприятиям в случае определения риска развития данного осложнения.

Цель исследования – изучить связь полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* с развитием ТЭЛА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 120 человек (основная группа), перенесших ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил 63,22±3,16 года. Из них 66 человек – мужчины (средний возраст

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Predictive role of *MTHFR*, *FGB*, *F2* and *F5* genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism

Nina M. Kryuchkova^{✉1}, Anna A. Chernova¹, Svetlana Yu. Nikulina¹, Vladimir N. Maximov², Anna A. Gurazheva²

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. Research the relationship of gene polymorphisms (*MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5*) with the development of pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study involved 120 people (main group) who underwent PE. Mean age is 63.22±3.16 years (66 men, mean age 60.24±3.17 years; 54 women, mean age 66.19±3.67 years). The control group was composed of Research Institute of Internal and Preventive medicine (Novosibirsk) DNA bank (comparable to the main group by gender and age). This DNA bank was formed during a series of population-based screening. The material for the study includes whole blood, plasma and serum samples, DNA samples, as well as medical records of patients undergoing PE. DNA extraction from venous blood was performed by the phenol-chloroform method. *FGB* (Del/Ins) rs35496957 was genotyped using polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers-8202 A/G, rs11697325 mmp9 – using PCR with RFLP. Polymorphisms of genes *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* were tested by real-time PCR on test systems produced by DNA-technology (Russia) on a DTPPrime device (Russia). For structuring and statistical data processing Microsoft Excel and the Microsoft Office software package and the STATISTICA (USA) software package for statistical analysis were used. The study includes the calculation of the following output data and parameters based on the collected incoming statistical data: standard deviation, calculating the mean square value, Pearson's chi-square, likelihood ratios, Fisher's exact test and linear-by-linear association.

Results. It was found that the odds ratio of developing PE in men carriers of the TT genotype of the C677T polymorphism of the *MTHFR* gene at the age of 65 years and older was 4.43 times higher than in carriers of the other two genotypes (95% confidence interval 1.33–14.73; $p=0.019$). There was a tendency of more frequent detection of the genotype GG polymorphism rs1800790 (–455 G>A) of the *FGB* gene among men individuals of the main group compared with the control group (63.6 and 54.0%, respectively). There was also a decrease in the number of respondents with the AA genotype of the rs1800790 polymorphism (–455 G>A) of the *FGB* gene in the group of both genders. There was a tendency of more frequent PE cases among women individuals with genotype GG and GA of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene in the main group (85.20 and 14.80%, respectively).

Conclusion. Further research of genetic factors' role in the occurrence of PE is extremely important for clinical practice taking into consideration the possibility of developing a personalized approach to treatment and prevention of the diseases related to disorders in the hemostatic system.

Keywords: pulmonary embolism, genotype, polymorphism, genes

For citation: Kryuchkova NM, Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN, Gurazheva AA. Predictive role of *MTHFR*, *FGB*, *F2* and *F5* genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):12–16. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201526

60,24±3,17 года) и 54 – женщины (средний возраст 66,19±3,67 года). Контрольная группа сформирована из банка ДНК НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и сопоставима с основной группой по полу и возрасту. Банк ДНК создан в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Характеристика гендерно-возрастных особенностей участников исследования представлена в табл. 1.

Методы оценки целевых показателей

Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов, перенесших ТЭЛА. Образцы периферической (венозной) крови собирали в асептических условиях с использованием стерильных одноразовых систем в пробирки. Лабораторные исследования проводили при условии подписания формы добровольного информированного согласия. Экстракцию ДНК из венозной крови осуществляли фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs35496957 гена *FGB* (Del/Ins) генотипировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами-8202 A/G, полиморфизм rs11697325 mmp9 – посредством ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* тестировали путем ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем производства «ДНК-технология» (Россия) на приборе «ДТ-Прайм» (Россия).

Таблица 1. Сравнительная характеристика гендерно-возрастных характеристик исследуемых

Table 1. Comparative characteristics of the gender and age characteristics of the studied

Группа/пол	Абс. (%)	Средний возраст, лет
<i>Основная группа</i>		
Мужчины	66 (55,9)	60,24±3,17
Женщины	54 (44,1)	66,19±3,67
Всего	120 (100)	63,22±3,16
<i>Контрольная группа</i>		
Мужчины	100 (50)	63,64±3,03
Женщины	100 (50)	70,05±3,89
Всего	200 (100)	64,92±3,50

Статистический анализ

Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовали Microsoft Excel и комплекс программного обеспечения пакета Microsoft Office (США), а также программный пакет для статистического анализа STATISTICA (StatSoft Inc., США). Выполняли расчет следующих выходных данных и параметров:

Таблица 2. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 (677 C>T) гена *MTHFR* в контрольной и основной группах

Table 2. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes of the rs1801133 (677 C>T) polymorphism of the *MTHFR* gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
СС	105±4,77 (52,5)	71±3,38 (59,2)
СТ	79±3,76 (39,5)	39±2,05 (32,5)
ТТ	16±0,94 (8,0)	10±55,56 (8,3)
Всего	200 (100)	120 (100)

- 1) стандартное отклонение;
 - 2) среднее квадратичное значение;
 - 3) критерий χ^2 Пирсона;
 - 4) отношение правдоподобия;
 - 5) точный критерий Фишера;
 - 6) линейно-линейная связь.
- Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 (677 C>T) гена *MTHFR* в контрольной и основной группах приведен в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют о примерной сопоставимости полученных результатов. Дополнительно нами проведено сравнение статистических данных частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* среди пациентов основной и контрольной групп в зависимости от возрастной и гендерной характеристик (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в возрасте 65 лет и старше в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% доверительный интервал – ДИ 1,33–14,73; $p = 0,019$; рис. 1).

Генотип ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR*

При проведении анализа частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (–455 G>A) гена *FGB* среди исследуемых групп получены результаты, отраженные в табл. 4.

На рис. 2 и 3 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (–455 G>A) гена *FGB* в контрольной и основной группах в зависимости от гендерного признака.

Значимых различий зафиксировано не было, однако прослеживалась тенденция к более частому выявлению генотипа GG полиморфизма rs1800790 (–455 G>A) гена *FGB* среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Также установлено уменьшение числа респондентов с генотипом AA в группе обоих полов.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* в контрольной и основной группах представлен в табл. 5.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* в контрольной и основной группах соответственно гендерной принадлежности представлена на рис. 4 и 5.

Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди мужчин с генотипом GA в основной группе.

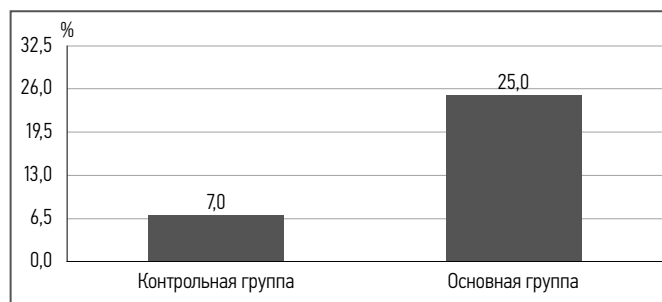


Рис. 1. Сравнительная характеристика шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в возрасте ≥65 лет.

Fig. 1. Comparative characteristics of the chances of developing pulmonary embolism in male carriers of the TT genotype of the C677T polymorphism of the *MTHFR* gene at the age of ≥65 years.

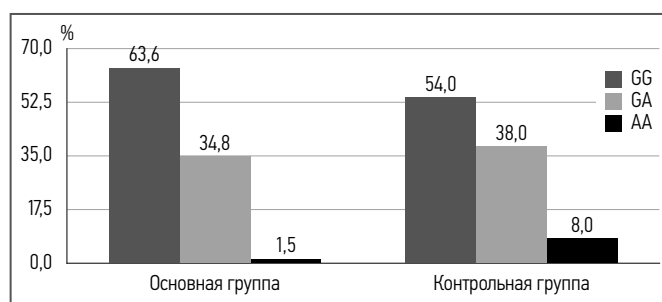


Рис. 2. Отношение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (–455 G>A) гена *FGB* в контрольной и основной группах у мужчин.

Fig. 2. The ratio of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (–455 G>A) of the *FGB* gene in the control and main groups in men.

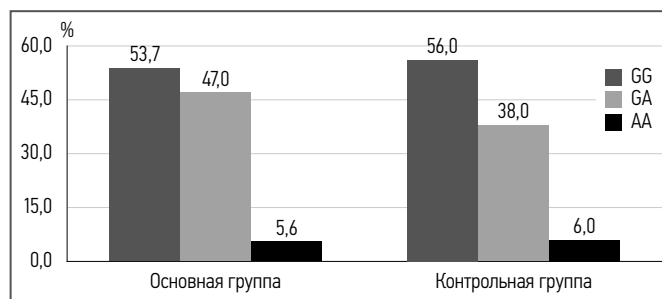


Рис. 3. Отношение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (–455 G>A) гена *FGB* в контрольной и основной группах у женщин.

Fig. 3. The ratio of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (–455 G>A) of the *FGB* gene in the control and main groups in women.

Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена *F2* в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Обсуждение

Пристальное внимание к роли генетических полиморфизмов в развитии ТЭЛА обусловлено ежегодным увеличением заболеваемости и смертности от этой патологии. Несмотря на многолетнее изучение генов предрасположенности к ТЭЛА, многие вопросы об их роли в ее развитии остаются открытыми [5, 6]. Многочисленные авторы признают тесную взаимосвязь между развитием венозного тромбоза и носительством врожденных генетических факторов тромбогенного риска. Например, А. Carter и соавт. в сво-

Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* среди пациентов основной и контрольной групп в зависимости от возрастного (до и после 65 лет) и гендерного показателя

Table 3. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes of the rs1801133 polymorphism of the *MTHFR* gene among patients of the main and control groups, depending on age (before and after 65 years) and gender

Пол	СС				СТ				ТТ			
	<65 лет		≥65 лет		<65 лет		≥65 лет		<65 лет		≥65 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	27	64,3	11	45,8	13	31,0	7	29,2	2	4,8*	6	25,0*
Женщины	12	60,0	20	62,5	8	40	10	31,3	0	0	2	6,3
Всего	39	62,9	31	55,4	21	33,9	17	30,4	2	3,2	8	14,3

* $p < 0,05$

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* в контрольной и основной группах

Table 4. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (-455 G > A) of the *FGB* gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
GG	110 (55,0)	71 (59,2)
GA	76 (38,0)	45 (37,5)
AA	14 (7,0)	4 (3,3)

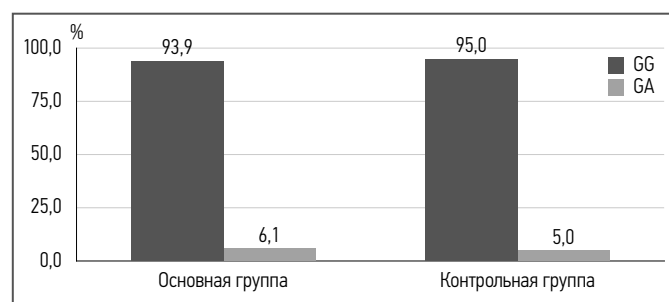


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* среди мужчин исследуемых групп.

Fig. 4. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene among men of the studied groups.

ем исследовании отметили, что наличие полиморфизма Thr312Ala может приводить к повышенному риску эмболизации [7]. В другом зарубежном метаанализе изучали влияние полиморфизма 677C/T на частоту возникновения тромбозомболических венозных осложнений в китайской популяции и обнаружили, что у представителей этого народа частота венозных тромбозомболий статистически значимо коррелирует с наличием полиморфизма 677C/T [8].

Нами установлена взаимосвязь между развитием ТЭЛА и принадлежностью к определенному генотипу с учетом гендерной принадлежности. Отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в возрасте ≥65 лет в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% ДИ 1,33–14,73; $p=0,019$). Также отмечалось более частое выявление генотипа GG полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена *F2* в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Таблица 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* в контрольной и основной группах

Table 5. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
GG	192 (96)	108 (90)
GA	8 (4)	12 (10)
Всего	200 (100)	120 (100)

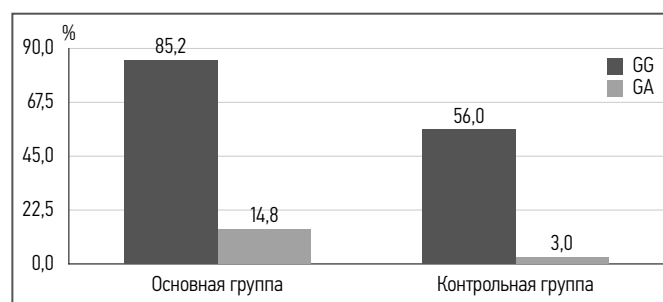


Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* среди женщин исследуемых групп.

Fig. 5. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene among women in the studied groups.

Заключение

Дальнейшее выяснение роли генетических факторов в возникновении ТЭЛА имеет чрезвычайно большое значение для клинической практики в связи с возможностью развития персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крючкова Нина Михайловна** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: Nina_curious@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3621-0870

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач функциональной диагностики. ORCID: 0000-0003-2977-1792

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6968-7627

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТФМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТФМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0003-1547-624X

✉ **Nina M. Kryuchkova** – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: Nina_curious@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3621-0870

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

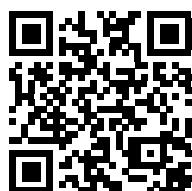
Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Vladimir N. Maximov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Anna A. Gurazheva – Res. Assist., Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0003-1547-624X

Литература/References

1. Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology*. 2017;284(1):5-24. DOI:10.1148/radiol.2017151978
2. Крючкова Н.М., Федорова Т.Е., Чернова А.А., Никулина С.Ю. Полиморфизм генов MTHFR, GP1BA, FGA при тромбоэмболии легочной артерии. *ПМЖ*. 2020;3:18-20 [Kryuchkova NM, Fedorova TE, Chernova AA, Nikulina SYu. Polymorphism of the MTHFR, GP1BA, FGA genes in pulmonary embolism. *Russian Medical Journal*. 2020;3:18-20 (in Russian)].
3. Othman M, Emsley J. Gene of the issue: GP1BA gene mutations associated with bleeding. *Platelets*. 2017;28(8):832-6. DOI:10.1080/09537104.2017.1361526
4. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Бельх В.И., и др. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений. *Медицина и образование в Сибири*. 2012;4. Режим доступа: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=781. Ссылка активна на 18.06.2022 [Petrikov AS, Shoykhet YaN, Belykh VI, et al. The role of genetic polymorphisms in the occurrence of venous thromboembolic complications. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;4. Available at: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=781. Accessed: 18.06.2022 (in Russian)].
5. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):808-20. DOI:10.1055/s-0036-1592333
6. Natae SF, Kósa Z, Sándor J, et al. The Higher Prevalence of Venous Thromboembolism in the Hungarian Roma Population Could Be Due to Elevated Genetic Risk and Stronger Gene-Environmental Interactions. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:647416. DOI:10.3389/fcvm.2021.647416
7. Carter AM, Catto AJ, Grant PJ. Association of the alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation. *Circulation*. 1999;99(18):2423-6. DOI:10.1161/01.cir.99.18.2423
8. Zhang P, Gao X, Zhang Y, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and venous thromboembolism risk in The Chinese population: a meta-analysis of 24 case-controlled studies. *Angiology*. 2015;66(5):422-32. DOI:10.1177/0003319714546368



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022



Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные лучевой терапией

А.В. Барсуков^{✉1,2}, Е.В. Борисова¹, Д.В. Глуховской², С.А. Глебова¹, С.Д. Рудь², И.М. Ахметшин², Т.С. Свёклина², Б.А. Чумак²

¹АО «КардиоКлиника», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье обобщены современные представления о проблеме индуцированных лучевой терапией (ЛТ) заболеваний сердца. Основу статьи составляет клинический случай, посвященный рестриктивной кардиомиопатии у женщины, ранее излеченной от лимфомы Ходжкина посредством ЛТ. Отражена важность применения современных визуализирующих технологий, направленных на верификацию патоморфологических изменений в миокарде, обуславливающих развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. На клиническом примере показан сочетанный характер висцеральных осложнений, возникающих в отдаленные сроки после ЛТ у онкогематологических пациентов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, рестриктивная кардиомиопатия, коморбидность, кардиовизуализирующие технологии

Для цитирования: Барсуков А.В., Борисова Е.В., Глуховской Д.В., Глебова С.А., Рудь С.Д., Ахметшин И.М., Свёклина Т.С., Чумак Б.А. Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные лучевой терапией. CardioСоматика. 2022;13(1):17–22. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201470

CASE REPORT

Cardiovascular diseases induced by radiotherapy. Case report

Anton V. Barsukov^{✉1,2}, Ekaterina V. Borisova¹, Dmitrii V. Glukhovskoi², Svetlana A. Glebova¹, Sergey D. Rud², Ilgam M. Akhmetshin², Tatiana S. Sveklina², Boris A. Chumak²

¹CardioClinic, Saint Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents the current understanding of the problem of radiation therapy (RT)-induced heart diseases. The paper is based on a clinical case of restrictive cardiomyopathy in a female previously cured of Hodgkin's lymphoma with RT. The importance of using modern imaging technologies aimed at verifying pathomorphological changes in the myocardium that cause the development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction is reflected. The given clinical case shows the combination of visceral complications arising in the long term after RT in oncohematological patients.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, restrictive cardiomyopathy, comorbidity, cardio-imaging technologies

For citation: Barsukov AV, Borisova EV, Glukhovskoi DV, Glebova SA, Rud SD, Akhmetshin IM, Sveklina TS, Chumak BA. Cardiovascular diseases induced by radiotherapy. Case report. CardioSomatics. 2022;13(1):17–22. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201470

Введение

С увеличением в последние десятилетия популяционной встречаемости лимфопролиферативных заболеваний торакальной локализации в реальную практику прочно вошел метод лучевой терапии (ЛТ), ставший важным компонентом комплексного лечения таких больных. Наряду с достоверным улучшением про-

гноза радиотерапия сопровождается различными осложнениями (кардиальными, тиреоидными и другими), манифестирующими не столько в раннем, сколько в отдаленном периоде [1, 2]. В основе обширного спектра хронической кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с ЛТ средостения, как правило, лежит фиброз всех структурных компонентов сердца, коронарных сосудов,

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ИЛТЗС – индуцированные лучевой терапией заболевания сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКМП – лучевая кардиомиопатия
ЛП – левое предсердие
ЛТ – лучевая терапия
МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗ – ультразвуковой
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЩЖ – щитовидная железа
ЭхоКГ – эхокардиография

перикарда, значительно увеличивающий риск развития кардиомиопатии (КМП), вальвулопатии, аритмий, ишемической болезни сердца, констриктивного перикардита, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

Поздняя клиническая манифестация – весьма характерная черта лучевой КМП (ЛКМП) и других индуцированных ЛТ заболеваний сердца (ИЛТЗС). Средний временной отрезок от выявления лимфомы Ходжкина до развития ассоциированных с ЛТ кардиальных осложнений обычно составляет около 20 лет [4]. Считается, что женщины по сравнению с мужчинами при обнаружении у них ИЛТЗС характеризуются более высокими показателями не только сердечно-сосудистой заболеваемости, но и смертности [5]. Нарушение релаксивных свойств миокарда – важнейший элемент патофизиологии ЛКМП. Около 15% пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших облучение медиастинальной зоны в дозе ≥ 35 Гр, спустя продолжительный период времени имеют диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) [6].

Вопросы лечения ИЛТЗС остаются недостаточно изученными. Считается важным доморбидное активное воздействие на модифицируемые сердечно-сосудистые риск-факторы у лиц, подвергшихся ЛТ средостения. Специфическое лечение пациентов с ЛКМП в реальную практику пока не внедрено. Эксперты рассматривают факт лечебного облучения средостения в анамнезе как фактор, требующий тщательного учета при отборе пациентов на интервенционное и кардиохирургическое лечение, включая трансплантацию сердца [7, 8]. Ниже представлен клинический случай, отражающий коморбидность отдаленных последствий успешной ЛТ у пациентки с лимфомой Ходжкина.

Клинический случай

Пациентка В., 48 лет, в октябре–ноябре 2021 г. обследована в КардиоКлинике и клинике госпитальной терапии им. проф. В.Н. Сиротина ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). В этот период больная жаловалась на одышку при умеренных физических нагрузках, повышенную утомляемость. Анамнестически в возрасте 24 лет у пациентки была диагностирована лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз средостения), по поводу чего проводилась ЛТ, имевшая стойкий положительный эффект. На протяжении последующих 20 лет самочувствие и качество жизни оставались хорошими. В начале 2017 г. отметила учащение пульса, похудение, дискомфорт в области шеи, в связи с чем прошла комплексное обследование. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) подтверждено наличие обнаруженного ранее (в 2014 г.) узлового зоба. При тонкоигольной аспирационной биопсии 2 узлов правой доли ЩЖ получена цитологическая картина папиллярной карциномы. В мае 2017 г. выполнена тиреоидэктомия с селективной центральной лимфодиссекцией шеи. Гистологически удаленная опухоль представляла собой папиллярную карциному микрососочкового строения с очагами из высоких клеток (tall cell), мультифокальным типом роста с инвазией капсулы >500 мкм. В прилежащем фрагменте скелетной мышечной ткани признаков инвазивного опухолевого роста не выявлено. В соответствии с международной классификацией TNM верифицирована папиллярная карцинома ЩЖ $pT_3N_0M_0$, стадия I. Рекомендована терапия L-тироксина в дозе 100 мкг (с последующим повышением дозы) в режиме мягкой супрессии (целевые значения тиреотропного гормона – ТТГ – от 0,1 до 0,5 МЕ/л). В течение последующих 4 лет регулярно контролировался тиреоидный статус, проводилась коррекция дозы L-тироксина. На протяжении 2018–2020 гг. суточная доза L-тироксина составляла 150 мкг.

В мае 2017 г. также выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой из отклонений от нормы имелась незначительная легочная гипертензия (расчетное давление в легочной артерии 37 мм рт. ст.). В декабре 2020 г. после перенесенной «на ногах» новой коронавирусной инфекции стала отмечать ухудшение переносимости привычной физической активности, одышку при быстрой ходьбе. По данным компьютерной томографии грудной клетки констатированы поствоспалительные интерстициальные изменения обоих легких, двусторонний гидроторакс (слева малый, справа большой), постлучевой фиброз с формированием субсегментарных ателектазов обоих легких, жидкость в полости перикарда. При плевральной пункции справа эвакуировано 2 тыс. мл жидкости с положительным клиническим эффектом в виде уменьшения выраженности одышки (лабораторный анализ жидкости не производился). По данным ЭхоКГ в январе 2021 г. обнаружены снижение ударного объема ДДЛЖ, трикуспидальная регургитация 1-й степени, легочная гипертензия, уплотнение перикарда, расхождение листков перикарда до 1 см в диастолу. Тогда же выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, по результатам которой выявлены интрамуральные фиброзные изменения в межжелудочковой перегородке (МЖП) неишемического генеза, парадоксальное движение МЖП, незначительный выпот в полости перикарда. По рекомендации кардиолога инициирован прием β -адреноблокатора, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, антагониста минералокортикоидных рецепторов. В этот же период по лабораторным данным (концентрация ТТГ – 0,005 МЕ/л) диагностирован медикаментозный тиреотоксикоз, что обусловило снижение дозы L-тироксина с 150 до 100 мкг/сут. В апреле 2021 г. для ускорения достижения регресса подострого экссудативного перикардита к проводимой терапии рекомендовано добавить курсовой прием ибупрофена (400 мг/сут) и колхицина (0,5 мг/сут). В течение последующих 4 мес самочувствие оставалось хорошим.

С августа 2021 г. пациентка вновь стала постепенно отмечать одышку при физических нагрузках, повышенную утомляемость, по поводу чего и обследована нами в октябре–ноябре 2021 г. На этот период в *физикальном статусе* состояние удовлетворительное, индекс массы тела 29,8 кг/м², температура тела 36,6°C, в проекции ЩЖ – послеоперационный рубец. Пульс 82 уд/мин, ритмичный, артериальное давление на обеих руках 120/80 мм рт. ст., частота дыхания – 16 в минуту.

Общеклинический анализ крови: лейкоциты – $4,02 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 125 г/л, тромбоциты – 395×10^9 /л. *Биохимический анализ крови:* холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,17 ммоль/л, триглицериды – 1,04 ммоль/л, глюкоза плазмы крови – 4,93 ммоль/л, креатинин – 77 мкмоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, мочевиная кислота – 328 мкмоль/л, общий белок – 75 г/л. Концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 565 пг/мл (норма <125), маркера активности формирования фиброзной ткани P1NP – 78 нг/мл (норма 15,1–58,6). Уровень ТТГ – 3,1 МЕ/л, концентрация тиреоглобулина – 0,2 МЕ/л, титр антител к тиреоглобулину не повышен. По данным УЗИ ткань ЩЖ не лоцировалась, лимфатические узлы шеи не увеличены.

Стандартная электрокардиография: P – 0,11 с, PQ – 0,15 с, QRS – 0,13 с, Q–Tc – 0,47 с. Ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений 73 в минуту, полная блокада правой ножки пучка Гиса. По результатам ЭхоКГ установлено, что миокард не утолщен, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) составляет 76 г/м², полости сердца не расширены. Индекс объема левого предсердия (ЛП) – 22 мл/м². Фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 71%. Ударный объем ЛЖ незначительно снижен (42 мл). Нарушений кинетики миокарда не выявлено. При доплеровской оценке трансмитрального кровотока получено

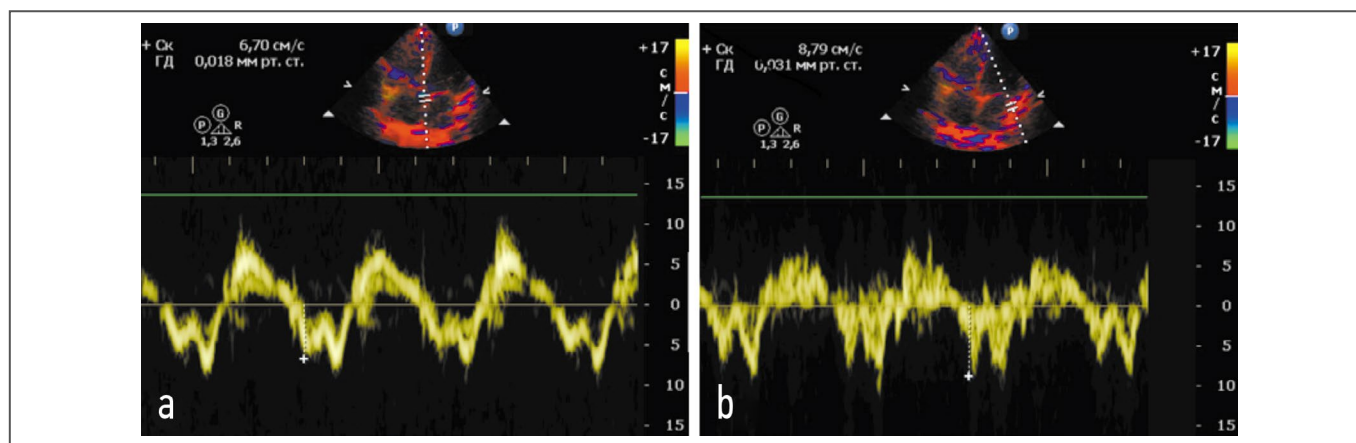


Рис. 1. Тканевая доплерография области кольца митрального клапана. На фрагментах *a* и *b* отмечено снижение септальной и латеральной миокардиальных скоростей кольца митрального клапана до 6,7 и 8,79 см/с соответственно.

Fig. 1. Tissue dopplerography of the mitral valve annulus. Fragments *a* and *b* showed a decrease in septal and lateral myocardial velocities of the mitral valve ring to 6.7 and 8.79 cm/s, respectively.

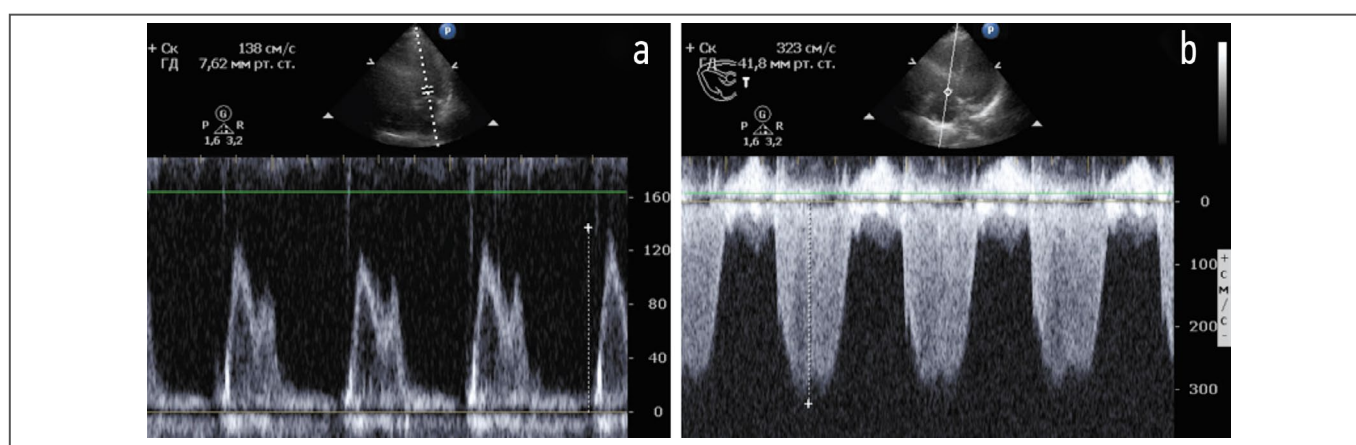


Рис. 2. Допплерография трансмитрального и транстрикуспидального кровотока: *a* – ускорение волны E трансмитрального кровотока до 1,38 м/с и соотношение E/A<2; *b* – увеличение скорости трикуспидальной регургитации до 323 см/с.

Fig. 2. Dopplerography of the transmitral and transtricuspid blood flow: *a* – the acceleration of the wave E of the transmitral blood flow up to 1.38 m/s and the ratio E/A<2; *b* – an increase in the speed of tricuspid regurgitation up to 323 cm/s.

расчетное отношение максимальной скорости раннего наполнения к максимальной скорости позднего наполнения в диастолу (E/A, ед), составившее 1,4. Пиковая тканевая скорость раннего диастолического смещения (e') септальной и латеральной частей кольца митрального клапана оказалась равной 6,7 и 8,79 см/с соответственно, усредненные значения показателей e' и E/ e' – 7,5 и 17,3 ед соответственно. Отмечена трикуспидальная регургитация 2-й степени, скорость которой составила 3,23 м/с. Створки митрального и аортального клапанов уплотнены. Расчетное давление в легочной артерии – 45 мм рт. ст. Листки перикарда не утолщены, выпота в полости перикарда нет. На **рис. 1, 2** представлены результаты доплерографии.

С помощью методики *speckle tracking* оценена продольная миокардиальная деформация (longitudinal strain). Обнаружено, что глобальный продольный стрейн ЛЖ снижен до 17,5%, при этом наибольшее снижение отмечено в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ (11 и 10% соответственно). Менее выраженное снижение глобального продольного стрейна наблюдали в базальном и срединном сегментах переднесептальной, передней и нижнебоковой стенок ЛЖ (**рис. 3**).

МРТ сердца с контрастированием гадолинием (24.10.2021) позволила констатировать, что толщина стенок желудочков, их сократительная способность, полости всех камер сердца соответствуют норме. На T2-взвешенных изображениях признаков

отека не обнаружено. При оценке изображений отсроченного контрастирования идентифицированы единичные участки интрамурального фиброза в МЖП по неишемическому типу. Также отмечены множественные очаги фиброза в стенках предсердий. Локальная сократимость стенок ЛЖ не нарушена. Отмечена повышенная трабекулярность эндокарда средних и апикальных отделов боковой стенки ЛЖ. Створки аортального, митрального, трикуспидального клапанов не утолщены. Тромбов в полостях сердца не обнаружено. Листки перикарда не утолщены. В полости перикарда определена свободная жидкость с максимальной толщиной полосы (11 мм) по задней поверхности ЛЖ в фазу систолы, и зафиксирован практически полный ее регресс в фазу диастолы. На **рис. 4** приведены основные результаты МРТ сердца.

По результатам клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациентке установлен диагноз: «Лучевая (по поводу лимфомы Ходжкина, 1997 г.) рестриктивная КМП. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Легочная гипертензия 1-й степени. ХСН I стадии, I функционального класса. Тиреоидэктомия с селективной центральной лимфодиссекцией шеи по поводу папиллярной карциномы ЩЖ (2017 г.), послеоперационный гипотиреоз, субкомпенсированный медикаментозно. Локальный пневмофиброз с формированием субсегментарных ателектазов обоих легких без дыхательной недостаточности».

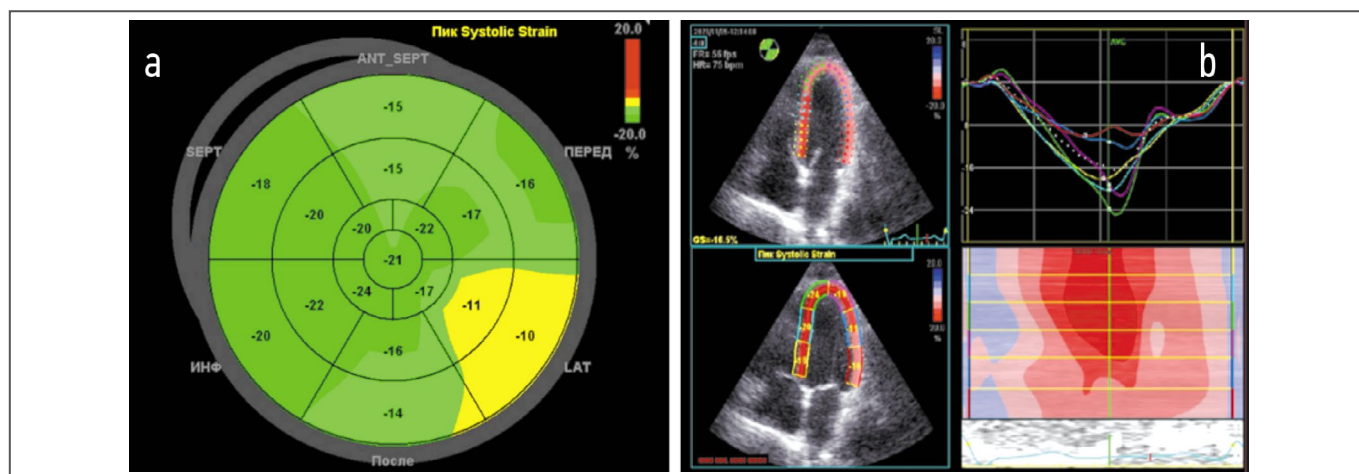


Рис. 3. УЗ-оценка продольной систолической деформации миокарда: *a* – топографическое представление данных продольного анализа деформации в сегментах миокарда ЛЖ (bull's eye – мишень). Отчетливо видно значительное снижение продольной деформации в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ (11 и 10% соответственно); *b* – график временной зависимости продольной деформации всех перегородочных и боковых сегментов. Наблюдается снижение пиковой продольной деформации в нижнем и срединном боковых сегментах.

Fig. 3. Ultrasound assessment of longitudinal systolic deformation of the myocardium: *a* – topographical presentation of data from longitudinal analysis of deformation in segments of the LV myocardium (bull's eye - target); *b* – longitudinal strain time plot of all septal and lateral segments.

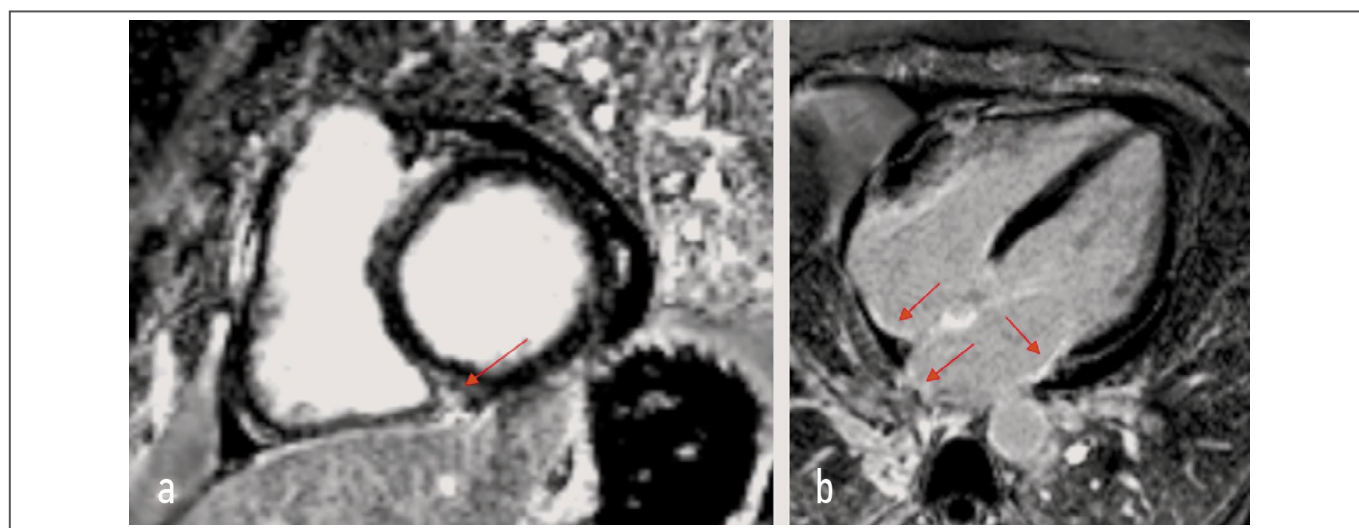


Рис. 4. Данные МРТ сердца пациентки В. На фрагментах представлены фазоселективные изображения «позднего» накопления контрастного вещества, полученные через 10 мин после внутривенного введения гадолиния: *a* – изображение по короткой оси сердца; *b* – изображение в четырехкамерной позиции. Стрелками указаны зоны накопления контрастного вещества миокардом ЛЖ (*a*) и миокардом предсердий (*b*).

Fig. 4. MRI data of the heart of patient B. Fragments show phase-selective images of “late” accumulation of the contrast agent, obtained 10 min after intravenous administration of gadolinium: *a* – the image along the short axis of the heart; *b* – the image in the four-chamber position. The arrows indicate the areas of contrast agent accumulation by the LV myocardium (*a*) and the atrial myocardium (*b*).

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение у кардиолога и эндокринолога, соблюдение диеты и рационального режима физической активности и отдыха, продолжение приема препаратов (рамприл 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, L-тироксин 100 мкг/сут).

Обсуждение

Представленный клинический случай отражает формирование рестриктивной КМП (РКМП) и развитие папиллярной карциномы ЩЖ в отдаленные сроки после ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина. Возникновение лучевой тиреопатии у таких больных не является редким осложнением. Так, по итогам оценки медицинской документации 1981 пациента с лимфомой Ходжкина, получивших ЛТ, у 28 из них в последующем диагностировали рак ЩЖ. Средняя экспозиция от лечения до выявления злокаче-

ственной тиреопатии составила 14,3 года. Основными факторами риска развития рака ЩЖ оказались женский пол и возраст, в котором проводилась ЛТ, менее 20 лет [9].

Развитие ЛКМП в приведенном клиническом наблюдении действительно носило медленно прогрессирующий характер, по-видимому, определяя общий долговременный прогноз. Интерпретация симптомов умеренно выраженной ХСН у пациентки облегчалась гиперконцентрацией NT-proBNP. Повышенный уровень P1NP в определенной мере может свидетельствовать о протекающих процессах матриксного ремоделирования сердца с развитием фиброза. Отнесение выявленной КМП к категории специфической (вторичной) рестриктивной, обусловленной ЛТ, представляется корректным с учетом нескольких согласительных документов экспертных международных обществ и организаций. Так, в 1995 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения/Международного

общества и федерации кардиологии определили КМП как заболевания миокарда, ассоциированные с кардиальной дисфункцией, включив в их перечень гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную, аритмогенную правожелудочковую, неклассифицируемые и специфические КМП [10]. Среди этиологических факторов специфических КМП авторы привели ионизирующее излучение. В соответствии с представлениями экспертов Американской ассоциации сердца ЛКМП отнесена к категории вторичных КМП, как правило, ассоциированных с лечением пациентов онкологического профиля [11]. Эксперты Европейского общества кардиологии «расположили» ЛКМП среди приобретенных (несемейных) РКМП [12]. Для пациентов с КМП, ранее успешно пролеченных с помощью ЛТ от болезни Ходжкина, характерны нормальный ИММЛЖ, недилатированный ЛЖ, относительно истонченные стенки ЛЖ в диастолу, увеличенные предсердия (в большей степени левое) [13]. Примечательно, что в нашем клиническом примере пациентка соответствовала приведенному в этом популяционном исследовании описанию по большинству параметров (конечный диастолический размер ЛЖ у нее составил 49 мм, толщина МЖП – 6,5 мм, толщина задней стенки ЛЖ – 8,5 мм, ИММЛЖ – 76 г/м²) за исключением размеров предсердий, которые оказались нормальными.

В ходе ЭхоКГ у нашей пациентки установлены признаки ДДЛЖ псевдонормального типа. О факте диастолической дисфункции свидетельствовали 3 из 4 критериев, принятых для пациентов с синусовым ритмом и нормальной фракцией выброса ЛЖ: $E/e' > 14$; e' септальная < 7 см/с и e' латеральная < 10 см/с; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [14]. Отсутствовал единственный (4-й) критерий – дилатация ЛП. С учетом нахождения параметра трансмитрального кровотока E/A в диапазоне $> 0,8$ и $< 2,0$ нами констатирован псевдонормальный тип (2-я степень) ДДЛЖ. Нормальный объем ЛП возможно рассматривать как один из признаков того, что ДДЛЖ находится в относительно компенсированной стадии.

Эксперты подчеркивают, что клинический диагноз РКМП не вполне эквивалентен УЗ рестриктивному паттерну [15]. Пациенты с типичной РКМП могут иметь 1-ю степень ДДЛЖ, но при естественной эволюции заболевания у них обычно формируется 2 или 3-я степень ДДЛЖ. В развернутой фазе РКМП действительно наблюдаются рестриктивные изменения внутрисердечной гемодинамики с такими параметрами, как $E/A > 2,5$, время спада давления в ЛЖ (deceleration time – DT) < 150 мс, время изовольемического расслабления ЛЖ (isovolumic relaxation time – IVRT) < 50 мс, септальная и латеральная скорости e' 3–4 см/с, $E/e' > 14$, индекс объема ЛП > 50 мл/м² [14]. При таком сочетании показателей прогноз по определению считается неблагоприятным.

РКМП характеризуется нормальными или сниженными диастолическими и систолическими объемами одного или обоих желудочков, нормальной толщиной их стенок. Исторически считается, что систолическая функция желудочков сердца при РКМП не страдает, однако признаки латентных нарушений сократительной способности миокарда можно обнаружить у большинства пациентов. Тканевая доплерография митрального кольца может зафиксировать снижение систолических волн (s-волн), притупление формы ранних и поздних диастолических волн в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс предсердий [16]. Оценка деформации ЛЖ по методике speckle tracking способствует выявлению скрытых нарушений систолической функции при нормальной фракции выброса ЛЖ у пациентов с патологией миокарда различного генеза [17]. РКМП характеризуется преимущественным инициальным снижением глобальной продольной деформации (что может быть связано с ухудшением функции субэндокардиальных волокон на фоне инфильтративных и фиброзных изменений), а в последую-

щем – радиальной и циркулярной [18, 19]. В нашем наблюдении констатированы признаки латентной систолической дисфункции преимущественно в срединном и базальном сегментах переднебоковой стенки ЛЖ. Контрастная МРТ позволила обнаружить очаги фиброза в МЖП и стенках предсердий. Эти фиброзные изменения топически не совпали с полученными при анализе продольного стрейна зонами. Сочетание методов кардиовизуализации в данном случае позволило более детально оценить области лучевого повреждения миокарда, степень их выраженности и характер.

Фиксированное ограничение диастолического наполнения ЛЖ вследствие его ригидности в сочетании с прогрессирующей диастолической ХСН позволило констатировать у обследованной пациентки ЛТ-ассоциированную РКМП. Вместе с тем у нее отсутствовал такой часто приводимый в литературе критерий рестрикции миокарда, как атриомегалия, что в этом конкретном случае можно интерпретировать с позиций специфичности этиологии КМП (не амилоидоз или эндомикардиальный гиперэозинофильный фиброз и другие, на модели которых часто описывается УЗ-картина РКМП), а также недостаточной продолжительности манифестной фазы заболевания.

Заключение

Применение ЛТ ассоциировано с отчетливым улучшением выживаемости при различных злокачественных новообразованиях, включая лимфому Ходжкина. Однако у лиц, некогда успешно перенесших подобное лечение, в отдаленные сроки могут развиваться те или иные кардиотоксические, тиреоидные и другие постлучевые осложнения. В основе обширного спектра кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с ЛТ средостения, как правило, лежит фиброз всех структурных компонентов сердца. Приведенный клинический пример подтверждает позднюю манифестацию папиллярной карциномы ЩЖ и РКМП у пациентки, ранее успешно излеченной от лимфомы Ходжкина посредством ЛТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Барсуков Антон Владимирович** — д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача АО «КардиоКлиника», доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1943-9545

Борисова Екатерина Викторовна — д-р мед. наук, глав. врач АО «КардиоКлиника». ORCID: 0000-0002-0960-9627

Глуховской Дмитрий Владимирович — канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд-нием каф. и клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-5920-9074

Глебова Светлана Анатольевна — канд. мед. наук, рук. учебного центра АО «КардиоКлиника». ORCID: 0000-0003-1627-587X

Рудь Сергей Дмитриевич — канд. мед. наук, доц., ст. преподаватель каф. рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3585-9793

Ахметшин Ильгам Марсович — канд. мед. наук, преподаватель каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7794-5809

Свёклина Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, доц., доц. каф. преподавания внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-9546-7049

Чумак Борис Анатольевич — канд. мед. наук, доц., врио нач. Первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-5010-7661

✉ **Anton V. Barsukov** — D. Sci. (Med.), Prof., CardioClinic, Kirov Military Medical Academy. E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1943-9545

Ekaterina V. Borisova — D. Sci. (Med.), CardioClinic. ORCID: 0000-0002-0960-9627

Dmitrii V. Glukhovskoi — Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-5920-9074

Svetlana A. Glebova — Cand. Sci. (Med.), CardioClinic. ORCID: 0000-0003-1627-587X

Sergey D. Rud — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-3585-9793

Ilgam M. Akhmetshin — Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-7794-5809

Tatiana S. Sveklina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0001-9546-7049

Boris A. Chumak — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-5010-7661

Литература/References

- Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8(9):504-19. DOI:10.4330/wjcv8.i9.504
- Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(12):914-22. DOI:10.3949/ccjm.83a.15104
- Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2128-38. DOI:10.7150/ijbs.35460
- Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878-86. DOI:10.1182/blood-2006-07-034405
- Heidenreich PA, Schnitger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):43-9. DOI:10.1200/JCO.2006.07.0805
- Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J*. 2005;150(5):977-82. DOI:10.1016/j.ahj.2004.12.026
- Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868-77. DOI:10.1056/NEJMc1511175
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Michaelson EM, Chen YH, Silver B, et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):636-41. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.11.237
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. DOI:10.1161/01.cir.93.5.841
- Maron BJ, Towbin J, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehm342
- Constine L, Schwartz R, Savage D, et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(4):897-906. DOI:10.1016/s0360-3016(97)00467-7
- 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(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011
- Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the «Working Group on myocardial and pericardial diseases» of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1090-1. DOI:10.1093/ehjci/jex034
- Rammos A, Meladonis V, Vovas G, Patsouras D. Restrictive cardiomyopathies: the importance of noninvasive cardiac imaging modalities in diagnosis and treatment—a systematic review. *Radiol Res Pract*. 2017;2017:e2874902. DOI:10.1155/2017/2874902
- Luis SA, Pellikka PA. Is speckle tracking imaging ready for prime time in current echo clinical practice? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(5-6):437-45. DOI:10.1016/j.pcad.2018.11.001
- Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *CardioСоматика*. 2021;12(1):5-10 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *CardioSomatics*. 2021;12(1):5-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2021.1.200756
- Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):248-55 [Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 13.01.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована /
Article published: 30.06.2022

Цифровые носимые устройства в кардиореабилитации: потребность и удовлетворенность пациентов. Обзор литературы

Н.П. Лямина^{✉1}, С.В. Харитонов²

¹ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время наблюдается бурный прогресс развития новых технологий, которые расширяют возможности домашней кардио- и телереабилитации. В кардиореабилитации представляется актуальным применение носимой электроники для контроля показателей гемодинамики, электрической активности сердца, физической активности пациентов, и это особенно важно при мониторинге состояния лиц пожилого возраста и больных с коморбидными состояниями. Конкретно определяются перспективы интеграции датчиков, отслеживающих показатели гемодинамики не только между собой, но и с датчиками, позволяющими контролировать некоторые показатели обмена, поведения человека, что крайне важно для кардиосоматических пациентов. Использование цифровых технологий значительно ускоряет процесс интеграции кардиореабилитации в общую систему здравоохранения и позволяет получить доступ к качественной медицинской помощи максимальному числу пациентов, которым она показана.

Ключевые слова: кардиореабилитация, цифровые носимые устройства

Для цитирования: Лямина Н.П., Харитонов С.В. Цифровые носимые устройства в кардиореабилитации: потребность и удовлетворенность пациентов. Обзор литературы. CardioСоматика. 2022;13(1):23–30. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201471

REVIEW

Digital wearable devices in cardiac rehabilitation: patient need and satisfaction. Literature Review

Nadezhda P. Lyamina^{✉1}, Sergey V. Kharytonov²

¹Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia;

²Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

Currently there is a rapid progress in the new technologies development that expand the possibilities of home cardiac rehabilitation and telerehabilitation. It seems relevant to use wearable devices to monitor hemodynamic parameters, electrical activity of the heart, physical activity of patients in cardiac rehabilitation. This is especially important when monitoring the condition of elderly people and patients with comorbid conditions. The perspectives of sensors integration for assessment of not only hemodynamic parameters, but also the assessment of sensors that allow to monitor some metabolic indicators, human behavior are extremely important for cardiac patients. The use of digital technologies will significantly speed up the process of integrating cardiac rehabilitation into the general health care system. This will also allow to assess the need of high-quality medical care for the maximum of patients to whom it is indicated.

Keywords: cardiac rehabilitation, digital wearable devices

For citation: Lyamina NP, Kharytonov SV. Digital wearable devices in cardiac rehabilitation: patient need and satisfaction. Literature Review. CardioSomatics. 2022;13(1):23–30. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201471

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ИМ – инфаркт миокарда

НУ – носимое устройство

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНУ – цифровое носимое устройство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

Введение

В настоящее время развитие цифровой медицины помимо создания единого цифрового контура в здравоохранении на основе Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) и внедрения электронных медицинских карт связывают со становлением концепции «подключенный пациент», предусматривающей мониторинг состояния пациента и предоставление некоторых медицинских услуг с помощью носимых (НУ) и встроенных интеллектуальных устройств и телемедицины [1]. Использование цифровых технологий значительно ускоряет процесс интеграции кардиореабилитации в общую систему здравоохранения и позволяет получить доступ к качественной медицинской помощи максимальному числу пациентов, которым она показана.

Одной из ключевых задач федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение» на период 2019–2024 гг. является включение в модель двух- и трехэтапной реабилитации к 2021 г. 40%, к 2024 г. – 70% пациентов с перенесенными инфарктами миокарда (ИМ) и кардиохирургическими вмешательствами и использование у 50% включенных в программу реабилитации информационных технологий и телемониторинга [2]. Применение в клинической практике цифровых технологий и устройств позволяет проводить длительное, а при необходимости – непрерывное дистанционное сопровождение пациента, что особенно значимо для кардиореабилитации с возможностью решения таких практических задач, как доступность, качество и безопасность реабилитационных программ.

Потребность в использовании носимых цифровых устройств

Объем глобального рынка цифровой медицины в 2019 г., по данным Global Market Insights, достиг \$51,3 млрд. К 2024 г. ожидается его рост более чем в 2 раза – до \$116 млрд. По мнению экспертов, увеличению потребности в цифровых технологиях будет способствовать и еще один фактор: рынок медицинских услуг по НУ (по подсчету IDTechEx) – до 2026 г. в мире их будет продано около 5 млрд [3]. Однако при растущем разнообразии цифровых технологий для кардиологических пациентов очень важен выбор оптимального цифрового устройства, что нередко определяет успешное решение поставленных реабилитационных задач у кардиологических больных.

Популярность НУ столь высока, что в поисковых системах многие запросы, связанные с носимой электроникой и контролем состояния здоровья, по оценкам аналитического сервиса Google Trends, отнесены к темам со сверхвысокой популярностью либо имеют очень высокий процент прироста популярности в последнее время в подавляющем большинстве стран, включая Россию [4]. Высокие показатели частотности такого рода запросов фиксируются и на сервисе Яндекс Wordstat [5].

Цифровые НУ в клинической практике

Цифровые НУ (ЦНУ) все шире используют в клинической практике для мониторинга показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, они нашли применение в мониторинге метаболических и эндокринных нарушений, психических расстройств, а также в сомнологии, наблюдении за пожилыми пациентами и многих других областях [6, 7]. В последние годы активно пополняется доказательная база применения телемедицинских технологий в кардиологии и кардиореабилитации, обосновываются показания к телемониторингу пациентов в различных реабилитационных программах [8]. В согласованном заключении экспертов

International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society (ISHNE/HRS) 2017 г. по амбулаторному мониторингированию электрокардиограммы (ЭКГ) и наружному мониторингированию деятельности сердца/телеметрии и в совместном заявлении Международного общества холтеровского мониторингирования и неинвазивной электрокардиологии/Общества сердечного ритма/Европейской ассоциации сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма обобщены современные представления о возможностях и методах удаленного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [9, 10].

В настоящее время известны программно-аппаратные комплексы и приложения, предназначенные для самоконтроля и амбулаторного мониторинга ряда показателей в реальной клинической практике. К таким показателям относятся артериальное давление (АД) [11–14], ЭКГ и сердечный ритм [9, 15], насыщение крови кислородом (SpO_2), масса тела, диурез, лабораторные параметры (концентрация глюкозы в крови, международное нормализованное отношение, биохимический и клинический анализы крови), контроль приверженности пациентов к лечению («умная таблетка») [16–18]. Кроме того, существуют современные полимодальные системы телемониторинга, позволяющие проводить удаленный динамический контроль нескольких различных показателей одновременно [16].

Носимая электроника способствует более высокой приверженности пациентов и их удовлетворенности в отношении используемых профилактических и реабилитационных программ [19, 20]. Однако пока еще не всегда передовые цифровые технологии консолидируются с существующими реалиями как здравоохранения, так и самих пациентов.

ЦНУ в кардиореабилитации

Кардиореабилитация способна значительно улучшить исходы и результаты лечения у пациентов с ССЗ [21]. В настоящее время наблюдается бурный прогресс новых технологий, в том числе телемедицины и мобильных технологий, которые расширяют возможности домашней кардио- и телереабилитации. Телереабилитация с использованием различных электронных устройств по регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД, показателей дыхания, ЭКГ, физической активности и других физиологических показателей может стать альтернативой обычной амбулаторной кардиологической реабилитации [22–25].

В систематическом обзоре и метаанализе 38 рандомизированных клинических исследований – РКИ (поисковые базы MEDLINE, Embase, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и PsycINFO) за период с 1 января 2000 по 31 декабря 2020 г. показано, что использование переносных трекеров активности (акселерометры, фитнес-трекеры и шагомеры) в сочетании с консультациями медицинских специалистов способствуют значительному улучшению уровня физической активности у пациентов с кардиометаболическими изменениями, который сохраняется в течение 15 нед последующего наблюдения [26].

Контролируемое РКИ по оценке эффективности домашней реабилитации при дополнительном использовании НУ и мобильных технологий, выполненное M. Varnfield и соавт., продемонстрировало улучшение восприятия врачебных рекомендаций, приверженности терапии и увеличение числа пациентов, продолжающих реабилитацию в домашних условиях после перенесенного ИМ [27].

В кардиореабилитации представляется актуальным применение носимой электроники не только с целью контроля пока-

зателей гемодинамики и электрической активности сердца, но и для контроля физической активности пациентов [28–30]. В структуре программ кардиореабилитации это особенно важно при мониторинге состояния лиц пожилого возраста [31, 32] и больных с сопутствующими заболеваниями [33].

Очень важными параметрами в программах кардиореабилитации, которые отслеживаются многими современными НУ, оказались уровень активности человека, его подверженность стрессу, показатели основного обмена, мониторинг пульса в рамках определенных зон соответствующих аэробной и анаэробной активности, оценка максимального объема кислорода (VO_{2max}), являющегося показателем аэробной подготовленности, и многое другое [34, 35].

С помощью умных часов и мониторов контроля сердечного ритма полезной оказывается возможность контроля возникновения предсердных аритмий и приступов синусовой тахикардии [36], включая субклинические формы фибрилляции предсердий (ФП) и аритмии [37].

С учетом роста частоты коморбидной патологии у кардиологических больных все чаще стало необходимым осуществлять в кардиореабилитации мониторинг показателей сатурации SpO_2 . Для этих целей активно применяют фотоплетизмографы, чаще всего интегрированные в смарт-часы и реже используемые как отдельные браслеты [38].

Одной из наиболее актуальных проблем в настоящее время становится увеличение частоты случаев сахарного диабета у кардиологических больных, а для таких пациентов в процессе кардиореабилитации очень важна не только доступность, но и систематичность помощи, и это становится возможным при использовании глюкометров с поддержкой Bluetooth [39, 40]. Известно, что адекватный контроль гликемии способен снижать риск развития ФП и частоту рецидивов аритмии [41].

Помимо сахарного диабета одна из часто встречающихся проблем у больных кардиологического профиля – цереброваскулярная патология, в отношении которой также актуально применение ЦНУ [42, 43].

Индивидуальные датчики и мобильные приложения для измерения ЧСС, показателей дыхания и других физиологических параметров сегодня являются доступными и удобными в использовании и потому приемлемы для кардиологических пациентов во многих клинических ситуациях, включая, несомненно, и кардиореабилитацию [44].

Сочетание нескольких направлений электронного здравоохранения в кардиореабилитации

Существуют свидетельства, указывающие на высокую эффективность совместного использования индивидуальных НУ вкупе с другими современными цифровыми технологиями, в частности, с телемедицинским мониторингом [45]. Еще в 2016 г. все основные международные кардиологические ассоциации заявили о необходимости реинжиниринга кардиореабилитации для улучшения доступа, приверженности и эффективности реабилитационных мероприятий [46]. В настоящее время электронное здравоохранение (например, дистанционный телемониторинг с помощью телекоммуникаций и датчиков, интерактивные компьютерные программы и приложения для смартфонов) предлагает совершенно новый набор возможностей для оказания клинической помощи в рамках кардиореабилитации. В проспективном РКИ продолжительностью 18 нед, включавшем пациентов не позже чем на 42-й день после эпизода острого коронарного синдрома, которым были выполнены чрескожное коронарное вмешательство или

аортокоронарное шунтирование, показано, что использование трекеров и телемониторинга в процессе домашней реабилитации является эффективным способом для повышения толерантности к физической нагрузке и снижения частоты повторных госпитализаций. Программа телемониторинга физической активности существенно повышает активность пациента, улучшает качество его жизни и лучше снижает влияние факторов риска развития ССЗ. Анализ кривой Каплана–Мейера в данном исследовании показал тенденцию к меньшему числу повторных госпитализаций в группе дистанционного мониторинга ($p=0,09$) [47].

Результаты проспективного РКИ, выполненного в Китае, продемонстрировали, что пациенты в группе дистанционного мониторинга утомляемости по шкале Борга, а также сердечного ритма и АД с помощью ЦНУ имели более выраженное улучшение толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами в контрольной группе без дистанционного мониторинга показателей. Частота физических упражнений у пациентов группы дистанционного наблюдения составила $5,1 \pm 0,6$ раза в неделю, каждый раз – по $31,4 \pm 4,5$ мин. Во время наблюдения доля пациентов в группе дистанционного наблюдения, выполнявших физические упражнения, составила 93,8%, что значительно выше, чем в группе обычного наблюдения (77,1%; $p=0,021$). Продолжительность достижения целевой ЧСС во время тренировки оказалась равна $94,2 \pm 6,4\%$ от общего времени тренировки. Кроме того, 91,7% участников группы дистанционного наблюдения были удовлетворены содержанием и частотой обратной связи [48].

Особую группу в процессе реабилитации составляют кардиологические больные, имеющие сердечно-сосудистые осложнения, которые усложняют процесс кардиореабилитации и требуют обязательного длительного мониторинга состояния пациента. Доказано, что контроль показателей гемодинамики и длительный телемониторинг показателей с помощью НУ у кардиологических больных с сердечной недостаточностью (СН) снижает частоту госпитализаций как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе [49, 50]. Непрерывный контроль параметров АД улучшает профиль сердечно-сосудистого риска пациентов [51], а скрининг и выявление ФП обеспечивают своевременное проведение ранних вмешательств по снижению риска развития инсульта и других осложнений, связанных с ФП [52].

Программы удаленного мониторинга показателей сердечной деятельности с помощью ЦНУ и с телемедицинской поддержкой пациентов в одной из Массачусетских больниц (США) на амбулаторном этапе позволили зафиксировать значительное снижение у кардиологических больных с СН частоты госпитализаций и летальных исходов [53].

Предварительные итоги исследования LINK-HF с применением одноразового мультисенсорного нагрудного регистратора событий на амбулаторном этапе наблюдения у кардиологических больных, имеющих хроническую СН (ХСН), показали, что ношение регистратора ЧСС, частоты дыхательных движений и других показателей позволило выявить предварительные признаки декомпенсации ХСН до развития клинических проявлений, что способствовало уменьшению числа госпитализаций за счет своевременной амбулаторной коррекции установленных нарушений (чувствительность метода – в пределах от 76 до 88%, специфичность – 85%) [54].

Очевидно, что для массового применения ЦНУ требуются соответствующие технические решения (серверы, системы безопасности узлов, отказоустойчивость), решение вопросов логистики подключения пациентов, доступности цифровых устройств для пациентов и многое другое [55]. Наиболее популярным вариантом в таких случаях является применение мобильной телефонии.

При поддержке и финансировании Европейского общества кардиологов разработаны программы, позволяющие обнаруживать нарушения сердечного ритма и ФП с помощью мобильного телефона и продемонстрировавшие высокий уровень эффективности и удовлетворенности пациентов, что может быть приемлемо и в кардиореабилитации [56].

В исследовании E. Skobel и соавт. из Центра сердечной и легочной реабилитации (Германия) в рамках домашней реабилитации (III фаза) у больных с ишемической болезнью сердца использовали новые технологические подходы в виде так называемого электронного текстиля (e-textile) для обеспечения достаточного контроля в отношении безопасности при выполнении индивидуальных программ физических тренировок. Пациенты носили специальную рубашку со встроенными беспроводными датчиками, и во время тренировки у них отслеживали ЭКГ, ЧСС, частоту дыхания, SpO_2 , интенсивность потоотделения, температуру тела и двигательную активность. Полученную информацию в режиме реального времени передавали на мобильное устройство, которое обрабатывало эти параметры и информировало о состоянии пациента медиков и самого пациента, что поддерживало профессионалов и пациентов во время кардиореабилитации. Авторы констатировали, что частота участия пациентов в кардиологической реабилитации III фазы пока остается невысокой, но приверженность потенциально может быть улучшена с помощью контролируемой домашней кардиореабилитации и новых технологических подходов, в том числе и электронного текстиля, который позволяет одновременно регистрировать несколько важных показателей. Именно поэтому необходимо более широкое использование новых технологических подходов для обеспечения достаточного контроля в отношении безопасности индивидуальных программ физической реабилитации [57].

Исследования, выполненные в России в рамках кардиореабилитации у больных, перенесших острый ИМ и имеющих ХСН, показывают, что носимые индивидуальные регистраторы ЭКГ, ЧСС и система дистанционного наблюдения на основе мобильных приложений могут использоваться в качестве вспомогательной модели амбулаторной помощи на III этапе реабилитации кардиологических больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Комплексным благоприятствующим фактором применения и развития новых технологий восстановления и укрепления здоровья в процессе амбулаторной кардиореабилитации является повышение мотивированности пациентов путем вовлечения их в процесс самопомощи и улучшения качества функционирования врача и пациента при использовании инструментов цифрового и мобильного здравоохранения [58, 59].

Реализация мониторинга и помощи больным при централизованном подходе к решению этих проблем может оказываться весьма эффективным способом повышения качества программ кардиореабилитации на популяционном уровне.

Удовлетворенность по использованию ЦНУ с учетом технологий и пользователей

Хотя пациенты, использующие интеллектуальные технологии, демонстрируют высокие показатели удовлетворенности кардиореабилитацией, существует и ряд проблем. Одна из них – недостаточная разработанность критериев оценки эффективности применяемых технологий и способов их реализации [56].

Несмотря на то что на рынке представлены тысячи доступных приложений и инструментов электронного здравоохранения, лишь небольшая их часть протестирована под надлежащим контролем медицинского персонала. Это очень важно, поскольку

ку инвестиции в новые методы лечения и технологии в здравоохранении должны быть основаны на фактических данных. Как ни парадоксально, но сегодня подобные технологии не всегда бывают доступны, поскольку большинство учреждений просто не имеет возможности предоставлять такую помощь и не обладает соответствующим техническим обеспечением, что логичным образом вызывает вопрос о создании систем централизованного мониторинга. С другой стороны, недостаточные возможности сетей беспроводной передачи данных и не вполне развитая инфраструктура GPS-сетей не позволяют широко внедрять централизованные системы мониторинга данных пациентов [56].

К сожалению, в литературе недостаточно проанализирована удовлетворенность больных использованием в программах кардиореабилитации ЦНУ. По результатам систематического обзора, выполненного S. Sprogis и соавт., из 427 публикаций, соответствовавших критериям отбора, только в 2 исследованиях изучали удовлетворенность пациентов применением ЦНУ [60].

Хотя при этом существуют работы, свидетельствующие о том, что в некоторых РКИ подтверждена не только клиническая и экономическая эффективность дистанционного мониторинга пациентов, нуждающихся в кардиореабилитации, но и определен высокий уровень удовлетворенности больных, использующих носимую электронику. Это позволило некоторым организациям, в частности Американскому колледжу кардиологии, внедрить в практическую работу сеть по поддержке цифровой навигации ЦНУ при различных ССЗ [61].

Авторы, представляющие Американское общество по сердечной недостаточности (Heart Failure Society of America), тоже приходят к выводу, что носимая электроника представляется перспективным решением и оказывается очень полезной для отдельных пациентов. Однако в настоящее время не до конца доказаны эффективность таких решений в рутинной медицинской помощи и экономическая эффективность подобных устройств [62]. С другой стороны, несмотря на недостаточную изученность эффективности и удовлетворенности больных в связи с применением ими ЦНУ, разработчики этих устройств сформировали свои подходы к пониманию проблемы. Так, для улучшения интеграции носимой электроники разработчиками гаджетов и разного рода программных продуктов в обиходе используется термин «embodiment» – персонификация (или воплощение). Это понятие обозначает способность человека воспринимать ЦНУ и программы как часть себя, по крайней мере в когнитивном, телесном и личностном аспектах. И чем выше уровень этой персонификации, тем более высокими будут доверие, воспринимаемая полезность, вовлеченность, отношение и намерение непрерывного использования устройств [63].

Еще одной стороной такого подхода является стимуляция и формирование у больных намерений применять ЦНУ или приложения, что, по мнению некоторых авторов, должно стать приоритетной мишенью для улучшения состояния здоровья или профилактики заболеваний [64], а для повышения приверженности больных к использованию ЦНУ необходимы создание положительного пользовательского опыта, формирование соответствующих убеждений и поддержка социальных тенденций [64, 65].

Реализация концепции embodiment во многом зависит от технических решений, обеспечивающих возможность работы ЦНУ на уровне, достаточном для формирования удовлетворенности у пользователей. В их основе лежит работа датчиков, программ обработки данных, поступающих от этих датчиков, средств передачи, анализа и обработки данных. Современные тенденции к объединению этих устройств в одну рабочую сеть предполагают технологии интернета вещей, разметку данных для обучения

искусственного интеллекта и технологии машинного обучения. Все эти технологии совершенствуются очень активно. Современные датчики позволяют фиксировать ряд очень важных показателей, характеризующих сердечную деятельность больного, среди которых ЭКГ, ЧСС, АД, частота дыхания, SpO₂, концентрация глюкозы в крови, интенсивность потоотделения, капнография, оценка температуры тела и двигательной активности, контроль работы имплантов и параметров окружающей среды [66].

Датчики и программное обеспечение, позволяющее давать оценку разных параметров деятельности органов и систем, могут быть реализованы как ЦНУ разного типа. Это и смарт-часы, и электронный текстиль, и некоторые другие устройства. Возможности этих устройств могут существенно различаться между собой и создавать свой уникальный пользовательский опыт, что в итоге определяет уровень удовлетворенности людей применением данных технологий. Особую популярность сегодня имеют смарт-часы, которые постепенно становятся не только гаджетом для широкого потребительского спроса, но в некоторых случаях – и средством медицинского предназначения [67–69].

Так, по данным исследования, проведенного под эгидой Массачусетского медицинского сообщества, применение смарт-часов имеет хорошую прогностическую ценность в отношении ФП. В довольно крупном эксперименте, где участниками (по их сообщениям, не имевшими ранее ФП) использовались смарт-часы, при наличии сигнала о соответствующих изменениях пульса (включая нерегулярный пульс) назначалась телемедицинская консультация и высылались электрокардиографический пластырь для более точного исследования. Определено, что у 84% обследованных данные, полученные от смарт-часов, и данные ЭКГ были согласованы, и фибрилляции подтверждались. Конечно, такие результаты сопряжены с высоким уровнем удовлетворенности и приверженности больных [70].

Однако до сих пор смарт-часы были ориентированы на анализ пульсовых волн, что существенно ограничивало их информативность и прогностическую ценность в кардиореабилитации. С появлением часов, способных записывать ритм-полоску ЭКГ и помогать в самодиагностике ФП, эта ситуация стала меняться. И хотя данные клинических исследований предикативной ценности подобных гаджетов еще только предстоит получить, уже сейчас понятно, что такой подход выглядит перспективным направлением и можно ждать высокой приверженности от его применения у пациентов [71].

Все же пока еще не все технологии дают уверенность в качестве фиксируемых сигналов ЭКГ, поэтому для контроля электрической активности сердца более предпочтительными остаются не смарт-часы, а носимые ЭКГ-мониторы, чаще всего используемые для отслеживания и анализа сердечного ритма [72]. Кроме того, дискуссионными остаются вопросы точности, портативности и комфортного использования данных технологий, а также их совместимости с другими НУ, применяемыми в электронном здравоохранении, что в итоге сказывается на удовлетворенности пользователей и эффективности программ кардиореабилитации [73]. Немаловажным аспектом в формировании приверженности больных и их удовлетворенности программами электронного здравоохранения в кардиореабилитации является и совместимость технологий [74].

В настоящее время «медиализация» быта является важным направлением повышения удовлетворенности и вовлеченности пациентов, и одним из очевидных решений с точки зрения «носимости» устройств оказывается одежда. Речь идет об электронном текстиле, который может быть использован для мониторинга параметров электрической активности сердца. Выполненный,

например, в виде бюстгалтеров, рубашек или иной одежды, он оказывается удобным решением и имеет высокие показатели персонализации [75, 76]. Использование этого подхода является многообещающим, несмотря на некоторые недостаточно решенные проблемы. В частности, существуют вопросы качества сигнала и шумоподавления [77].

Из ближайших и наиболее ожидаемых технологий в прецизионной (персонализированной) кардиологии можно говорить о применении искусственного интеллекта с входными параметрами от носимых датчиков и устройств вкупе с другими персональными данными [78]. Уже в скором времени для кардиореабилитации многообещающим и оправдывающим ожидания может стать использование нейронных сетей и генетических алгоритмов, объединяющих работу ЦНУ, суммирующих другие данные о пациенте, адаптирующихся к условиям среды обитания, учитывающих разные аспекты поведения человека и его активности, применяемых лекарственных средств и т.д. [79–82]. Становятся понятными требования к наборам данных, необходимых для обеспечения обмена информацией между устройствами, что позволяет решать проблему совместимости технологий и включения датчиков в интернет вещей [83].

В то же время к вопросам удовлетворенности больных медицинским наблюдением на этапах кардиореабилитации нельзя относиться однозначно. Внедрение в практику ЦНУ и датчиков приводит к позитивным изменениям [20, 84], хотя некоторые авторы при длительном их использовании отмечают непреднамеренные изменения поведения у отдельной категории пациентов с формированием черт зависимого от НУ поведения [85–88]. Именно поэтому к рекомендации по длительному использованию ЦНУ следует подходить с учетом мотивированности пациента на самоконтроль состояния, а также его когнитивного и психологического статуса. Как видно из представленных сведений, идеи персонализации ЦНУ далеко не всегда способствуют формированию удовлетворенности пациентов и их приверженности использованию таких средств. И, напротив, в некоторых случаях врача должна настораживать чрезмерная приверженность больного.

Заключение

ЦНУ в последние годы все чаще и активнее применяют в клинической практике, в том числе и в кардиореабилитации. Определяются перспективы интеграции датчиков, отслеживающих показатели гемодинамики, не только между собой, но и с датчиками, позволяющими контролировать некоторые показатели обмена веществ, поведения человека.

Централизация систем медицинской помощи в процессе реабилитации кардиологическим пациентам сегодня должна развиваться при активной поддержке телемедицины и систем удаленной поддержки. Видится ожидаемым улучшение качества централизованных систем помощи в связи с развитием инфраструктуры информационных сетей, что приведет к увеличению объема оказываемой медицинской помощи и использованию новых технологий. При этом ЦНУ могут как применяться относительно автономно, так и подключаться к автоматическим сервисам мониторинга, контроля и реагирования, предоставляемым медицинскими учреждениями, что будет зависеть от технологической готовности учреждений к оказанию такого рода помощи.

Перспективы интеграции НУ в единые цифровые комплексы под руководством одной из самых противоречивых технологий в истории человечества (искусственного интеллекта) являются необходимыми и требуют более взвешенной стратегии оценки данных и увеличения доли научных исследований в этой области.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лямина Надежда Павловна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРБСМ. E-mail: lyana_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6939-3234

Харитонов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». ORCID: 0000-0003-4445-5069

✉ **Nadezhda P. Lyamina** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. E-mail: lyana_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6939-3234

Sergey V. Kharytonov – D. Sci. (Med.), Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. ORCID: 0000-0003-4445-5069

Литература/References

1. Доклад Росздравнадзора об осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности в 2021 году. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>. Ссылка активна на 23.06.2022 [Report of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare on the implementation of federal state control (supervision) of the quality and safety of medical activities in 2021. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/> Accessed: 23.06.2022 (in Russian)].
2. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie>. Ссылка активна на 23.06.2022 [Natsional'nye proekty «Zdravookhraneniye» i «Demografiya». Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie>. Accessed: 23.06.2022 (in Russian)].
3. Цифровое здравоохранение в России: каким будет рынок после пандемии и как на него выйти. Режим доступа: <https://rusbase.ru/ru/opinion/digital-healthcare-in-russia/>. Ссылка активна на 23.06.2022 [Tsifrovoye zdravookhraneniye v Rossii: kakim budet rynek posle pandemii i kak na nego vyiti. Available at: <https://rusbase.ru/ru/opinion/digital-healthcare-in-russia/> Accessed: 23.06.2022 (in Russian)].
4. Умные часы. Режим доступа: <https://trends.google.ru/trends/explore?geo=RU&q=умные%20часы>. Ссылка активна на 23.06.2022 [Umnye chasy. Available at: <https://trends.google.ru/trends/explore?geo=RU&q=умные%20часы>. Accessed: 23.06.2022 (in Russian)].
5. Умные часы. Режим доступа: <https://wordstat.yandex.ru/#/?words=умные%20часы>. Ссылка активна на 23.06.2022 [Umnye chasy. Available at: <https://wordstat.yandex.ru/#/?words=умные%20часы>. Accessed: 23.06.2022 (in Russian)].
6. Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution. *Per Med*. 2018;15(5):429-48. DOI:10.2217/pme-2018-0044
7. Majumder S, Mondal T, Deen MJ. Wearable Sensors for Remote Health Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;17(1):130. DOI:10.3390/s17010130
8. Milewski K, Matecki A, Orszulik-Baron D, et al. The use of modern telemedicine technologies in an innovative optimal cardiac rehabilitation program for patients after myocardial revascularization: Concept and design of RESTORE, a randomized clinical trial. *Cardiology J*. 2019;26(5):594-603. DOI:10.5603/CJ.a2018.0157
9. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(3):e12447. DOI:10.1111/anec.12447
10. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M. Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S):4420 [Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4420 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4420
11. Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):4-8 [Boytsov SA. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(1):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20189014-8
12. Parati G, Pellegrini D, Torlasco C. How digital health can be applied for preventing and managing hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(5):40. DOI:10.1007/S11906-019-0940-0
13. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med*. 2017;14(9):e1002389. DOI:10.1371/journal.pmed.1002389
14. Choi WS, Choi JH, Oh J, et al. Effects of remote monitoring of blood pressure in management of urban hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Telemed J E Health*. 2020;26(6):744-59. DOI:10.1089/tmj.2019.0028
15. Serhani MA, T El Kassabi H, Ismail H, Nujum Navaz A. ECG monitoring systems: review, architecture, processes, and key challenges. *Sensors (Basel)*. 2020;20(6):1796. DOI:10.3390/s20061796
16. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(11):1166-77. DOI:10.1177/2047487319832394
17. Kim Y, Park J-E, Lee B-W, et al. Comparative effectiveness of telemonitoring versus usual care for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2019;25(10):587-601. DOI:10.1177/1357633X18782599
18. Deep Knowledge Ventures. Health Tech Mobile Apps. Landscape Overview 2018. Available at: <http://analytics.dkv.global>. Accessed: 23.06.2022.
19. Koehler F, Koehler K, Prescher S, et al. Mortality and morbidity 1 year after stopping a remote patient management intervention: extended follow-up results from the telemedical interventional management in patients with heart failure II (TIM-HF2) randomised trial. *Lancet Digit Health*. 2020;2(1):e16-24. DOI:10.1016/S2589-7500(19)30195-5

20. Midaglia L, Mulero P, Montalban X, et al. Adherence and Satisfaction of Smartphone- and Smartwatch-Based Remote Testing and Passive Monitoring in People With Multiple Sclerosis: Nonrandomized Interventional Feasibility Study. *J Med Internet Res*. 2019;21(8):e14863. DOI:10.2196/14863
21. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;67(1):1-12. DOI:10.1002/14651858.CD001800.pub3
22. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Predictors of a sustained response to exercise training in patients with chronic heart failure: a telemonitoring study. *Am Heart J*. 2005;150(6):1240-7. DOI:10.1016/j.ahj.2005.01.035
23. Piotrowicz E, Zieliński T, Bodalski R, et al. Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices – a randomized controlled study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1368-77. DOI:10.1177/2047487314551537
24. Piotrowicz E, Piotrowski W, Piotrowicz R. Positive Effects of the Reversion of Depression on the Sympathovagal Balance after Telerehabilitation in Heart Failure Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(4):358-68. DOI:10.1111/anec.12320
25. Zwisler AD, Norton RJ, Dean SG, et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:963-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.207
26. Hodkinson A, Kontopantelis E, Adeniji C, et al. Interventions Using Wearable Physical Activity Trackers Among Adults With Cardiometabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2116382. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.16382
27. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100(22):1770-9. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305783
28. Batalik L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Rationale and design of randomized controlled trial protocol of cardiovascular rehabilitation based on the use of telemedicine technology in the Czech Republic (CR-GPS). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12385. DOI:10.1097/MD.00000000000012385
29. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(4):e11819. DOI:10.2196/11819
30. Wright SP, Hall Brown TS, Collier SR, Sandberg K. How consumer physical activity monitors could transform human physiology research. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(3):R358-67. DOI:10.1152/ajpregu.00349.2016
31. Schlomann A, Seifert A, Rietz C. Relevance of Activity Tracking With Mobile Devices in the Relationship Between Physical Activity Levels and Satisfaction With Physical Fitness in Older Adults: Representative Survey. *JMIR Aging*. 2019;2(1):e12303. DOI:10.2196/12303
32. Evans J, Papadopoulos A, Silvers CT, et al. Remote Health Monitoring for Older Adults and Those with Heart Failure: Adherence and System Usability. *Telemed J E Health*. 2016;22(6):480-8. DOI:10.1089/tmj.2015.0140
33. Sharma A, Mentz RJ, Granger BB, et al. Utilizing mobile technologies to improve physical activity and medication adherence in patients with heart failure and diabetes mellitus: Rationale and design of the TARGET-HF-DM Trial. *Am Heart J*. 2019;211:22-33. DOI:10.1016/j.ahj.2019.01.007
34. Lu TC, Fu CM, Ma MH, et al. Healthcare Applications of Smart Watches. A Systematic Review. *Appl Clin Inform*. 2016;7(3):850-69. DOI:10.4338/ACI-2016-03-R-0042
35. Trayanova N. From genetics to smart watches: developments in precision cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(2):72-3. DOI:10.1038/s41569-018-0149-y
36. Koshy AN, Sajeev JK, Nerlekar N, et al. Smart watches for heart rate assessment in atrial arrhythmias. *Int J Cardiol*. 2018;266:124-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.073
37. Sajeev JK, Koshy AN, Teh AW. Wearable devices for cardiac arrhythmia detection: a new contender? *Intern Med J*. 2019;49(5):570-3. DOI:10.1111/imj.14274
38. Maeda Y, Sekine M, Tamura T. Relationship between measurement site and motion artifacts in wearable reflected photoplethysmography. *J Med Syst*. 2011;35(5):969-76. DOI:10.1007/s10916-010-9505-0
39. Andrès E, Meyer L, Zulfiqar AA, et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. *J Med Life*. 2019;12(3):203-14. DOI:10.25122/jml-2019-0006
40. Garabedian LF, Ross-Degnan D, Wharam JF. Mobile Phone and Smartphone Technologies for Diabetes Care and Self-Management. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):109. DOI:10.1007/s11892-015-0680-8
41. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovascul Diabetol*. 2014;13:123. DOI:10.1186/s12933-014-0123-x
42. Maceira-Elvira P, Popa T, Schmid AC, Hummel FC. Wearable technology in stroke rehabilitation: towards improved diagnosis and treatment of upper-limb motor impairment. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16(1):142. DOI:10.1186/s12984-019-0612-y
43. Johansson D, Malmgren K, Alt Murphy M. Wearable sensors for clinical applications in epilepsy, Parkinson's disease, and stroke: a mixed-methods systematic review. *J Neurol*. 2018;265(8):1740-52. DOI:10.1007/s00415-018-8786-y
44. Zwisler AD, Norton RJ, Dean SG, et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:963-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.207
45. Haghi M, Thurow K, Stoll R. Wearable Devices in Medical Internet of Things: Scientific Research and Commercially Available Devices. *Healthc Inform Res*. 2017;23(1):4-15. DOI:10.4258/hir.2017.23.1.4
46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
47. Frederix I, Driessche NV, Hansen D, et al. Increasing the medium-term clinical benefits of hospital-based cardiac rehabilitation by physical activity telemonitoring in coronary artery disease patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2):150-8. DOI:10.1177/2047487313514018
48. Song Y, Ren C, Liu P, et al. Effect of Smartphone-Based Telemonitored Exercise Rehabilitation among Patients with Coronary Heart Disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(4):659-67. DOI:10.1007/s12265-019-09938-6
49. Tse G, Chan C, Gong M, et al. Telemonitoring and hemodynamic monitoring to reduce hospitalization rates in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(4):298-309. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.008
50. Stojanova A, Koceski S, Koceska N. Continuous Blood Pressure Monitoring as a Basis for Ambient Assisted Living (AAL) – Review of Methodologies and Devices. *J Med Syst*. 2019;43(2):24. DOI:10.1007/s10916-018-1138-8
51. Klarskov P, Bang LE, Schultz-Larsen P, et al. Intensive versus conventional blood pressure monitoring in a general practice population. The Blood Pressure Reduction in Danish General Practice trial: a randomized controlled parallel group trial. *Fam Pract*. 2018;35(4):433-9. DOI:10.1093/fampra/cmz106
52. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH. Mobile Health Technologies Facilitate Population Screening and Integrated Service Management in Patients with Atrial Fibrillation: Observations from the Huawei Heart Study and the mAFA II Randomized Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1617-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa161
53. Agboola S, Jethwani K, Khateeb K, et al. Heart failure remote monitoring: evidence from the retrospective evaluation of a real-world remote monitoring program. *J Med Internet Res*. 2015;17(4):e101. DOI:10.2196/jmir.4417
54. Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006513. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513
55. Albahri OS, Zaidan AA, Zaidan BB, et al. Real-Time Remote Health-Monitoring Systems in a Medical Centre: A Review of the Provision of Healthcare Services-Based Body Sensor Information, Open Challenges and Methodological Aspects. *J Med Syst*. 2018;42(9):164. DOI:10.1007/s10916-018-1006-6
56. Loncar-Turukalo T, Zdravevski E, Machado da Silva J, et al. Literature on Wearable Technology for Connected Health: Scoping Review of Research Trends, Advances, and Barriers. *J Med Internet Res*. 2019;21(9):e14017. DOI:10.2196/14017

57. Skobel E, Martinez-Romero A, Scheibe B, et al. Evaluation of a newly designed shirt-based ECG and breathing sensor for home-based training as part of cardiac rehabilitation for coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(11):1332-40. DOI:10.1177/2047487313493227
58. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Мобильные технологии как инструмент интеграции программ кардиологической реабилитации в систему динамического наблюдения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;5(81):25-32 [Lyamina NP, Kotelnikova EV. Mobile technologies as a tool for integrating cardiac rehabilitation programs into the system of dynamic monitoring of patients with chronic heart failure. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;5(81):25-32 (in Russian)].
59. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Пациент-ориентированная модель организации реабилитационной помощи на основе интернет-технологий. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;1(77):96-102 [Lyamina NP, Kotelnikova EV. Patient-oriented model of rehabilitation care organization based on internet technologies. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;1(77):96-102 (in Russian)].
60. Sprogis SK, Currey J, Considine J. Patient acceptability of wearable vital sign monitoring technologies in the acute care setting: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2019;28(15-16):2732-44. DOI:10.1111/jocn.14893
61. Atreja A, Francis S, Kurra S, Kabra R. Digital Medicine and Evolution of Remote Patient Monitoring in Cardiac Electrophysiology: A State-of-the-Art Perspective. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(12):92. DOI:10.1007/s11936-019-0787-3
62. Dickinson MG, Allen LA, Albert NA, et al. Remote Monitoring of Patients With Heart Failure: A White Paper From the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J Card Fail*. 2018;24(10):682-94. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.08.011
63. Nelson EC, Verhagen T, Vollenbroek-Hutten M, Noordzij ML. Is Wearable Technology Becoming Part of Us? Developing and Validating a Measurement Scale for Wearable Technology Embodiment. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(8):e12771. DOI:10.2196/12771
64. Lee SM, Lee D. Healthcare wearable devices: an analysis of key factors for continuous use intention. *Serv Bus*. 2020;14(4):503-31. DOI:10.1007/s11628-020-00428-3
65. Vegesna A, Tran M, Angelaccio M, Arcona S. Remote Patient Monitoring via Non-Invasive Digital Technologies: A Systematic Review. *Telemed J E Health*. 2017;23(1):3-17. DOI:10.1089/tmj.2016.0051
66. Dias D, Paulo Silva Cunha J. Wearable Health Devices-Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. *Sensors (Basel)*. 2018;18(8):2414. DOI:10.3390/s18082414
67. Lopez Perales CR, Van Spall HGC, Maeda S, et al. Mobile health applications for the detection of atrial fibrillation: a systematic review. *Europace*. 2021;23(1):11-28. DOI:10.1093/europace/eaab139
68. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, et al. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):199-208. DOI:10.1016/j.jacep.2018.10.006
69. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381-8. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.003
70. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *NEngl J Med*. 2019;381(20):1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1901183
71. Isakadze N, Martin SS. How useful is the smartwatch ECG? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):442-8. DOI:10.1016/j.tcm.2019.10.010
72. Garabelli P, Stavrakis S, Po S. Smartphone-based arrhythmia monitoring. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(1):53-7. DOI:10.1097/HCO.0000000000000350
73. Rastegar S, Gholamhosseini H, Lowe A. Non-invasive continuous blood pressure monitoring systems: current and proposed technology issues and challenges. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2019. DOI:10.1007/s13246-019-00813-x
74. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e181617. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.1617
75. Cai Z, Luo K, Liu C, Li J. Design of a smart ECG garment based on conductive textile electrode and flexible printed circuit board. *Technol Health Care*. 2017;25(4):815-21. DOI:10.3233/THC-170828
76. Khundaqji H, Hing W, Furness J, Climstein M. Smart Shirts for Monitoring Physiological Parameters: Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(5):e18092. DOI:10.2196/18092
77. Teferri MN, Ramos JS, Kourbelis C, et al. Electronic textile-based electrocardiogram monitoring in cardiac patients: a scoping review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2019;17(10):1958-98. DOI:10.11124/JBISIR-2017-003989
78. Gaffar S, Gearhart AS, Chang AC. The Next Frontier in Pediatric Cardiology: Artificial Intelligence. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(5):995-1009. DOI:10.1016/j.pcl.2020.06.010
79. Denecke K, Gabarron E, Grainger R, et al. Artificial Intelligence for Participatory Health: Applications, Impact, and Future Implications. *Yearb Med Inform*. 2019;28(1):165-73. DOI:10.1055/s-0039-1677902
80. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):719-31. DOI:10.1038/s41551-018-0305-z
81. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J*. 2019;40(25):2058-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehz056
82. Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, Sánchez PL. Applications of Artificial Intelligence in Cardiology. The Future is Already Here. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(12):1065-75. DOI:10.1016/j.rec.2019.05.014
83. Muzny M, Henriksen A, Giordanengo A, et al. Dataset of wearable sensors with possibilities for data exchange. *Data Brief*. 2019;28:104978. DOI:10.1016/j.dib.2019.104978
84. Hudson LR, Hamar GB, Orr P, et al. Remote physiological monitoring: clinical, financial, and behavioral outcomes in a heart failure population. *Dis Manag*. 2005;8(6):372-81. DOI:10.1089/dis.2005.8.372
85. Schukat M, McCaldin D, Wang K, et al. Unintended Consequences of Wearable Sensor Use in Healthcare. Contribution of the IMIA Wearable Sensors in Healthcare WG. *Yearb Med Inform*. 2016;1(1):73-86. DOI:10.15265/IY-2016-025
86. Kruger DJ, Djerf JM. High Ringxiety: Attachment Anxiety Predicts Experiences of Phantom Cell Phone Ringing. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2016;19(1):56-9. DOI:10.1089/cyber.2015.0406
87. Saunders KE, Bilderbeck AC, Panchal P, et al. Experiences of remote mood and activity monitoring in bipolar disorder: A qualitative study. *Eur Psychiatry*. 2017;41:115-21. DOI:10.1016/j.eurpsy.2016.11.005
88. Tanil CT, Yong MH. Mobile phones: The effect of its presence on learning and memory. *PLoS One*. 2020;15(8):e0219233. DOI:10.1371/journal.pone.0219233



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022

Оптимизация терапии кардиологического пациента в клинической практике: доказанные органопротективные и профилактические эффекты питавастатина и лерканидипина

М.Г. Бубнова✉

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

Аннотация

Целью настоящего обзора явилась систематизация накопленных знаний в области применения статинов и антагонистов кальциевых каналов (АК) в современной терапии кардиологического пациента и проведение анализа результатов клинических исследований с фокусом на питавастатин и лерканидипин. В статье обсуждаются вопросы назначения статинов и АК при разных клинических состояниях, безопасности и переносимости терапии. Представлены фармакологические особенности, профилактические и органопротективные эффекты питавастатина и лерканидипина. При подготовке литературного обзора проводился анализ публикаций за последние 25 лет в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные в статье факты свидетельствуют о необходимости более широкого применения статинов и АК при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: статины, питавастатин, антагонисты кальция, лерканидипин, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Бубнова М.Г. Оптимизация терапии кардиологического пациента в клинической практике: доказанные органопротективные и профилактические эффекты питавастатина и лерканидипина. CardioSomatika. 2022;13(1):31–42. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201750

REVIEW

Optimizing therapy for cardiovascular diseases: proven organ-protective and preventive effects of pitavastatin and lercanidipine: A review

Marina G. Bubnova✉

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The article aims to systematize the available data on the current use of statins and calcium channel antagonists (CA) for cardiovascular disorders therapy and to analyze the results of clinical trials focused on pitavastatin and lercanidipine. The article addresses the safety and tolerability of statins and CA and their use in the treatment of various conditions. Pharmacological features, preventive and organ-protective effects of pitavastatin and lercanidipine are described. The publications from the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY, and Google Scholar databases over the past 25 years were analyzed. The evidence presented in the article warrants the more extensive use of statins and CA in the treatment of patients with cardiovascular disease.

Keywords: statins, pitavastatin, calcium antagonists, lercanidipine, cardiovascular disease

For citation: Bubnova MG. Optimizing therapy for cardiovascular diseases: proven organ-protective and preventive effects of pitavastatin and lercanidipine: A review. CardioSomatika. 2022;13(1):31–42. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201750

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальциевых каналов
АКС — альбумин-креатининовое соотношение
β-АБ – β-адреноблокаторы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II,
ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система
ГМК – гладкомышечные клетки
ГЛП – гиперлипидемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов

ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КК – клиренс креатинина
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ПОМ – поражения органов-мишеней
ПЭ – побочные эффекты
РКИ – рандомизированные клинические исследования
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина увеличения смертности во всем мире: в 2017 г. зарегистрировано 17,3 млн смертей, к 2030 г. предполагается рост до 23,6 млн смертей в год [1]. Основные цели профилактики ССЗ – это снижение заболеваемости и смертности, улучшение качества и продолжительности жизни [2]. В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с включением сотен тысяч пациентов доказана способность здорового образа жизни (отказа от курения, снижения массы тела, регулярной физической активности) и эффективной фармакологической терапии в предупреждении развития атеросклеротических ССЗ и их осложнений. Основу медикаментозной профилактики составляют такие классы препаратов, как антиагреганты, гиполипидемические средства (статины), β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальциевых каналов (АК).

В то же время между назначением и реальной практикой приема кардиопротективных средств существует большая разница. В основе такого несоответствия лежит комплекс проблем: широкая вариабельность в назначении тех или иных групп препаратов врачами, доступность лекарств для пациентов и их приверженность терапии. Согласно исследовательской программе EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events; $n=2759$) среди лечивших атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) целевое значение ($<2,6$ ммоль/л) холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отмечено только у 46,9% пациентов, а среди получавших антигипертензивные препараты (АГП) целевой уровень ($<140/90$ мм рт. ст.) артериального давления (АД) достигали лишь 47% пациентов [3, 4]. В исследовании EUROASPIRE IV у пациентов с ССЗ концентрация ХС ЛПНП превышала 1,8 ммоль/л в 80% случаев и уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. – в 40%, несмотря на прием 85% пациентов статинов и 75% пациентов иАПФ или других АГП.

Одна из причин плохого контроля уровней ХС и АД – это низкая приверженность назначаемой терапии. Согласно Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) именно пропуск приема препаратов явился причиной 194 500 смертей в год в Европе [5]. Другая причина – полипрагмазия (назначение одновременно нескольких классов препаратов) как следствие наличия у пациентов нескольких кардиоваскулярных факторов риска или коморбидной патологии. Так, среди пациентов с ранним развитием ССЗ (в возрасте до 50 лет) частота кардиоваскулярной коморбидности, по данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА ($n=3690$), составляла 41,8% и госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА – 34,1%, т.е. $>1/3$ пациентов молодого и среднего возраста уже имели сочетанные ССЗ [6].

В профилактике ССЗ надежды возлагают на «персонализированную профилактику», которая позволит снизить распространенность ССЗ и вероятных серьезных осложнений [7]. Это относится и к выбору лекарственных средств, назначаемых конкретному пациенту. При наличии большого арсенала препаратов – это сложная задача. Решить проблему правильного выбора лекарственного средства для пациента и повысить его приверженность лечению ССЗ врачу помогает владение информацией о механизмах, выраженности основного действия препарата и его плейотропных эффектах, особенностях фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействии с препаратами других групп,

преимуществах или, наоборот, негативном воздействии в тех или иных клинических ситуациях.

На выбор препарата должны оказывать влияние и такие факторы, как наличие у пациента нескольких факторов риска, поражений органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний; предыдущие индивидуальные реакции пациента на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим причинам; социально-экономические факторы, включая стоимость и сложность схемы лечения.

Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языках проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам: статины, питавастатин, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; statin, pitavastatine, calcium channel blockers, lercanidipine, cardiovascular disease, coronary heart disease, arterial hypertension. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи с полным текстом в доступе. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций с 1998 г.

Результаты

Гиполипидемические препараты (статины): показания к назначению

ГЛП – один из основных факторов риска развития ССЗ. В этой связи адекватное снижение уровня атерогенного ХС ЛПНП под воздействием в первую очередь статинов – главное условие достижения хороших результатов в профилактике ССЗ. Метаанализ 49 РКИ с включением 312 175 пациентов и 39 645 больших сердечно-сосудистых событий доказал, что снижение на 1 ммоль/л содержания ХС ЛПНП в крови посредством гиполипидемической терапии обеспечивает уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 20–25%, а более выраженное снижение ХС ЛПНП на 2–3 ммоль/л может привести к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий на 40–50% [8].

Статины – хорошо изученный класс гиполипидемических препаратов. Доказана их высокая эффективность в коррекции ГЛП, предупреждении развития ССЗ и их осложнений [9, 10]. Назначение статинов в клинической практике соотносится с величиной сердечно-сосудистого риска пациента, а доза выбирается в соответствии с требуемым процентом снижения ХС ЛПНП до целевого значения. Прямое показание к применению статинов имеют пациенты очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, у которых требуется достичь рекомендуемого целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1) [2, 10]. Пациентам с атеросклеротическими ССЗ, перенесшим 2-е сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП до более низких значений ($<1,0$ ммоль/л) [2, 10].

Питавастатин: применение при ССЗ

Питавастатин (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд.) – синтетический липофильный статин [11]. В отличие от большинства известных статинов метаболизм питавастатина не осуществляется через систему цитохрома P450,

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 1. Категории очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, которым рекомендуется статинотерапия, и целевые уровни ХС ЛПНП (адаптировано [2, 10])

Table 1. Patients with very high and high cardiovascular risk recommended for statin therapy and target low-density lipoprotein cholesterol levels (adapted from [2, 10])

Сердечно-сосудистый риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)
Очень высокий	- Атеросклеротические ССЗ, подтвержденные клинически или при визуализации: перенесенный острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), стабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация или другая реваскуляризация артерий, инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевание периферических артерий) - ССЗ, подтвержденное визуализацией: значимые бляшки при коронарной ангиографии или компьютерной томографии (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозом >50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или при ультразвуковом исследовании сонных артерий – СД 2-го типа с ПОМ (микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия), СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² + АКС 30–300 мг/г; протеинурия (АКС >300 мг/г) - Тяжелая ХБП: СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² + АКС >30 мг/г) - Шкала SCORE – сердечно-сосудистый риск ≥10% - Семейная гиперхолестеринемия с атеросклеротическими ССЗ или наличие большого фактора риска	≤1,4 и снижение ≥50% от исходного
Высокий	- Значимо повышенный один фактор риска: общий ХС >8 ммоль/л; ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт. ст. - СД 2-го типа без ПОМ и без факторов риска - ХБП средней тяжести: СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² + АКС <30 мг/г; СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² + АКС 30–300 мг/г; СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² + АКС >300 мг/г - Шкала SCORE – сердечно-сосудистый риск ≥5 и <10% - Семейная гиперхолестеринемия без атеросклеротических ССЗ и факторов риска	≤1,8 и снижение ≥50% от исходного

Примечание. АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

что сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий и расширяет возможности его назначения большинству пациентов, принимающих как сопутствующие кардиологические препараты, так и препараты для лечения других заболеваний. У пациентов с нарушенной функцией почек питавастатин наряду с аторвастатином и флувастатином рассматривается в качестве ведущего препарата для лечения ГЛП. Отличительная особенность питавастатина – это отсутствие его взаимодействий с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, что дает основание считать питавастатин препаратом выбора при лечении ГЛП у пациентов с иммунодефицитными состояниями. **Итак, питавастатин становится препаратом выбора для широкой группы пациентов с ГЛП, особенно нуждающихся в сопутствующей терапии.**

Хорошая гиполипидемическая эффективность питавастатина показана в различных клинических исследованиях: при дозе 2 мг ХС ЛПНП снижается на 38,2% и при дозе 4 мг – на 46,5%, что позволяет достичь целевых значений ХС ЛПНП у большинства пациентов [11]. Высокий процент всасывания питавастатина (80% в сравнении с 30% у аторвастатина и 50% у розувастатина) и очень хорошая биодоступность (более 60% в сравнении с 12% у аторвастатина и 20% у розувастатина) обуславливают минимальные эффективные терапевтические дозы питавастатина. Питавастатин в дозах 2–4 мг сопоставим по гиполипидемической эффективности с 20–40 мг аторвастатина и 10–20 мг розувастатина [12–15].

Существенный вклад в позитивный клинический эффект статинов вносят их плеiotропные свойства, развивающиеся вследствие ингибирования синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты – изопреновых производных [16]. В свою очередь, изопреновые производные играют важную роль в посттрансляционной модификации протеинов, вовлекаемых во внутриклеточные механизмы передачи сигналов и необходимых для роста и дифференциации клеток, экспрессии генов, гликозилирования белков и т.д.

У питавастатина доказан широкий спектр плеiotропных эффектов, главные из которых – это подавление асептического воспаления в сосудистой стенке, снижение активности окисления липидов, восстановление эндотелиальной функции, предупреждение тромбообразования, повышение уровня адипонектина и экспрессии тканевого активатора плазминогена типа 1, отсутствие негативного влияния на метаболизм глюкозы и улучшение функции почек [16–18]. Сочетание выраженного гиполипидемического эффекта с доказанной плеiotропной активностью питавастатина лежит в основе положительных морфофункциональных изменений в артериях, проявляемых не только в стабилизации атеромы за счет увеличения толщины покрывающей, уменьшения липидного ядра, подавления процессов воспаления, но и в уменьшении объема атеромы (в регрессе) [19–21].

Питавастатин продемонстрировал хорошую эффективность в предупреждении развития ССЗ и их осложнений, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных и сонных артериях в рамках крупных РКИ: в исследовании JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у пациентов с острым коронарным синдромом после ангиопластики [22]; в исследовании TOGETHER у пациентов с коронарным атеросклерозом [23]; в исследовании CIRCLE у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [24]; в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with CAS) у пациентов после стентирования сонных артерий [25]; в исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [26]; в исследовании PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка ≤45% [27] и в др.

В крупном проспективном многоцентровом РКИ REAL-CAD (n=13 054, наблюдение 3,9 года) доказана эффективность высокой дозы питавастатина 4 мг против низкой дозы 1 мг в снижении

Таблица 2. Первичная и вторичные конечные клинические точки на терапии питавастатином разными дозами у больных с ИБС в исследовании REAL-CAD (адаптировано [26])

Table 2. Primary and secondary clinical endpoints of pitavastatin therapy with different doses in patients with CHD in the REAL-CAD study (adapted from [26])

Исходы	Пациенты с событиями, абс. (%)		Снижение относительного риска (95% ДИ)	p
	питавастатин 1 мг (n=6214)	питавастатин 4 мг (n=6199)		
Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая срочной госпитализации)	334 (5,4)	266 (4,3)	19% (0,69–0,95)	0,01
Первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация	600 (9,7)	489 (7,9)	17% (0,73–0,93)	0,002
Смерть от всех причин	85 (1,4)	62 (1,0)	19% (0,68–0,98)	0,03
Инфаркт миокарда	72 (1,2)	40 (0,6)	43% (0,38–0,83)	0,004
Все коронарные реваскуляризации	626 (10,1)	529 (8,5)	14% (0,76–0,96)	0,008

риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением ИБС (табл. 2) [26]. Таким образом, наличие у питавастатина выраженного гиполипидемического действия, значительных плеiotропных эффектов и доказанного влияния на прогноз позволяет рекомендовать препарат в том числе для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Питавастатин относится к статинам с оптимальным соотношением клинического эффекта снижения уровня атерогенных липидов/липопротеидов крови, хорошего профиля переносимости и высокого потенциала безопасности. Хорошая переносимость питавастатина доказана в РКИ и крупных постмаркетинговых наблюдательных исследованиях LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study; n=20 279), LIVES study extension (n=6582), LIVALOTM (n=19 921) [28, 29]. В исследовании LIVES у пациентов с ГЛП и сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (на 0,28%, p<0,001) [30]. Питавастатин, несомненно, выигрывает при сравнении с другими статинами в отношении риска развития СД 2-го типа. В 5-летнем РКИ J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance; n=1120) прием питавастатина (1–2 мг в день) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе снижал риск развития СД на 18% (95% доверительный интервал – ДИ 0,68–0,99; p=0,041), что делает его препаратом выбора у пациентов с факторами риска развития СД 2-го типа [31]. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) в исследовании LIVES (данные субанализа) терапия питавастатином повышала скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на 10,5% (p<0,001) [32].

Питавастатин продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и безопасность у пациентов с дислипидемией (n=656; средний возраст 59,9±10,3 года) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике в рамках Российской программы «ЛИДЕР» (Российское пострегистрационное клиническое исследование эффективности и безопасности Ливазо в лечении пациентов с дислипидемией в рутинной клинической практике в России; включено 135 исследовательских центров России, сроки проведения – с января 2018 по февраль 2019 г.) [33]. Помимо нарушений липидного обмена у 80% участников диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 25% – ИБС, у 8,4% – СД 2-го типа. К концу исследования 15% пациентов получали питавастатин в дозе 1 мг, 52% – 2 мг, 33% – 4 мг. Питавастатин в течение 6 мес значимо снизил уровень общего ХС – на 33%, ХС ЛПНП – на 44%, триглицеридов – на 9,5% и увеличил уровень ХС липопротеидов высокой плотности на 7,4%. Пациенты

хорошо переносили терапию, и значимых побочных эффектов (ПЭ) не отмечено. Целевого уровня ХС ЛПНП достигли 237 (56%) пациентов высокого риска и 30 (18%) пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, что соотносится с результатами более ранних клинических исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [34, 35]. По мнению исследователей, результаты исследования «ЛИДЕР» могли бы быть еще более впечатляющими, если бы в рутинной практике врачи не останавливались на стартовой дозе питавастатина, а титровали ее до достижения целевых значений ХС ЛПНП. Итак, исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что питавастатин может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения ХС ЛПНП более чем на 40%. Больным, которым требуется снижение ХС ЛПНП на 30–40%, на старте терапии следует рассмотреть назначение питавастатина в дозе 2 мг/сут.

Хорошее гиполипидемическое действие, сопоставимое с другими статинами, высокий профиль безопасности, выраженные и широко представленные плеiotропные эффекты и доказанные возможности в профилактике ССЗ позволяют рекомендовать питавастатин для лечения широкого круга пациентов.

Антагонисты кальция: показания к назначению

АК – основной класс препаратов, применяемых для лечения ССЗ. Он включает лекарственные средства с разной химической структурой, фармакодинамикой, клиническими и возможными ПЭ. Принципиальные различия имеются между дигидропиридиновыми АК (ДАК; родоначальник класса — нифедипин) и недигидропиридиновыми АК (верапамил и дилтиазем); ДАК через расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) артерий заметно снижают уровень АД и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не влияя на проводимость сердца и его сократительную функцию.

В последних европейских рекомендациях по контролю АД у большинства пациентов для инициации терапии рекомендуется применять комбинацию из 2 АГП [36]. Предпочтение отдается комбинации иАПФ или БРА с ДАК или с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. β-АБ рекомендуется присоединять к другим АГП при наличии специальных показаний: стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, ХСН или для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Монотерапия может рассматриваться только у пациентов с АГ 1-й степени и низким сердечно-сосудистым риском, особенно если систолическое АД (САД) <150 мм рт. ст. или у очень пожилых (>80 лет) или хрупких пациентов.

Согласно рекомендациям по лечению ИБС назначение АК недигидропиридинового ряда (верапамила или дилтиазема) может быть рассмотрено вместо β -АБ в качестве препарата 1-й линии при стабильной стенокардии I-II функционального класса, если ЧСС > 60 уд/мин. [37]. При стабильной стенокардии III-IV функционального класса рекомендуется сразу назначить комбинацию β -АБ с ДАК для достижения I функционального класса.

Известно, что ДАК по своей антиангинальной эффективности сопоставимы с β -АБ и преимущественно действуют на тонус артериол, снижают постнагрузку, улучшают коронарный кровоток и доставку кислорода в ишемизированной зоне сердца. Наилучшие результаты по профилактике ишемии АК показывают у больных с вазоспастической стенокардией или микроциркулярной стенокардией, их также назначают в случаях, когда β -АБ противопоказаны или не переносятся [37].

ДАК обладают рядом преимуществ перед другими АГП и антиангинальными/антиишемическими средствами, что позволяет назначать их более широкому кругу пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями и коморбидной патологией. ДАК для лечения АГ применяют в следующих случаях:

- резистентная АГ;
- изолированная систолическая АГ;
- беременность;
- СД и частые эпизоды гипогликемии на фоне СД;
- признаки мышечной слабости;
- ХБП;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- брадиаритмии (дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада высокой степени);
- периферический атеросклероз;
- гипертрофия левого желудочка;
- онкология;
- сексуальная дисфункция;
- нарушения сна (сон с кошмарными сновидениями);
- депрессия;
- в разных этнических группах [36, 37].

Лерканидипин: особенности фармакокинетики

Лерканидипин (оригинальный препарат Занидип®-Рекордати, Рекордати Ирландия Лтд.) – ДАК III поколения, отличающийся высокой вазоселективностью и длительным терапевтическим действием [38]. У пациентов с АГ период полувыведения лерканидипина из кровотока после однократного приема дозы 10–20 мг составляет 8–10,5 ч. При приеме внутрь препарат быстро всасывается в тонком кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1,5–3 ч [39].

Длительное (24-часовое) действие лерканидипина при однократном приеме и его максимальная фармакологическая активность непосредственно в ГМК сосудов (длительное ингибирование трансмембранного тока ионов кальция и расслабление стенки сосудов) в отличие от других ДАК (в том числе амлодипина) обеспечиваются рядом особенностей:

- высокой тканевой селективностью, особенно в отношении сосудов – 730:1 относительно других ДАК (лацидипин 193:1, амлодипин 95:1 и фелодипин 6:1) [40];
- доказанной в эксперименте высокой аффинностью к медленным кальциевым каналам L-типа (относительно амлодипина и нифедипина) [40];
- способностью проникать в гидрофобный билипидный слой клеточных мембран ГМК (радикал в боковой цепи обеспечивает определенную липофильность молекулы) и активно

накапливаться в глубоких слоях клеточных мембран (амлодипин проникает и накапливается в более поверхностных слоях клеточной мембраны из-за определенной гидрофильности молекулы; содержание его в клеточных мембранах в 10–15 раз ниже, чем у лерканидипина) [41];

- медленным вымыванием из своего рода депо клеточных мембран вследствие прочной фиксации лерканидипина в гидрофобном липидном биослое мембраны ГМК [42].

Подбор дозы, как и в случае других АГП, может занимать от нескольких дней до 2 нед. После всасывания лерканидипин прочно связывается с белками (>98%) плазмы крови с достижением максимальной концентрации (С_{max}) в плазме крови через 1,5–3 ч после приема и быстро доставляется к кальциевым каналам ГМК сосудов. Длительный период полувыведения (8–10 ч) обуславливает 24-часовую антигипертензивную эффективность. Биодоступность лерканидипина значимо (в 4 раза) повышается после приема пищи, поэтому препарат рекомендуется принимать натощак или не менее чем за 15 мин до еды. Метаболизм лерканидипина осуществляется в печени при участии фермента CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Фармакокинетика лерканидипина у лиц пожилого возраста и пациентов с дисфункцией почек или печени легкой и средней тяжести мало отличается от таковой в общей популяции, но при тяжелой дисфункции почек или у пациентов на гемодиализе концентрация препарата в плазме крови возрастает (примерно на 70%), что может потребовать коррекции дозы препарата [43].

Лерканидипин: переносимость

При выборе препарата значение имеет не только его эффективность, но и переносимость. Постепенное начало действия лерканидипина позволяет избежать ПЗ, характерных для других ДАК и связанных с активацией симпатической нервной системы (нарушение барорецепторной регуляции сердечного ритма, увеличение уровня норадреналина в плазме крови, появление клинически значимой рефлекторной тахикардии и покраснения лица) [44, 45]. Это существенно улучшает переносимость терапии лерканидипином относительно других ДАК и обеспечивает его дополнительные преимущества в отношении органопroteкции, поскольку известно, что симпатико-адренергическая активация у пациентов с АГ связана с развитием и прогрессированием ПОМ, а также с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий.

Другой ПЗ на терапии ДАК – это появление претибиальных отеков, заставляющих часть пациентов отказываться от их приема. Вероятная причина их развития – это вазодилатация, рост внутрикапиллярного гидростатического давления с последующей фильтрацией жидкости из сосудистого русла в интерстиций. В отличие от других ДАК частота появления отеков на приеме стандартных доз (10–20 мг/сут) лерканидипина существенно ниже, что также повышает приверженность терапии (табл. 3).

В испанском исследовании TOLERANCE (TOLerabilidad de LERcanidipino 20 mg frente a Amlodipino y Nifedipino en Condiciones normales de uso) терапия лерканидипином (в дозе 20 мг/сут) сопряжена со снижением риска развития всех ПЗ, связанных с вазодилатацией, против лечения амлодипином (в дозе 10 мг/сут) либо нифедипином ГИТС (в дозе 60 мг/сут) на 56,4% (95% ДИ 0,278–0,684) [52].

Среди причин низкой частоты развития отеков на терапии лерканидипином называют менее выраженное несоответствие между вазодилатацией артериол и венул из-за низкой активности симпатической нервной системы, меньшей вазоконстрикции и возможного расширения венул, что способствует выравнива-

Таблица 3. Частота периферических отеков в клинических исследованиях с применением лерканидипина

Table 3. Incidence of peripheral edema reported in clinical trials of lercanidipine

Исследование	Пациенты (n)	Продолжительность исследования	Препарат, мг	Частота развития периферических отеков (%)
COHORT, 2002 [46]	828 (>60 лет)	12 мес	Лерканидипин 10–20 vs амлодипин 5–10 vs лацидипин 2–4	9,0 vs 19 vs 4
ELYPSE, 2002 [47]	9059	3 мес	Лерканидипин 10	1,2
LEAD, 2003 [48]	250	8 нед	Лерканидипин 10–20 vs фелодипин 10–20 vs нифедипин ГИТС 30–60	5,5 vs 13 vs 6,6
ELLE, 2003 [49]	324 (>65 лет)	24 нед	Лерканидипин 10–20 vs лацидипин 2–4 vs нифедипин ГИТС 30–60	2,8 vs 7,5 vs 10,1
LAURA, 2006 [50]	3175	6 мес	Лерканидипин 10–20	5,1
M. Burnier и соавт., 2007 [51]	2199 (у 22% СД)	2 мес	Лерканидипин 10–20	0,6–3,0
TOLERANCE, 2008 [52]	650	1 мес	Лерканидипин 20 vs амлодипин 10 либо нифедипин ГИТС 60	39,7 vs 57,3
P. Lund-Johansen и соавт., 2003 [53]	92 (женщины в постменопаузе)	4 нед	Лерканидипин 10–20 vs амлодипин 5–10	22,0 vs 63,9 (визуально), 9,8 vs 33,3 (при пальпации)

нию гидростатического давления в капиллярном русле; меньшее влияние на проницаемость сосудов и последующую транссудацию жидкости [53–56].

A. Marx и соавт. (2004 г.) оценивали частоту ПЭ в течение 6-недельной терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут у пациентов ($n=32$ 345) с кардиоваскулярной коморбидностью (АГ в сочетании с ИБС, СД, ХСН и/или ГЛП). ПЭ встречались редко: покраснение лица у 0,3% пациентов, периферические отеки – у 0,14%, сердцебиение – у 0,06% [57]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с АГ лерканидипин лучше переносится, чем β -АБ атенолол, другие дАК (нифедипин ГИТС и SR, амлодипин, фелодипин, нитрендипин) и иАПФ каптоприл [38].

Лерканидипин: применение при АГ

Для лечения АГ рекомендованная стартовая доза лерканидипина – 10 мг 1 раз в сутки с возможным повышением до 20 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента и достигнутого эффекта. Антигипертензивное действие проявляется в течение 24 ч, поскольку фармакологическая активность лерканидипина в первую очередь зависит от его концентрации в клеточной мембране, а не в плазме крови [58]. Препарат имеет хорошее соотношение остаточного эффекта к пиковому эффекту – 82% для дозы 10 мг/сут у пациентов среднего возраста и около 77% – у пожилых, что превышает эти коэффициенты для других АК [59, 60]. Антигипертензивный эффект лерканидипина связан с уменьшением ОПСС на фоне отсутствия изменения ЧСС, ударного объема систолической функции сердца, но при возможном улучшении его диастолической функции.

Итак, прием лерканидипина 1 раз в сутки создает предпосылки для хорошей приверженности лечению и обеспечивает стойкое и равномерное (без резких колебаний) снижение АД на протяжении всех суток, исключая тем самым неблагоприятное влияние на перфузию органов-мишеней. *Это дает основание рассматривать лерканидипин в том числе как препарат выбора для пациентов с избыточным подъемом АД в ранние утренние часы* [59].

У пациентов с АГ 1 и 2-й степени лерканидипин в дозе 10 мг/сут в течение 3 нед снижал уровни САД на 15 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – на 10 мм рт. ст., среднего ночного САД –

на 6 мм рт. ст. и ДАД – на 5 мм рт. ст. [61]. У пожилых пациентов с изолированной систолической АГ 8-недельный прием лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут уменьшал уровень САД на 32 мм рт. ст. [62]. Имеется положительный опыт применения лерканидипина при тяжелой АГ (с ДАД >109 мм рт. ст.): в дозе 30–40 мг/сут в виде монотерапии, в дозе 10 мг/сут в комбинации с иАПФ или β -АБ [63].

Антигипертензивная эффективность лерканидипина исследована в крупных многоцентровых РКИ: в исследовании LEAD (The Lercanidipine in Adults Study) у молодых пациентов ($n=250$) с АГ 1–2-й степени в сравнении с фелодипином и нифедипином ГИТС [55]; в исследовании ELLE (the Elderly and Lercanidipine study) у пожилых пациентов ($n=324$) в сравнении с лацидипином и нифедипином ГИТС [49]; в исследовании COHORT у пожилых пациентов ($n=828$) в сравнении с амлодипином и лацидипином [64].

Лерканидипин одинаково хорошо контролировал АГ у молодых и пожилых пациентов, не требуя снижения дозы у пациентов более старшего возраста. Это наглядно демонстрирует и исследование AGATE, в котором напрямую сравнивались эффекты лерканидипина в группах пациентов моложе 65 лет ($n=375$) и старше ($n=316$) [65]. Из 507 пациентов, завершивших исследование, лерканидипин в дозе 10 мг/сут принимал 221 пациент, в дозе 20 мг/сут – 286 пациентов, остальные 184 пациента перешли на комбинацию АГП. Уровень АД снижался одинаково у лиц моложе и старше 65 лет: САД на 17 и 21 мм рт. ст. соответственно и ДАД на 10 и 9 мм рт. ст.

По антигипертензивной эффективности лерканидипин не уступает другим дАК, включая амлодипин, и АГП других основных классов [42]. В сравнительных РКИ лерканидипин в дозе 10 мг/сут показал эквивалентный антигипертензивный эффект с 20 мг/сут эналаприла, 50 мг/сут атенолола, 16 мг/сут кандесартана, 80 мг/сут телмисартана [66].

Лерканидипин предоставляет широкие возможности для создания комбинаций с другими АГП, эффективность которых представлена в табл. 4. Комбинация лерканидипина с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является наиболее рациональной для лечения АГ согласно современным рекомендациям [36].

В исследовании C. De Ciuceis и соавт. (2014 г.) лерканидипин в комбинации с иАПФ достоверно снижал не только офисное АД, но

Таблица 4. Эффективность лерканидипина в комбинации с АГП

Table 4. Efficacy of lercanidipine in combination with antihypertensive drugs

Исследование	Пациенты, абс.	Клиническая группа больных АГ	Тип исследования	Лечение	Продолжительность	Средние различия уровня АД, мм рт. ст.
R. Agrawal и соавт., 2006 [67]	174	СД 1 или 2-го типа (возраст 18–80 лет)	РКИ двойное слепое	Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	20 нед	-9,3 vs -7,4
T. Cleophas и соавт., 2001 [68]	34	СД 2-го типа	Открытое	иАПФ + лерканидипин vs иАПФ + метопролол (последовательные курсы терапии)	6 мес	-6±10
J. Puig и соавт., 2007 [69]	75	Пожилой возраст (60–85 лет)	РКИ двойное слепое	Лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг vs комбинация этих препаратов vs плацебо (перекрестный дизайн)	4 нед (каждый курс терапии)	-5,0 vs -5,9, vs -16,9 по сравнению с плацебо
RED LEVEL, 2016 [70]	35	Альбуминурия	РКИ	Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + амлодипин 5 мг	12 мес	-17,0 vs -14,0

и центральное АД (при неинвазивной его оценке), улучшал структуру сосудистой стенки в отличие от комбинации с тиазидным диуретиком (она оказалась менее эффективной) [71]. Комбинация лерканидипина с эналаприлом усиливала степень снижения уровня CD40 (молекулярного маркера воспаления, тромбоза и ангиогенеза) и миелопероксидазы (ингибитора продукции оксида азота) в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов независимо от степени снижения АД [72]. В исследовании T. Cleophas и соавт. (2001 г.) назначение именно комбинации лерканидипина с эналаприлом против комбинации лерканидипина с гидрохлортиазидом пациентам с АГ и СД 2-го типа достоверно повышало экспрессию глюкозного транспортера типа 4 [68]. Достоверное уменьшение концентрации глюкозы натощак и уровня триглицеридов при комбинации лерканидипина с иАПФ или БРА показано и в другом исследовании [73].

Лерканидипин: применение при ИБС

Как и другие АК, лерканидипин проявляет антиишемическое и антиангинальное действие. При сопутствующей стабильной стенокардии наблюдается его благоприятное воздействие на коронарный кровоток и способность ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение миокарда вследствие дилатации коронарных артерий, уменьшения потребности миокарда в кислороде за счет снижения АД и постнагрузки, снижения накопления кальция внутри ГМК сосудов миокарда, что снижает напряжение стенки левого желудочка, уменьшает коронарное сопротивление и увеличивает кровоснабжение в постстенотических участках коронарных артерий [56]. Существует мнение, что ДАК в большей степени вызывают дилатацию коронарных артерий с атеросклеротическими изменениями по сравнению с интактными, в результате происходит перераспределение кровотока с улучшением кровоснабжения участков ишемии при отсутствии «синдрома обкрадывания».

В двух других исследованиях назначение лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут пациентам со стабильной стенокардией приводило к уменьшению количества приступов стенокардии, росту переносимости физических нагрузок, увеличению продолжительности времени до появления депрессии сегмента ST на фоне нагрузочного теста [74, 75]. *Наличие у лерканидипина антиишемического и антиангинального действия позволяет рекомендовать его пациентам с АГ и сопутствующей ИБС.*

Лерканидипин: применение при СД

Лерканидипин – метаболически нейтральный препарат, что сводит к минимуму риск ПЭ у пациентов с СД и иными нарушениями углеводного метаболизма, а также не повышает заболеваемость СД. Напротив, имеются данные о достоверном снижении концентрации глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и улучшении чувствительности к инсулину в когорте пациентов с АГ и СД 2-го типа на терапии лерканидипином [76].

В исследовании G. Viviani (2002 г.) в результате 8-недельного приема лерканидипина пациентами с СД 2-го типа и АГ отмечалось снижение уровней: САД на 25,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$) при дозе 10–20 мг/сут и на 23,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$) при дозе 20–30 мг/сут; ДАД – на 17,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и 19,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно; глюкозы натощак на 13,1% ($p < 0,001$) и 10,1% ($p < 0,001$), гликированного гемоглобина – на 5,2% ($p < 0,001$) и 5,3% ($p < 0,001$) [77].

Лерканидипин: органопротективные эффекты

Нефропротекция. Сегодня не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте, поскольку многие препараты этой группы могут повышать гидростатическое давление в почечных клубочках, вызывая феномен гиперфльтрации, и повреждать клеточные мембраны. Леркани-

Таблица 5. Нефропротективные эффекты лерканидипина в клинических исследованиях

Table 5. Renal protective effects of lercanidipine in clinical trials

Исследование	Пациенты, абс.	Клиническая группа больных АГ	Лечение	Продолжительность, мес	Нефропротективный эффект
DIAL, 2004 [79]	277	АГ, СД, микроальбуминурия	Лерканидипин 10–20 мг vs рамирила 5–10 мг	9–12	Снижение скорости экскреции альбумина 17,4 мкг/мин vs 19,7 мкг/мин (различия не достоверны)
ZAFRA, 2005 [80]	175	АГ, ХПН (КК < 70 мл/мин)	Лерканидипин 10 мг + иАПФ или БРА	6	Увеличение КК на 9,6% и снижение протеинурии на 20%
N. Robles и соавт., 2004 [81]	42	СД 1–2-го типа, ХПН (КК < 70 мл/мин)	Лерканидипин 10 мг + иАПФ или БРА	6	Увеличение КК на 12,5%
N. Robles и соавт., 2010 [82]	68	Протеинурия (>500 мг/сут)	Лерканидипин 20 мг + иАПФ или БРА	6	Уменьшение протеинурии: через 1 мес на 23%, 3 мес на 37% и 6 мес на 33%
RED LEVEL, 2016 [70]	35	Альбуминурия	Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + амлодипин 5 мг	12	Снижение альбуминурии на 329,0 мг/24 ч vs отсутствие динамики
Примечание. КК – клиренс креатинина.					

дипин занимает особое место в улучшении структурно-функционального состояния почек.

Эксперименты на моделях крыс с АГ демонстрируют выраженный нефропротективный эффект лерканидипина, связанный с заметным уменьшением внутриклубочкового давления на фоне устойчивой вазодилатации артериол клубочков почек не только афферентных (приводящих артериол как у «классических» АК), но и эфферентных (отводящих артериол как у иАПФ и БРА); замедлением прогрессирования повреждения клубочков и собирательных трубочек; предотвращением формирования внеклеточного матрикса и фиброза; снижением уровня ангиотензина II и альбуминурии; ингибированием процесса воспаления [38, 55, 78]. Нефропротективное действие лерканидипина продемонстрировано в разных РКИ (табл. 5). *Собственный значимый нефропротективный эффект определяет более активное использование лерканидипина в широкой клинической практике.*

Кардиопротекция. В отличие от ряда других АК отрицательный инотропный эффект лерканидипина минимальный и ниже, чем у фелодипина, в 531 раз, лацидипина – в 12,5 раза и амлодипина – в 4,4 раза [83]. *Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин является самым безопасным из доступных АК для лечения АГ и/или стенокардии, в том числе у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.*

В основе кардиопротективных эффектов лежит его способность тормозить окислительный стресс [84], ослаблять вазоконстрикторное действие эндотелина-1 на коронарные артерии [85], положительно влиять на процесс ремоделирования миокарда, уменьшая гипертрофию миокарда и улучшая диастолическую функцию левого желудочка (при дозе 10–20 мг в течение года) [38]. Лерканидипин по своей способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка превосходит БРА (лозартан) [86, 87].

Вазопротекция. Лерканидипин обеспечивает пролонгированную релаксацию ГМК, следствием которой является дилатация не только периферических (системных) артерий, но и коронарных, мозговых и почечных артерий [38, 76].

При длительном применении лерканидипин благоприятно влияет на структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке, происходящие при АГ: вызывает обратное развитие ги-

пертрофии мышечного слоя сосудистой стенки, увеличивает просвет резистивных артерий, улучшает микроциркуляцию и устраняет эндотелиальную дисфункцию путем восстановления биодоступности оксида азота [38].

В когорте пациентов ($n=59$) старше 60 лет с изолированной систолической АГ показано сравнимое снижение периферического систолического и пульсового АД на фоне 10 недель приема лерканидипина, бендрофлуметиазида, атенолола и периндоприла; снижение центрального пульсового давления обнаружено только на трех АГП (за исключением атенолола), а уменьшение индекса аугментации – только на терапии лерканидипином [88]. В исследовании G. Grassi и соавт. (2006 г.) терапия лерканидипином приводила к более выраженной нормализации параметров ОПСС (измеренного с помощью плетизмографии) при сравнении с лечением гипотиазидом [89].

У пациентов с АГ на фоне 4-недельного приема лерканидипина в дозе 10 мг/сут отмечалось улучшение микроциркуляции в сетчатке глаза и в vasa vasorum [90]. В эксперименте на крысах со спонтанной АГ показано положительное дозозависимое влияние лерканидипина на процессы ремоделирования мелких интрацеребральных артерий, улучшение параметров мозгового кровотока (увеличение объемной скорости кровотока, уменьшение сосудистого сопротивления), предотвращение плотности нейронов в отдельных зонах коры головного мозга [91].

Противовоспалительные, антиатерогенные и другие органопротективные эффекты. Лерканидипин способен стабилизировать клеточные мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию, снижать активность периферических полиморфно-ядерных лейкоцитов, уровень С-реактивного белка, что, возможно, обуславливает противовоспалительный эффект препарата [92]. На модели животных изучалась эффективность лерканидипина по предотвращению воспалительного отека: этот эффект оказался дозозависимым и превосходил противовоспалительное действие диклофенака [93].

В исследованиях с лерканидипином продемонстрирована его способность снижать концентрацию Е-селектина, Р-селектина [92], внутриклеточных молекул адгезии, вовлекаемых в тромботический процесс и сосудистое/органо поражение [94], подавлять активность матриксных металлопротеиназ

2 и 9 типа (независимо от степени снижения АД) [95, 96], проявлять антипролиферативные свойства [97].

Лерканидипин не нарушает липидный обмен, напротив, снижает (на 35%) количество окисленных ЛПНП [38, 98]. В исследованиях *in vitro* у лерканидипина выявлен антиатерогенный эффект (вне зависимости от снижения АД) [99]. В эксперименте у кроликов с гиперхолестеринемией на фоне введения лерканидипина уменьшалась зона атеросклеротического поражения сосудов [100]. Вследствие высокой липофильности лерканидипин положительно влияет на сосуды, уже пораженные атеросклерозом, что также выгодно отличает его от других ДАК, в частности амлодипина и фелодипина [101].

Плейотропная активность лерканидипина (противовоспалительная, антиоксидативная и антиатерогенная) позволяет получать дополнительные органопротективные преимущества при лечении пациентов с ССЗ.

Заключение

Доказанная высокая эффективность питавастатина (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд.) и ДАК III поколения лерканидипина (оригинальный препарат Занидип®-Рекордати, Рекордати Ирландия Лтд.), их хорошая переносимость, низкий риск развития ПЭ и удобная схема приема создают предпосылки для высокой приверженности к ним пациентов и широкого применения в клинической практике (табл. 6).

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Русфик». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

Funding source. This study was supported by RUSFIC LLC. During the preparation of the manuscript, the author maintained her independence of opinion.

Таблица 6. Доказанная эффективность лерканидипина и питавастатина в специальных клинических ситуациях (адаптировано [11, 38, 102])

Table 6. Proven efficacy of lercanidipine and pitavastatin in specific clinical settings (adapted from [11, 38, 102])

Препарат	Особые группы пациентов
Лерканидипин	Пожилые пациенты с изолированной систолической АГ
	Пациенты с АГ и ИБС
	Пациенты с АГ и атеросклеротическим поражением коронарных, сонных и/или периферических артерий нижних конечностей
	Пациенты с АГ и высоким риском развития инсульта
	Пациенты с АГ и СД, метаболическим синдромом
	Пациенты с АГ и ожирением, избыточной массой тела
	Курящие пациенты с АГ
	Пациенты с АГ и ГЛП/дислипидемией
	Пациенты с АГ и ПОМ
	Пациенты с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка
	Пациенты на терапии нестероидными противовоспалительными препаратами
	Пациенты с реноваскулярной гипертензией
	Пациенты АГ с ХБП и/или альбуминурией
Питавастатин	Пациенты с дислипидемией и любой степенью сердечно-сосудистого риска
	Пациенты с ХБП и/или альбуминурией
	Пациенты с ВИЧ-инфекцией
	Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени
	Пациенты с СД, нарушенной толерантностью к глюкозе или метаболическим синдромом
	Пожилые пациенты
	Пациенты, принимающие кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему P450 3A4 (CYP3A4)

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

✉ **Marina G. Bubnova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

Литература/Reference

- Castellano JM, Fuster V, Jennings C, et al. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3S):44–51. DOI:10.1177/2047487317707324
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824–35. DOI:10.1177/2047487318825350
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:636–48. DOI:10.1177/2047487315569401
- Medi-Voice Project, May 2008. Available at: http://cordis.europa.eu/docs/publications/1214/121407021-6_en.pdf. Accessed: 05.06.2022.
- Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВА3А и РЕКВА3А-КЛИНИКА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2672 [Andreenko EYu, Lukyanov MM,

- Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2672 (in Russian). DOI:10.15829/1728-8800-2020-2672
7. Halle M. Research in preventive cardiology: Quo vadis? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):177-80. DOI:10.1177/2047487319895869
8. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97. DOI:10.1001/jama.2016.13985
9. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines, VII. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2020;38(1):7-42 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
10. 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;41:111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
11. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol*. 2012;7(3 Suppl. 1):3-9. DOI:10.2217/clp.12.21
12. Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(1):105-13. DOI:10.1586/17512433.1.1.105
13. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1551-62. DOI:10.1185/03007995.2011.589433
14. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;1:103-13. DOI:10.1080/14656566.2018.1544243
15. Masana L. Pitavastatin – from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(3):15-22. DOI:10.1016/S1567-5688(10)71065-5
16. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клиническая эффективность питавастина. *Кардиосомастика*. 2018;9(1):17-25 [Aronov DM, Bubnova MG. Clinical efficacy of pitevastatine. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):17-25 (in Russian)].
17. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;73(4):518-35. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x
18. Masamura K, Oida K, Kanehara H, et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:512-7. DOI:10.1161/01.ATV.00000060461.64771.F0
19. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag*. 2012;5:169-77. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.11.012
20. Hui L, Mingjun Z, Delong L, et al. Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound. A meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2018;29(6):459-68. DOI:10.1097/MCA.0000000000000613
21. Feng T, Huang X, Liang Q, et al. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther*. 2017;39:620-9. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.01.013
22. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:293-302. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.033
23. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound – the TOGETHAR trial. *Circ J*. 2010;74(9):1922-8. DOI:10.1253/circj.CJ-10-0038
24. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J*. 2011;75(8):1951-9. DOI:10.1253/circj.cj-10-1163
25. Takayama K, Taki W, Toma N, et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study–EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:1436-43. DOI:10.1007/s00270-013-0813-x
26. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018;137:1997-2009. DOI:10.1161/circulationaha.117.032615
27. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*. 2013;77:917-25. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1062
28. Kastelein J, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3 Suppl. 1):25-31. DOI:10.2217/CLP.12.24
29. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, et al. A large-scale, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALOTM Tablet) – Drug use investigation. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Large-scale%2C-Long-term%2C-Prospective-Surveillance-Kurihara-Douzono/8741d68b1b84b521c113d5ffe9daef5b979d34#paper-header/> Accessed: 05.06.2022.
30. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5):555-62. DOI:10.1586/erc.11.47
31. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>. Accessed: 05.06.2022.
32. Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:601-9. DOI:10.5551/jat.3764
33. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питаваастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;3(40):5-14 [Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER". *Journal of Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2020;3(40):5-14 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001
34. Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4:5-18. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2017;4:5-18 (in Russian)].
35. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):147-53 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(2):147-53 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153
36. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
37. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
38. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8:155-65. DOI:10.4103/jpp.JPP_34_17

39. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(1):79–85 [Ostroumova OD, Maksimov ML, Kopchenov II. Lercanidipine, calcium channel blocker of the third generation: new possibilities in the treatment of arterial hypertension. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(1):79–85 (in Russian)].
40. Brixius K, Gross T, Tossios P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca²⁺ channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(9):708–13. DOI:10.1111/j.1440-1681.2005.04265.x.
41. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;2(Suppl. 1):S19–24.
42. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: особенности лерканидипина. *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118):110–4 [Minushkina LO. Calcium antagonists in arterial hypertension treatment: specifics of lercanidipine. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;2(118):110–4 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-02-110-114
43. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):S1–15. DOI:10.1097/00005344-199729002-00002
44. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:596–9. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00901-4
45. Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*. 2003;41(3):558–62. DOI:10.1161/01.HYP.0000058003.27729.5A
46. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*. 2002;15:932–40. DOI:10.1016/s0895-7061(02)03000-5
47. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press*. 2002;11:95–100. DOI:10.1080/08037050211265
48. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens*. (Greenwich). 2003;5(4):249–53. DOI:10.1111/j.1524-6175.2003.01960.x
49. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;37(3):203–12. DOI:10.1016/s0167-4943(03)00047-5
50. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. LAURA Investigators Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(11):1364–70. DOI:10.1111/j.1742-1241.2006.01176.x
51. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with arterial hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2215–23. DOI:10.1517/14656566.8.14.2215
52. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study. *Cardiovasc Ther*. 2008;26:2–9. DOI:10.1111/j.1527-3466.2007.00035.x
53. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*. 2003;21(5):1003–10. DOI:10.1097/00004872-200305000-00026
54. Angelico P, Guarnieri N, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51:709–14. DOI:10.1211/0022357991772844
55. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*. 2002;15:94S–7S. DOI:10.1016/s0895-7061(02)02950-3
56. Трисветова Е.Л. Оптимизация лечения лерканидипином пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):339–45 [Trisvetova EL. Optimizing the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease with lercanidipine. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(3):339–45 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-339-345
57. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C, et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*. 2004;22(Suppl. 2):S236. DOI:10.1097/00004872-200406002-00825
58. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):173–82.
59. Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):S16–20. DOI:10.1097/00005344-199729002-00003
60. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):S21–5. DOI:10.1097/00005344-199729002-00004
61. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt. 1):6:1831–8. DOI:10.1097/00004872-199816120-00017
62. Barbagallo M, Barbagallo SG. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res*. 2000;12(5):375–9. DOI:10.1007/BF03339863
63. Repine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonists vs a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003;290:2805–2. DOI:10.1001/jama.290.21.2805
64. Zancetti A, Bond G, Henning M, et al. Emerging data on calcium channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol*. 2003;26(Suppl. 2, II):17–20. DOI:10.1002/clc.4960261406
65. Poncelet P, Ribstein J, Goullard L, et al. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53(3):123–30. DOI:10.1016/j.ancard.2004.03.004
66. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2000;60(5):1123–40. DOI:10.2165/00003495-200060050-00009
67. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(1):185–92. DOI:10.1097/01.hjh.0000198987.34588.11
68. Cleophas TJ, van Ouwelkerk BM, van der Meulen J, et al. Diabetics with hypertension not controlled with ACE-inhibitors: alternate therapies. *Angiology*. 2001;52(7):469–75. DOI:10.1177/000331970105200705
69. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007;21(12):917–24. DOI:10.1038/sj.jhh.1002248
70. Robles NR, Calvo C, Sobrino J, et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(Suppl. 2):29–34. DOI:10.1080/03007995.2016.1218838
71. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):565–74. DOI:10.1097/HJH.0000000000000067
72. Derosa G, Bonaventura A, Romano D, et al. Effects of enalapril/lercanidipine combination on some emerging biomarkers in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):277–85. DOI:10.1111/jcpt.12139

73. Cicero A, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(2):113-7. DOI:10.3109/10641963.2011.601381
74. Specchia G, Saccaggi SP, Chezzi C, et al. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001;62:3-15. DOI:10.1016/S0011-393X(01)80037-0
75. Acanfora D, Gheorghiadu M, Trojano L, et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20 mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther*. 2004;11(6):423-32. DOI:10.1097/01.mjt.0000128336.62692.2f
76. Testa R, Leonardi A, Tajana A, et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Rev*. 1997;15:187-219. DOI:10.1111/J.1527-3466.1997.TB00331X
77. Viviani GL. Lercanidipine in Type II Diabetic Patients With Mild to Moderate Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(1):133-9. DOI:10.1097/01.FJC.0000016321.50950.78
78. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2000;35:775-9. DOI:10.1161/01.hyp.35.3.775
79. Vestra MD, Pozza G, Vosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin rate in hypertensive Type 2 diabetic with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab*. 2004;17:259-66.
80. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Renal Failure*. 2005;27:73-80.
81. Robles NR, Pastor L, Manjón M, et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia*. 2004;24(4):338-43.
82. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with Lercanidipine associated with Renin-Angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail*. 2010;32(2):192-7. DOI:10.3109/08860220903541135
83. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A Reviews of its Efficacy in the Management of Hypertension. *Drugs*. 2003;63(22):2449-72. DOI:10.2165/00003495-200363220-00013
84. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science*. 2002;296:2391-4. DOI:10.1126/science.1106830
85. Rossoni G, Bernareggi M, De Gennaro Colonna V, et al. Lercanidipine protects the heart from low flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 1):S41-7. DOI:10.1097/00005344-199729001-00007
86. Fogari R, Mugellini A, Corradi L, et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2000;18(Suppl. 2):S65. DOI:10.1097/00004872-200006001-00219
87. Campo C, Saavedra J, Segura J, et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med*. 2005;96(5):365-71.
88. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):409-13. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801
89. Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press*. 2006;15(5):268-74. DOI:10.1080/08037050600963669
90. Cesarone M. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and vascular patients with hypertension. *Angiol*. 2000;8(Suppl. 2):S53-63. DOI:10.1177/000331970005100807
91. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:795-809.
92. Farah R, Shurtz-Swirski R. Lercanidipine effect on polymorphonuclear leukocyte-related inflammation and insulin resistance in essential hypertension patients. *Cardiol Ther*. 2012;1(1):4. DOI:10.1007/s40119-012-0004-x
93. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):238-42. DOI:10.4103/0976-500X.119707
94. Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J Hypertens*. 1999;17:1837-41. DOI:10.1097/00004872-199917121-00009
95. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:117-22. DOI:10.1097/01.fjc.0000196241.96759.71
96. Martinez ML, Castro MM, Rizzi E. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;591(1-3):224-30. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.06.096
97. Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res*. 2009;59:48-56. DOI:10.1016/j.phrs.2008.09.015
98. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: A randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:302-7. DOI:10.1067/mcp.2002.127110
99. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. *In vitro* inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:416-22. DOI:10.1097/01.fjc.0000139448.56713.3d
100. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1471-6. DOI:10.1038/sj.bjp.0702221
101. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place the lercanidipine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(8):981-7. DOI:10.1517/17425250903085135
102. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии у женщин: фокус на лерканидипин. *Трудный пациент*. 2013;11(11):10-6 [Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II. Dihydropyridine calcium antagonists for the treatment of hypertension in women: focus on lercanidipine. *Difficult Patient*. 2013;11(11):10-6 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022

Митральная недостаточность при дисплазии соединительной ткани. Что должен знать врач сегодня?

Ю.Б. Мартыанова¹, Е.Н. Чернышева², Д.А. Кондратьев¹, С.Л. Дземешкевич³, Д.Г. Тарасов¹, Е.А. Лялюкова⁴

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Проблема дисфункции митрального клапана (МК) как в изолированном виде, так и в сочетании с другими аномалиями и поражениями соединительнотканых структур весьма актуальна. Митральная недостаточность (МН) при дисплазии соединительной ткани является наиболее частой клапанной патологией, сопровождающейся разной степенью выраженности. В настоящее время изучено прогностическое развитие функциональной и клинической симптоматики этого порока, уточнены и пересмотрены вопросы, касающиеся эпидемиологии, диагностики и прогноза. Очень важным остается вопрос постановки корректного диагноза, выбора времени и метода лечения, решения вопроса о возможности клапаносохраняющей операции или протезирования МК, оптимально подходящего в конкретной клинической ситуации. Все этапы практического алгоритма зависят от клинического и хирургического опыта лечебного учреждения, занимающегося этой патологией. Целью статьи является расширение знаний специалистов практического здравоохранения в вопросе МН при дисплазии соединительной ткани, начиная от модели строения МК до современных методов лечения, описанных в литературе.

Ключевые слова: митральный клапан, митральная недостаточность, дисплазия митрального клапана, пластика митрального клапана, протезирование митрального клапана, левый желудочек

Для цитирования: Мартыанова Ю.Б., Чернышева Е.Н., Кондратьев Д.А., Дземешкевич С.Л., Тарасов Д.Г., Лялюкова Е.А. Митральная недостаточность при дисплазии соединительной ткани. Что должен знать врач сегодня? CardioSomatika. 2022;13(1):44–50.

DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201481

REVIEW

The mitral insufficiency in connective tissue dysplasia. What should a doctor know today? A review

Yulia B. Martyanova¹, Elena N. Chernysheva², Dmitry A. Kondratiev¹, Sergei L. Dzemeshevich³, Dmitry G. Tarasov¹, Elena A. Ljajukova⁴

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia;

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁴Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

The problem of the mitral valve (MV) dysfunction, both in isolation and combination forms with other anomalies and lesions of connective tissue structures, is very current. Mitral insufficiency (MI) in case of the connective tissue dysplasia is the most common valvular pathology, accompanied by different degrees of severity. Nowadays the progradient development of functional and clinical symptoms of this disease has been studied, the questions of epidemiology, diagnosis and prognosis have been clarified and reconsidered. There are important issues of correct diagnosis, time and method of treatment, the decision of usage a valve-repair or valve prosthesis in the certain clinical situation. All these practical algorithm steps depend on the clinical and surgical experience of the medical institutions which work with this pathology. The purpose of this article is to expand the knowledge of practical doctors in the issue of MI in case of connective tissue dysplasia, including the questions from the model of the MV structure to modern methods of treatment which are described in the contemporary literature.

Keywords: mitral valve, mitral regurgitation, mitral valve dysplasia, mitral valve repair, mitral valve replacement

For citation: Martyanova YuB, Chernysheva EN, Kondratiev DA, Dzemeshevich SL, Tarasov DG, Ljajukova EA. The mitral insufficiency in connective tissue dysplasia. What should a doctor know today? A review. CardioSomatika. 2022;13(1):44–50. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201481

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МК – митральный клапан

МН – митральная недостаточность

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМК – пролапс митрального клапана

ПСМК – передняя створка митрального клапана

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФЭД – фиброэластический дефицит

ЭхоКГ – эхокардиография

MV – mitral valve (митральный клапан)

Анатомо-физиологические особенности митрального клапана

Невозможно грамотно интерпретировать поражение митрального клапана (МК) без детального знания всех анатомических вариантов его строения и функционирования [1, 3, 14]. Аппарат МК представлен створками, фиброзным кольцом, хордами, папиллярными мышцами, миокардом левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ). Различают 2 створки МК: переднюю и заднюю. В норме створки тонкие и пластичные, что играет важную роль в закрытии клапана в систолу, при этом передняя и задняя створки плотно смыкаются.

Число хорд, которые соединяют створки с папиллярными мышцами, может достигать нескольких десятков, они отличаются между собой по размеру и зоне прикрепления. Папиллярные мышцы формируют переднюю (наружную) и заднюю (внутреннюю) группы и 2 комиссуральные зоны: переднелатеральную и заднемедиальную. Для удобства описания варианта нормального строения МК и четкой локализации его патологии А. Карпантье предложил типичную схему [1, 42, 43]. Передняя и задняя створки МК разделены на сегменты: передний, средний и задний. Сегмент А1 расположен у переднелатеральной комиссуры, А2 – средний сегмент, А3 находится у заднемедиальной части передней створки. Задняя створка (Р) разделена по сегментам Р1, Р2, Р3 соответственно.

Аппарат МК представляет собой динамическую систему, и нарушения любого компонента или окружающих анатомических структур могут привести к развитию порока.

По происхождению различают врожденные и приобретенные пороки МК, по виду – стеноз и недостаточность (или их сочетание), по характеру поражения выделяют отрыв хорд или папиллярных мышц, перфорацию створок МК, избыточную подвижность створок в полость ЛП, различные варианты сужения митрального отверстия.

Первичная митральная недостаточность (МН) обусловлена патологией клапанного аппарата, вторичная (или функциональная) возникает при нормальном МК и вызвана патологией ЛЖ. Именно первичной МН на фоне дисплазии соединительной ткани и посвящена данная статья.

Эпидемиология и этиология

МН изучают давно, и достаточно длительный промежуток времени шли дискуссии по поводу этиологии, особенностей клинического течения, диагностики, лечебной тактики в отношении данного заболевания [1, 6, 16]. По результатам Фремингемского исследования, МН является самой частой клапанной патологией: умеренная и тяжелая степень в общей популяции встречаются в 1,7% случаев и составляют 60% изолированной хирургии МК [15, 19], заболеваемость увеличивается с возрастом – у пациентов старше 75 лет аналогичная степень недостаточности имеет место в 9,3% случаев. Различий по частоте встречаемости в зависимости от пола и этнической принадлежности не обнаружено [23]. Аналогичные результаты получены и в Российской Федерации [4, 6, 20]. Если говорить о пролапсе МК (ПМК), то в России он встречается у 2,4% популяции [4, 19].

Самой частой причиной первичной МН является миксоматозная дегенерация створок МК [8, 9]. Это врожденная патология по типу дисплазии с нарушением формирования коллагеновых и эластических волокон с избыточным отложением кислых мукополисахаридов в структуре соединительной ткани, участвующей в формировании МК. Как результат – ухудшение механических свойств, а со временем и биомеханики запирающего аппарата, приводящее к пролабиранию створок МК в полость ЛП и разви-

тию МН [10, 11, 14]. При изучении этой проблемы важны вопросы терминологии. Наиболее востребованными в литературе терминами, употребляемыми при описании больных, являются ПМК, миксоматозная дисплазия МК или миксоматозная дегенерация МК.

ПМК определяется как выбухание одной или обеих створок в полость ЛП на 2 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции, с миксоматозной дегенерацией створок или без нее, с митральной регургитацией или без МН [4, 6, 8, 12]. Исследования клиники Мейо (США) показали, что имеют место гендерные различия морфофункциональных структур сердца: у женщин чаще выявляют пролапс передней створки (ПС) МК, большую толщину створок и меньшее число случаев наличия молотящей створки, чаще встречается умеренная и тяжелая МН. Кроме того, у женщин зарегистрирована более высокая смертность с одинаковой продолжительностью жизни после операции на МК, как и у мужчин [13, 18, 25, 32].

Особенности клинического течения ПМК

Клинические признаки ПМК крайне неоднородны: от ультразвукового феномена с доброкачественным течением без уменьшения продолжительности жизни до неблагоприятного сценария с развитием тяжелой МН [1, 4, 17]. ПМК может выступать как изолированный дефект соединительной ткани, а может быть проявлением системного синдрома дисплазии соединительной ткани [29].

Выделяют следующие формы изолированного ПМК:

- функциональный эхокардиографический феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой пластичности у лиц молодого возраста, особенно у женщин;
- первичный семейный пролапс;
- миксоматозный ПМК или болезнь Барлоу.

Изолированный ПМК бывает семейным и спорадическим. Подтвержден аутосомно-доминантный тип наследования ПМК за исключением только одного гена – гена филамина А, ответственного за X-сцепленную миксоматозную дегенерацию [1]. Известно более 50 наследственных синдромов, где ПМК является одним из главных диагностических признаков, например синдром Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенного остеогенеза, эластической псевдоксантомы.

МН является частой находкой при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ), причем в 60–70% случаев она носит физиологический характер и не оказывает влияния на выживаемость и прогноз. При умеренной и тяжелой МН прогноз может быть различным. Так, по данным L. Ling и соавт., если у пациента имеет место значимая МН, выживаемость снижается в течение ближайших 10 лет (57%).

Хроническая МН может длительное время протекать бессимптомно, и единственным ее признаком является шум в сердце. Как правило, первые жалобы у таких больных – утомляемость и одышка, связанные с физической нагрузкой, обусловленные снижением сердечного выброса. При прогрессировании МН появляются ортопноэ и приступы ночной одышки. Признаки сердечной недостаточности нарастают по мере развития дисфункции ЛЖ. На фоне длительно существующей МН могут развиваться легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность, дилатация ЛП, которая приведет к фибрилляции предсердий [1, 17, 24].

Широкомасштабные исследования клиники Мейо продемонстрировали исходы пациентов с тяжелой МН, которые анализировали в зависимости от симптоматики и наличия или отсутствия дисфункции ЛЖ [18, 21, 23, 29]. Независимыми факторами прогрессирования МН с течением времени считают нарастание объема клапанного поражения (в частности, отрыв подклапанных структур МК) и увеличение диаметра кольца МК [14]. C. Tribouilloy

и соавт. показали в своем исследовании, что у пациентов с тяжелой МН и функциональным классом (ФК) I–II по NYHA (New York Heart Association) без операции смертность составляла 4,1% в год, а при ФК III–IV она достигала 34% [31, 49, 54].

Кроме того, М. Enriquez-Sarano и соавт. установили, что у пациентов с фракцией выброса (ФВ) >60% 10-летняя выживаемость составляла 75%, при ФВ от 50 до 60% – 52%, а если ФВ оказывалась <50%, то данный показатель достигал всего лишь 35%, а внезапная смерть являлась причиной примерно 25% летальных исходов у пациентов на медикаментозной терапии при тяжелой МН на фоне дисплазии соединительной ткани [30, 36, 48, 50, 51].

Диагностика МН

Зачастую диагностика МН непростая, требует структурного подхода, включающего анализ истории болезни, оценку всех симптомов с изучением аускультативной картины и детальной визуализацией МК при проведении ЭхоКГ [17]. Ввиду асимптомного течения длительное время пациенты наблюдаются у кардиолога и к моменту, когда встает вопрос о необходимости хирургического лечения, у них уже имеет место многолетний анамнез патологической аускультативной картины МН [2, 40]. При физикальном обследовании больного можно установить наличие специфических признаков тяжелой МН: громкий голо-систолический шум, усиленную апикальную пульсацию. Таким образом, грамотно собранный анамнез и детальное физикальное обследование имеют большое значение для клинической верификации МН и показаний для проведения ЭхоКГ.

Визуальную оценку МК осуществляют методом ЭхоКГ, при проведении которой необходимо выполнить следующие задачи:

- 1) определить причину МН (произвести анализ клапанной морфологии – истонченный, миксоматозный или склеротический МК; оценить степень распространенности процесса – только МК или с вовлечением подклапанных структур; выяснить, где локализуется дефект);
- 2) установить степень тяжести МН;
- 3) оценить последствия МН в виде увеличения камер сердца и легочной гипертензии;
- 4) обсудить необходимость хирургической коррекции МН и в первую очередь возможности выполнения пластики МК.

Если данные, полученные при ЭхоКГ, неоднозначны, проводят чреспищеводную ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, стресс-тест [26, 27].

Дегенеративная болезнь МК включает аномалии форм и размеров аннулярного кольца МК, аномалии размеров и движения створок, что приводит к очень широкому спектру изменений (от фиброэластического дефицита – ФЭД, до болезни Барлоу), прогнозируя сложность проведения пластики МК при наличии большого объема повреждения [44].

Болезнь Барлоу – самая тяжелая форма дегенеративной болезни МК, при которой фиброзное кольцо МК дилатировано, становится плоским, имеет разрастание тканей обеих створок, всех сегментов. Тем не менее кооптация створок в систолу сохраняется все время. МН при болезни Барлоу появляется тогда, когда возникают значительные гемодинамические нарушения (в частности, при отрыве подклапанных структур), а поток МН становится эксцентричным [1, 3, 29].

Морфология МК является важным предиктором состоятельности пластики МК, которая имеет превалирующее значение при хирургическом лечении этой патологии. Чем серьезнее морфологические изменения МК, тем сложнее пластика и тем более опытный требуется хирург [32, 44]. Вот почему важно еще до опе-

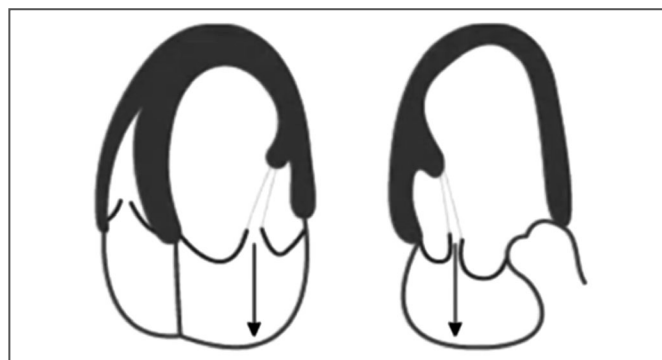


Рис. 1. Схема двухстворчатого пролапса МК.

Fig. 1. The scheme of bileaflet prolapse of MV.

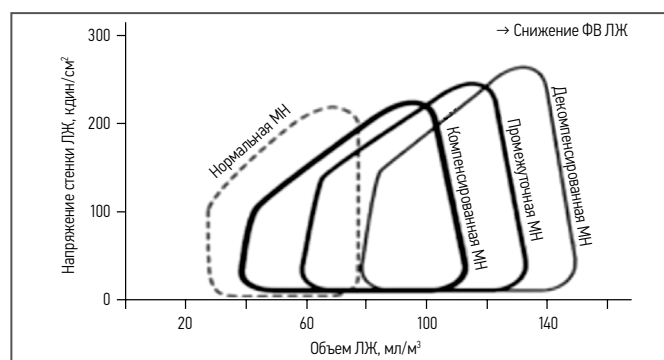


Рис. 2. Адаптация ЛЖ к хронической МН.

Fig. 2. The left ventricle adaptation in case of chronic MV regurgitation.

рации определить все характеристики МК при проведении ЭхоКГ, объяснить их хирургу и принять решение по виду хирургического вмешательства на МК [16]. Детальная оценка морфологического поражения МК проводится хирургом непосредственно в момент операции, начиная с зоны P1.

Выделяют ультразвуковые предикторы успешной и долговечной пластики МК [29, 30, 31]. К предикторам успешности относят отсутствие сложной морфологии, локализацию повреждения P2, отсутствие дилатации фиброзного кольца МК, циркулярного ремоделирования ЛЖ, отсутствие избыточной кальцификации МК, втягивания створки МК, а также отсутствие или низкий риск развития SAM-синдрома. Предиктором долговечности служит отсутствие признаков прогрессирования дегенеративной болезни, как, например, при болезни Барлоу [55, 56].

Морфологию МК описывают, базируясь на понятиях «пролапс» или «отрыв подклапанных структур МК».

Пример классического пролапса двух створок МК представлен на рис. 1. Поскольку сохранена симметрия двух створок, то поток МН центральный. В случае преобладания одной из створок в пролапсе поток МН может изменить свое направление, отклоняясь к межжелудочковой перегородке или свободной стенке ЛП.

При отрыве подклапанных структур ПСМК направление потока МН идет латерально и к задней стенке ЛП.

Отрыв створки МК может происходить в результате отрыва первичной и вторичной хорд или папиллярных мышц, и степень МН зависит от уровня отрыва. Очевидно, что при отрыве на уровне папиллярных мышц, когда вовлечен большой объем подклапанного аппарата створки МК, МН будет более тяжелой. В случае повреждения вторичной хорды МК, которая частично поддерживает створку в зоне тела, регургитация на МК будет небольшой. Наиболее частой зоной МК, которая поражается при дисплазии, является средний сегмент задней створки МК (P2).

Анализ жалоб, анамнеза болезни, аускультативной картины шумов в сердце, результатов ЭхоКГ являются важными составляющими при выборе тактики ведения пациента с МН, выбор которой подразумевает следующие вопросы.

- Является ли регургитация на МК тяжелой?
- Каков механизм возникновения МН?
- Насколько выражены симптомы у пациента?
- Имеются ли показания/противопоказания для операции на МК?
- Высоок ли риск развития осложнений при хирургическом вмешательстве?

По итогам оценки ответов на эти вопросы команда специалистов принимает окончательное решение.

Сроки проведения хирургического вмешательства при МН на фоне дисплазии соединительной ткани базируются преимущественно на симптомах болезни, а также на:

- ФВ ЛЖ;
- параметрах ЛЖ;
- факте присутствия фибрилляции предсердий, оценке систолического давления в легочной артерии (СДЛА);
- возможности проведения клапаносохраняющей операции;
- прогнозировании долговечности пластики и хирургическом риске операции.

ПМК – это болезнь, имеющая прогредиентное течение из-за прогрессирующего повреждения створок МК и развития МН, хотя симптомы заболевания могут возникнуть и после того, как произошла дисфункция ЛЖ. Ряд исследователей доказали, что чем более выражены симптомы при МН у пациента, тем больше осложнений разовьется в отдаленном периоде после хирургического вмешательства и тем хуже окажется прогноз [12, 28, 40, 45, 54]. Все дело в том, что при хронической МН происходит дилатация ЛЖ, которая изначально носит компенсаторный характер, чтобы сохранить объем сердечного выброса, поскольку в результате регургитации большой объем возвращается в ЛП. Постепенно дилатированный ЛЖ теряет свою геометрию, снижается ФВ, приводя к декомпенсированной МН (рис. 2) [17, 31, 41]. Именно поэтому при наличии тяжелой МН определять срок проведения хирургического вмешательства необходимо как можно раньше, пока пациенту с высокой степенью вероятности можно провести эффективную пластику МК с низким операционным риском [34, 35, 37, 38].

Важный параметр, на который нужно обратить внимание у пациента с МН на фоне дисплазии МК, это ФВ ЛЖ. ФВ<60% является I классом показаний к хирургическому вмешательству при тяжелой МН, и ФВ должна быть >30% при вопросе о еще допустимом хирургическом лечении МН [23, 40]. Исследования С. Tribouilloy и соавт. (2009 г.) показывают, что наличие до операции ФВ<60% и конечного диастолического размера ЛЖ>40 мм являются достоверными маркерами развития постоперационной дисфункции ЛЖ и независимыми предикторами высокой послеоперационной летальности.

После операции ФВ ЛЖ снижается на 1/3. Это можно объяснить тем, что метод оценки систолической функции ЛЖ до операции путем определения ФВ несовершенен, и происходит недооценка субклинической дисфункции ЛЖ. Кроме того, Miller и R. Suri в 2016 г. в своем исследовании установили, что ФВ ЛЖ после операции <50% служит независимым предиктором того, что у 2/3 пациентов (68%) ФВ никогда не восстановится. Дополнительными очень значимыми предикторами исходов после хирургического лечения МН являются наличие фибрилляции предсердий и легочной гипертензии на момент вмешательства. Если СДЛА<50 мм рт. ст., то 10-летняя выживаемость составляет 86,6%, при СДЛА>50 мм рт. ст. показатель выживаемости достигает всего лишь 48,9% [46, 52].

Тактика хирургического лечения больного

Хирургическая коррекция МК (пластика или протезирование) – вторая по частоте операция при клапанной патологии в Европе. Пластика при МН предпочтительнее, чем протезирование клапана [33, 46, 47, 55]. Старая концепция хирургического вмешательства у пациентов с симптомами МН характеризовалась плохим прогнозом. Больных наблюдали до развития симптомов дисфункции ЛЖ и потом предлагали оперативное лечение, что приводило к высокой операционной летальности и неблагоприятным последствиям протезирования МК [40, 54]. Результаты одного из исследований больных с тяжелой МН, в котором 1-ю группу составили пациенты с ранней тактикой оперативного вмешательства, а 2-я группа находилась на консервативной терапии, показали, что 1-я группа имела лучшую выживаемость и лучшие исходы. Если у пациента уже имеет место тяжелая МН, то развивается необратимая дисфункция ЛЖ [22, 30, 41]. Это обусловлено дефектом структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса миокарда, развитием диастолической дисфункции и вторичной кардиомиопатии. Таким образом, МН необходимо оперировать до момента нарушения функции ЛЖ. На первый взгляд кажется, что все просто, но симптомы болезни не носят объективного характера, оценка истинной ФВ зачастую затруднена, интервал между визитами пациента случаен, и нередко ФВ при очередном визите сильно снижается. Именно поэтому при выборе такой стратегии ведения у асимптомных пациентов должен происходить обязательный мониторинг функции и размеров ЛЖ чаще 1 раза в год. Другой объективный параметр, который очень важен, – наличие легочной гипертензии. Если у клинициста сохраняются сомнения, необходимо провести стресс-тест или МРТ сердца [26].

В настоящее время успех пластики МК основан на смене парадигмы хирургического лечения при тяжелой МН. Ряд авторов, анализируя отдаленные наблюдения, продемонстрировали преимущество реконструктивных операций на клапане по сравнению с его заменой, поскольку пластика МК ассоциируется с низкой операционной летальностью, увеличением отдаленной выживаемости, лучшим качеством жизни, снижением частоты инфекционного эндокардита и кровотечений [22, 46, 47, 57]. Рекомендации направлены на раннюю клапанную пластику, если МН действительно тяжелая; если клапан можно подвергнуть пластике с высокой степенью успеха и низким операционным риском [33, 55]. Если пластика невыполнима, наблюдение лучше, чем преждевременное протезирование клапана, которое будет повышать тромбоэмболический риск и риск повторного вмешательства на МК.

После хирургической коррекции МН происходит ухудшение функции ЛЖ из-за повышения притока крови в ЛЖ, поэтому очень важно знать показатель ФВ, ниже которого проводить хирургическое лечение нельзя. Для пациентов с ФВ<30% и тяжелой МН хирургическое лечение ассоциировано с высоким риском развития осложнений. Для этой категории больных рекомендована консервативная терапия хронической сердечной недостаточности или трансплантация сердца.

Таким образом, операция при МН на фоне дисплазии МК показана:

- 1) всем пациентам с выраженной клинической симптоматикой и тяжелой степенью МН (при отсутствии противопоказаний) [56];
- 2) у асимптомных пациентов ситуация дискуссионна, но абсолютно ясно, что, если пациент имеет ФВ<60%, конечный систолический размер ЛЖ>40 мм, фибрилляцию предсердий или легочную гипертензию (СДЛА>50 мм рт. ст.), обязательно должна обсуждаться возможность хирургического лечения;

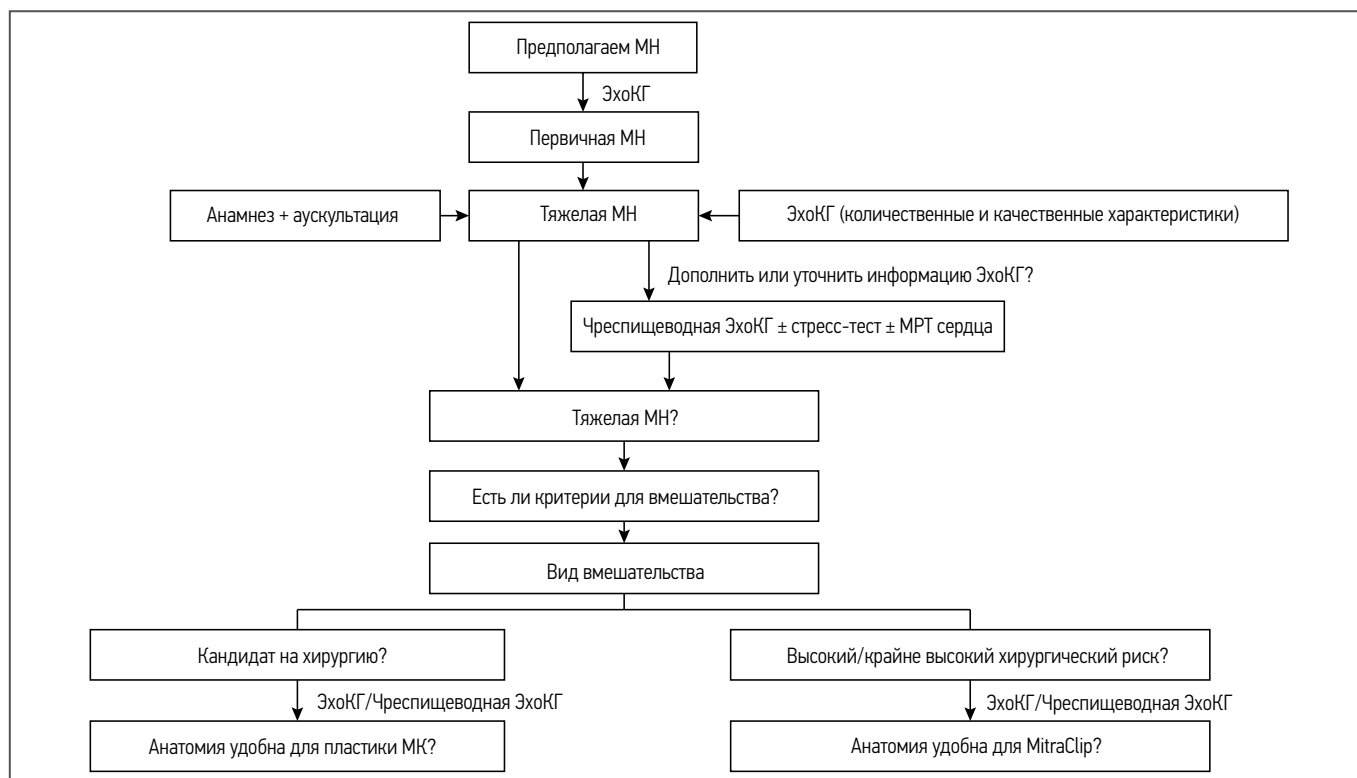


Рис. 3. Алгоритм действий при МН на фоне дисплазии соединительной ткани (адаптировано из [56]).

Fig. 3. The guideline for the management of patients with primary MV regurgitation (adapted from [56]).

3) асимптомным пациентам с тяжелой МН при ФВ > 60% и размерах ЛЖ < 40 мм с высокой вероятностью положительного результата пластики МК и низким оперативным риском рекомендуют проведение хирургического вмешательства.

Взяв за основу все вышеописанное, представляем вниманию читателей рабочий алгоритм ведения пациента с МН на фоне дисплазии соединительной ткани, предложенный группой авторов A. El Sabbagh, Y. Reddy и R. Nishimura (рис. 3) [56].

После определения тактики, в основе которой лежит данный алгоритм, осуществляют хирургическое лечение. Техники пластики МК имеют длительную историю. Так, еще в 1980 г. А. Карпантье опубликовал материалы, в которых описывал варианты пластики МК [33]. В настоящее время хирургия МК носит «творческий» характер и постоянно совершенствуется, создаются новые техники, направленные на максимальное сохранение функциональной активности МК, однако существуют основные постулаты, которые должны быть известны специалистам, курирующим это направление хирургического лечения [45, 56, 57]. Всегда выполняется комбинированная пластика с обязательным использованием кольца МК. Пластика кольцом позволяет воссоздать нормальную геометрию фиброзного кольца МК, снизить натяжение и напряжение по линии швов, улучшить кооптацию створок МК, предотвращает дальнейшую аннулодилатацию. Наиболее частой техникой на задней створке МК является резекция створки или слайдинг-пластика, а для коррекции передней створки МК используют искусственные хорды [45]. Кроме того, известна пластика по Альфиери, когда переднюю и заднюю створки МК сшивают в одной точке соприкосновения их поверхностей. Принцип этого метода также используют и в интервенционном подходе вмешательства – МитраКлип МК (США). Эта техника аналогична хирургической технике Альфиери для пациентов с тяжелой МН и высоким риском открытой хирургии. И, хотя при ее применении высок риск развития резидуальной МН (57%) и востребованности в повторной операции (27%), данная стратегия имеет право на существование. Традиционным доступом при хи-

рургическом лечении МК является стернотомия, хотя минидоступы начинают очень активно занимать свою нишу в практике крупных центров, специализирующихся на клапанной хирургии [57].

Заключение

Вопросы диагностики, тактики ведения и методы лечения пациентов при первичной МН на фоне дисплазии соединительной ткани крайне актуальны и постоянно совершенствуются. Анализ отдаленных российских и зарубежных наблюдений за пациентами с этой нозологией позволяет создавать оптимальные модели персонализированного подхода и достигать отличных результатов лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартьянова Юлия Борисовна** – врач-кардиолог кардиохирургического отделения ФГБУ ФЦССХ. E-mail: martyanova911@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4344-2672

Чернышева Елена Николаевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. кардиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8884-1178

Кондратьев Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, кардиохирург, зав. кардиохирургическим отделением ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-9158-8799

Дземешкевич Сергей Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния сердечной хирургии ФГБНУ «РНЦ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0003-0939-1063

Тарасов Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, глав. врач ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-6065-2487

Лялюкова Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., доц. ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-4878-0838

✉ **Yulia B. Martyanova** – cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: martyanova911@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4344-2672

Elena N. Chernysheva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Astrakhan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8884-1178

Dmitry A. Kondratiev – Cand. Sci. (Med.), Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9158-8799

Sergei L. Dzemeshevich – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-0939-1063

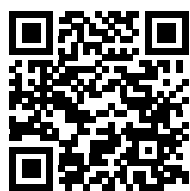
Dmitry G. Tarasov – Cand. Sci. (Med.), Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-6065-2487

Elena A. Ljaljukova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4878-0838

Литература/References

1. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. 2-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Dzemeshevich SL, Stivenston LU. Bolezni mitral'nogo klapana. Funktsiia, diagnostika, lechenie. 2-e izd., dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
2. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341(1):1-7. DOI:10.1056/NEJM199907013410101
3. Митрофанова Л.Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию. СПб: Медицинское издательство, 2007 [Mitrofanova LB. Klapannye poroki serdtsa. Novyi vzgliad na etiologiiu, patogenez i morfologiiu. Saint Petersburg: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2007 (in Russian)].
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2013;1(99, прил.1):1-32. Режим доступа: https://www.dzhmao.ru/spez/RKO/recom2012_soedTkani.pdf. Ссылка активна на 21.06.2022 [Zemtsovskii EV, Malev EG, Berezovskaia GA, et al. Nasledstvennye narusheniia soedinitel'noi tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossiiskie rekomendatsii (I peresmotr). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;1(99, Suppl. 1):1-32. Available at: https://www.dzhmao.ru/spez/RKO/recom2012_soedTkani.pdf. Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
5. Клеменов А.В. Проплапс митрального клапана: современные представления и нерешенные вопросы (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(3):126-37 [Klemenov AV. Mitral valve prolapse: current views and challenges (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017;9(3):126-37 (in Russian)]. DOI:10.17691/stm2017.9.3.17
6. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 2001;104(21):2525-32. DOI:10.1161/hc4601.099489
7. Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med*. 2012;63(1):277-92. DOI:10.1146/annurev-med-022811-091602
8. Cole VG, Chan D, Hickey A, Wilcken DE. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *Biochem J*. 1984;219(2):451. DOI:10.1042/bj2190451
9. Barber JE, Kasper FK, Ratliff NB, et al. Mechanical properties of myxomatous mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(5):995. DOI:10.1067/mtc.2001.117621
10. Adams DH, Carabello BA, Castillo J. Mitral valve regurgitation. In: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, eds. *Hurst's the Heart*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 2010, p. 1721-37.
11. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet*. 2005;365(9458):507-18. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17869-6
12. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-61. DOI:10.1161/01.cir.0000028933.34260.09
13. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*. 2012;164(2):163-76. DOI:10.1016/j.ahj.2012.05.014
14. Niu Z, Chan V, Mesana T, Ruel M. The evolution of mitral valve prolapse: insights, from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis*. 2016;8(8):E827-8. DOI:10.21037/jtd.2016.07.58
15. Delling FN, Rong J, Larson MG, et al. Evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016;133(17):1688-95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020621
16. Salustri A, Almaghrabi A. Mitral valve disease correlation between the most important echocardiographic parameters and haemodynamics. *e-Journal Cardiol Pract*. 2018;16(24). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-Valve-Disease-correlation-between-the-most-important-echocardiographic-parameters-and-haemodynamics>. Accessed: 21.06.2022.
17. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, et al. Mitral valve prolapse, psychoemotional status, and quality of life: prospective investigation in the current era. *Am J Med*. 2016;129(10):1100-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.05.004
18. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-86. DOI:10.2105/ajph.41.3.279
19. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Проплапс митрального клапана: современный взгляд на проблему. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2011;3:25-30 [Zemtsovskii EV, Malev EG. Mitral valve prolapse: modern approach to the problem. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2011;3:25-30 (in Russian)].
20. Enriquez-Sarano M, Basmajian AJ, Rossy A, et al. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1137-44. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00313-7
21. Samad Z, Kaul P, Shaw LK, et al. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 2011;97(3):221. DOI:10.1136/hrt.2010.202432
22. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, et al. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med*. 2008;149(11):787-95. DOI:10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003
23. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В., и др. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2013;100(2):12-7 [Malev EG, Pshepiy AR, Vasina LV, et al. Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;100(2):12-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2013-2-12-17
24. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1298-304. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02161-7
25. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(5):1010-9. DOI:10.1016/s0735-1097(98)90059-6

27. Uretsky S, Gillam L, Lang R, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1078-88. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.047
28. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Проплапс митрального клапана: «много шума из ничего» или реально нерешенная проблема. *Кардио-васкулярная терапия и профилактика*. 2010;9(8):69-74 [Zemtsovsky EV, Malev EG, Reeve SV. Mitral valve prolapse: «Much Ado About Nothing», or a real unsolved problem? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(8):69-74 (in Russian)].
29. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlows disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;19(2):90-6. DOI:10.1053/j.semtcvs.2007.04.002
30. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implication. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1536-43. DOI:10.1016/0735-1097(94)90151-1
31. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(21):1961-8. DOI:10.1016/j.jacc.2009.06.047
32. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, et al. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):1904-11;discussion 1912. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2010.07.062
33. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentiers techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl. 1):18-11.
34. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl. 1):11-7. DOI:10.1161/hc371.094903
35. Sayeed R. Mitral valve disease: when should we call in the cardiac surgeon. *e-Journal Cardiol Pract*. 2018;16(28). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-valve-disease-when-should-we-call-in-the-cardiac-surgeon>. Accessed: 21.06.2022.
36. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Sevard JB, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation*. 1997;96(6):1819-25. DOI:10.1161/01.cir.96.6.1819
37. Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):308-12. DOI:10.1016/j.jtcvs.2011.12.054
38. Enriquez-Sarano M. Timing of mitral valve surgery. *Heart*. 2002;87(1):79-85. DOI:10.1136/heart.87.1.79
39. Ross J Jr. Adaptations of the left ventricle to chronic volume overload. *Circ Res*. 1974;35(2; Suppl. II):64-70. DOI:10.1016/0002-9149(75)90774-2
40. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391(10124):960-9. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30473-2
41. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair – the fallacy of «normal» preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2752-60. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.07.029
42. Клинические рекомендации. Проплапс митрального клапана. М.: МЗ РФ, 2016. Режим доступа: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Mitral-valve-prolapse.pdf>. Ссылка активна на 21.06.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Prolaps mitral'nogo klapana. Moscow: MZ RF, 2016. Available at: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Mitral-valve-prolapse.pdf>. Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
43. Земцовский Э.В. Проплапс митрального клапана: монография. СПб: Общество «Знание», 2010 [Zemtsovsky EV. Prolaps mitral'nogo klapana: monografiya. Saint Petersburg: Obshchestvo Znanie, 2010 (in Russian)].
44. Назаров В.М., Афанасьев А.В., Демин И.И. Коррекция митральной недостаточности при болезни Барлоу. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(1):70-3 [Nazarov VM, Afanasev AV, Demin II. Mitral valve repair in Barlow disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;18(1):70-3 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2014-1-70-73
45. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.537
46. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;122:33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938241
47. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(5):1242-9. DOI:10.1016/j.jtcvs.2005.06.046
48. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352(9):875-83. DOI:10.1056/NEJMoa041451
49. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):133-41. DOI:10.1016/j.jcmg.2007.12.005
50. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):2078-85. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00474-x
51. Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel MA, et al. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(1):50-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.04.009
52. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005;26:1866. DOI:10.1093/eurheartj/ehi272
53. Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of mitral regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation*. 2003;107(12):1609-13. DOI:10.1161/01.CIR.0000058703.26715.9D
54. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99(3):400-5. DOI:10.1161/01.cir.99.3.400
55. Vassileva CM, Mishkel G, McNeely C, et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation*. 2013;127(18):1870-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002200
56. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the contemporary Era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):628-43. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.01.009
57. Кондратьев Д.А., Молочков А.В., Мартянова Ю.Б., и др. Правосторонняя мини-торакотомия как безопасный и эффективный доступ в хирургии соединительнотканной дисплазии митрального клапана. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2020;8(3):40-50 [Kondratyev DA, Molochkov AV, Martyanova YB, et al. Right mini-thoracotomy as safe and effective approach for surgical treatment of mitral valve dysplasia. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2020;8(3):40-50 (in Russian)]. DOI:10.33029/2308-1198-2020-8-3-40-50



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 22.11.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована /
Article published: 30.06.2022

Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL

М.Г. Бубнова✉

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

Аннотация

Целью настоящего обзора явились систематизация накопленных знаний в области применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и проведение анализа результатов выполненных исследований с акцентом на метопролола сукцинат с контролируемым высвобождением (CR/XL). В статье обсуждаются вопросы, касающиеся фармакологических особенностей метопролола сукцината CR/XL, применения β -АБ при артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности и аритмиях сердца согласно международным и российским клиническим рекомендациям. Представляются результаты рандомизированных клинических исследований с оценкой эффективности действия метопролола сукцината CR/XL. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций за последние 34 года в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные факты свидетельствуют о необходимости более широкого использования β -АБ и, в частности, метопролола сукцината CR/XL в клинической практике.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, метопролол

Для цитирования: Бубнова М.Г. Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL. CardioСоматика. 2022;13(1):51–62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712

REVIEW

Current guidelines for β -adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL: A review

Marina G. Bubnova✉

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The objective of this review was to systematize current data on the β -adrenoblockers (β -ABs) used in the treatment of cardiovascular diseases and to analyze the results of studies performed with a focus on metoprolol succinate controlled release/extended release (CR/XL) formulation. The article addresses issues related to pharmacological features of metoprolol succinate CR/XL, the use of β -AB in arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, and cardiac arrhythmias based on international and Russian clinical guidelines. Results of randomized clinical trials evaluating the efficacy of metoprolol succinate CR/XL are presented. In preparing the literature review, a review of publications over the past 34 years in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY, and Google Scholar databases was performed. The presented data indicate the need for more extensive use of β -ABs, including metoprolol succinate CR/XL, in clinical practice.

Keywords: beta-adrenoblockers, cardiovascular disease, treatment, metoprolol

For citation: Bubnova MG. Current guidelines for β -adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL: A review. CardioSomatics. 2022;13(1):51–62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атрио-вентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
 β -АБ – β -адреноблокаторы
ВСС – внезапная сердечная смерть
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – лекарственное средство
ОКС – острый коронарный синдром
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САС – симпатико-адреналовая система
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ФП – фибрилляция предсердий
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
O₂ – кислород

β -Адреноблокаторы (β -АБ) – современный класс препаратов, эффективно применяемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца, а также для предотвращения осложнений вследствие этих заболеваний. В то же время ситуация с применением β -АБ в клинической практике не всегда удовлетворительная. Существует настороженность врачей в назначении оптимальных доз β -АБ пациентам, особенно в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым прием этого класса препаратов способен принести максимальную клиническую пользу.

С учетом данных многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов назначение β -АБ при ССЗ оправдано с позиций доказательной медицины и определено в пользу их более широкого назначения пациентам в реальной клинической практике. Конечно, выбор того или иного β -АБ обусловлен особенностями фармакокинетического профиля и фармакодинамическими характеристиками препарата, удобством применения, частотой развития побочных эффектов и другими факторами.

Цель настоящего обзора – систематизация накопленных знаний в области применения β -АБ и проведение анализа результатов, полученных в РКИ, по оценке их эффектов с акцентом на один из эталонных β -АБ – метопролола сукцинат CR/XL.

Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языках проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам: β -адреноблокаторы, метопролол, метопролол с контролируемым высвобождением (CR/XL), сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность; beta-blockers, metoprolol, controlled-release metoprolol (CR/XL), cardiovascular disease, coronary heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи с полным текстом в доступе. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций с 1988 г. Дата последнего поиска – 20 февраля 2021 г.

Результаты

Фармакологические свойства β -АБ

Основной механизм действия β -АБ – это конкурентный и обратимый антагонизм в отношении β -адренергической стимуляции различных органов, и прежде всего, сердца и сосудов. В результате возбуждающее действие катехоламинов на адренергические рецепторы блокируется, что вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), снижение работы сердца и его потребности в кислороде (O_2), а также другие позитивные эффекты.

Важнейшими характеристиками β -АБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия. Высокоselectивные β -АБ (метопролол, бисопролол, небиволол) обладают большим сродством к β_1 -адренорецепторам. Высокая селективность β -АБ снижает риск развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения при ряде сопутствующих заболеваний, например при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, сахарном диабете (СД) и т.д.

Метопролола сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК) – это липофильный β -АБ с высокой кардиоселективностью, слабым мембраностабилизирующим эффектом и без внутренней симпатомимети-

ческой активности [1]. Перечисленные особенности метопролола сукцината CR/XL расширяют возможности его применения в кардиологической и терапевтической практике. Длительность терапевтического действия метопролола сукцината CR/XL – более 24 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки и при комбинированной терапии составлять понятные и легко выполнимые для пациента схемы лечения.

В отличие от обычных лекарственных форм селективных β -АБ (включая метопролола тартрат) при применении метопролола сукцината CR/XL в плазме крови определяется постоянная концентрация лекарственного средства (ЛС), обеспечивающая устойчивый клинический эффект – максимально полную блокаду β_1 -адренорецепторов в течение больше чем 24 ч [2]. Таблетка метопролола сукцината в форме CR/XL состоит из спрессованных сферических гранул (микрокапсул диаметром 0,5 мм), содержащих активное ЛС и покрытых этилцеллюлозной полимерной мембраной, контролирующей высвобождение лекарства из гранул (технология CR/XL ZOK – Controlled Release/Extended Release – контролируемое высвобождение ЛС/длительное высвобождение ЛС, Zero-Order-Kinetics – кинетика нулевого порядка). После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузная камера. Это обеспечивает контролируемый выход метопролола из микрокапсулы в кровоток с постоянной скоростью в течение 20 ч, независимо от pH пищевого сока и других физиологических показателей.

Равномерная концентрация препарата в крови поддерживается на стабильном уровне в течение 24 ч после однократного приема не только в условиях физиологического покоя, но и при физической нагрузке (ФН). В итоге на фоне приема метопролола сукцината CR/XL за счет отсутствия низких концентраций ЛС в плазме крови наблюдается более стабильный и лучший β_1 -адреноблокирующий эффект, а также меньший потенциальный риск появления побочных эффектов (например, брадикардии, слабости в ногах при ходьбе) вследствие отсутствия явных пиковых концентраций ЛС, определяемых при приеме других β -АБ. Эти преимущества метопролола сукцината CR/XL играют значимую роль в повышении приверженности пациентов лечению, и их обязательно следует учитывать в клинической практике.

При использовании лекарственной формы метопролола сукцината с контролируемым высвобождением пиковая (максимальная) концентрация ЛС (C_{max}) в плазме крови ниже, а максимальное время ее достижения (T_{max}) больше, чем при приеме метопролола в традиционной таблетированной (с обычным – немедленным – высвобождением) или матричной (с замедленным высвобождением) формах (табл. 1) [3]. Коэффициент флюктуации концентрации, определяемый как разница между C_{max} и минимальной концентрацией (C_{min}) препарата в крови по отношению к площади под кривой зависимости концентрации от времени (Area Under Curve – AUC), для формы метопролола сукцината с контролируемым высвобождением оставался стабильно низким при однократном приеме в сравнении с другими формами метопролола (см. табл. 1). Кривая концентрации метопролола в плазме крови в течение 24 ч после однократного приема ЛС в дозе 100 мг в форме с обычным (немедленным) высвобождением и в форме с контролируемым высвобождением представлена на рис. 1 [4].

X. Deroubaix и соавт. (1996 г.) сравнивали биоэквивалентность метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг с бисопрололом обычного высвобождения в дозе 10 мг [7]. Через 24 ч после однократного приема β -АБ более высокая концентрация ЛС в крови выявлялась при приеме метопролола CR/XL (54% от C_{max}), тогда как содержание бисопролола в крови – в небольшом количестве (23% от C_{max}).

Таблица 1. Основные фармакокинетические характеристики препаратов метопролола (после 4–5 дней приема) с различной системой высвобождения ЛС в группах добровольцев (адаптировано [3–6])

Table 1. Main pharmacokinetic characteristics of metoprolol preparations (after 4–5 days of administration) with different drug release systems in groups of volunteers (adapted [3–6])

Параметр	Метопролол CR/XL, 100 мг	Метопролола тартрат обычная таблетка, 100 мг	Метопролола тартрат SR, 100 мг
C _{max} , нмоль/л	136–163	722	207
T _{max} , ч	3,2–7,3	1,3	2,8
C _{min} , нмоль/л	40–67	24	12
AUC ₍₂₄₎ , нмоль/л × ч	1994–3068	4645	2184
Коэффициент флюктуации, %	79–125	470	231

Примечание. AUC₍₂₄₎ – площадь под кривой зависимости концентрации от времени за 24 ч, SR – замедленное высвобождение.

Клиническое значение полученной разницы в концентрации ЛС исследуемых β-АБ хорошо продемонстрировано в РКИ, выполненном S. Jansson и соавт. (2014 г.), с включением 266 пациентов (из них 103 женщины) с нелеченой АГ (средний возраст 55±9,4 года) [8]. Кривая концентрации ЛС в плазме крови в течение суток после однократного приема исследуемых β-АБ – метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг/сут и бисопролола в дозе 10 мг/сут – представлена на рис. 2. Это исследование с применением моделирования показало превосходство метопролола CR/XL перед бисопрололом в контроле АД в утренние часы, т.е. подтвердилось сохранение эффективности метопролола CR/XL в течение 24 ч (рис. 3). Очевидно, что для 24-часового контроля АД требуется большая доза бисопролола, что потенциально может увеличивать риск появления побочных эффектов (например, брадикардии) и потерю β₁-селективности.

Период полувыведения метопролола сукцината CR/XL – в среднем 3,5 ч, системная биодоступность его после приема внутрь однократной дозы – в среднем 25–30% [9]. При этом прием пищи не влияет ни на биодоступность, ни на скорость всасывания данной лекарственной формы, поскольку биодоступность определяется исключительно заданной скоростью высвобождения активного ЛС из микрокапсул. Напротив, биодоступность метопролола тартрата выше, чем метопролола сукцината, и при первом приеме препарата составляет 50%, а при повторном применении возрастает до 70% и также повышается (на 20–40%) на фоне одновременного приема пищи. Метопролола сукцинат CR/XL является субстратом CYP2D6, что снижает риск его взаимодействия с большинством кардиологических препаратов, метаболизирующихся через систему цитохрома CYP3A4. На фармакокинетику метопролола сукцината CR/XL существенно не влияют пожилой возраст, нарушения функции почек и печени (из-за низкой связи с белками плазмы крови), хотя при тяжелом поражении печени может потребоваться уменьшение дозы ЛС из-за возрастания его системной биодоступности.

Применение и эффективность β-АБ

Основные показания к клиническому применению β-АБ в кардиологии четко обозначены, и их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. Метопролола сукцинат CR/XL – эталонный β-АБ для назначения широкому кругу кардиологических пациентов: в соответствии с инструкцией при АГ, стенокардии, ХСН, нарушениях сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, функциональных нарушениях сердечной деятельности, сопровождающихся тахикардией, а также для уменьшения частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковых экстрасистолах,

снижения смертности и частоты развития повторного инфаркта миокарда (ИМ), профилактики приступов мигрени.

β-АБ в контроле АГ

В текущих российских и европейских клинических рекомендациях по лечению АГ класс β-АБ входит в состав пяти основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендуемых к применению, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальциевых каналов и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [10, 11].

Применение β-АБ у пациентов с АГ приводит к снижению активности ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме крови в результате блокады β₁-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата, а также к уменьшению ЧСС, силы сердечных сокращений и уровня АД. Согласно современным рекомендациям предпочтительными ситуациями для назначения β-АБ являются стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, АГ у женщин детородного возраста, особенно планирующих беременность. Высказывается мнение о целесообразном назначении β-АБ в качестве 1–2-го шага терапии неконтролируемой АГ, особенно у молодых пациентов (моложе 60 лет) и/или пациентов с высокой ЧСС [12].

Активация симпатико-адреналовой системы (САС) – часто один из механизмов генеза АГ у молодых пациентов или у пациентов с высокой ЧСС [11]. Поскольку ЧСС в покое >80 уд/мин рассматривается как суррогатный маркер адренергической активации и фактор повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), устранение тахикардии – важный аспект в ведении пациентов с АГ. Согласно результатам исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction; n=9190) рост ЧСС на 10 уд/мин повышает смертность от ССО на 23% и от любых причин – на 27% [13].

Учитывая описанные выше особенности фармакокинетики метопролола CR/XL, назначение его пациентам с АГ обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект при однократном приеме и позволяет избежать избыточного снижения АД, а также его резких колебаний (повышенной вариабельности). Как известно, эти факторы – основная причина высокого риска развития ишемии головного мозга, особенно у пожилых людей.

Выбор дозы метопролола сукцината зависит от степени повышения АД: начальная доза может составлять 50 мг 1 раз в сутки. Именно назначение такой низкой дозы метопролола CR/XL пациентам с АГ 1–2-й степени в рамках РКИ приводило к снижению уровня АД в положении лежа: систолического – на 8,4 мм рт. ст.

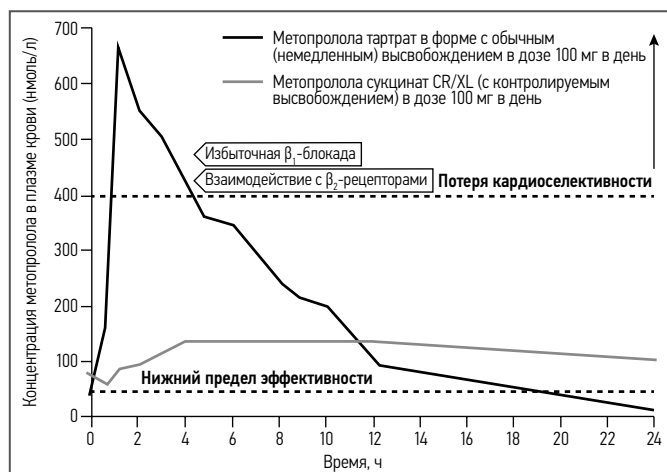


Рис. 1. Концентрация метопролола в плазме крови в течение 24 ч после однократного приема ЛС в дозе 100 мг в форме с обычным (немедленным) высвобождением и в форме CR/XL (адаптировано [4]).

Fig. 1. The concentration of metoprolol in blood plasma within 24 hours after a single dose of the drug at a dose of 100 mg in the form of conventional (immediate) release and in the form CR/XL (adapted [4]).

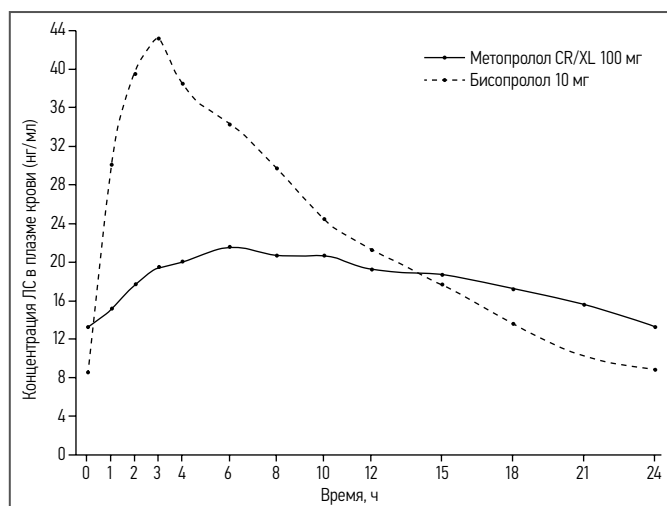


Рис. 2. Концентрация ЛС в плазме крови в течение 24 ч метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг и бисопролола в дозе 10 мг после однократного приема (адаптировано [8]).

Fig. 2. Plasma drug concentrations over 24 hours of metoprolol succinate CR/XL at a dose of 100 mg and bisoprolol at a dose of 10 mg after a single dose (adapted [8]).

($p < 0,01$), диастолического – на 4,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а в положении стоя на 9,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и на 5,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно [14]. Таким образом, даже низкая доза (1/4 часть от максимально разрешенной дозы) метопролола CR/XL является достаточно эффективной. Известно, что гипотензивный эффект – дозозависимый. Рекомендуемая терапевтическая доза метопролола CR/XL при АГ обычно составляет 100–200 мг/сут.

β-АБ в лечении стенокардии

Целью лечения пациента со стабильной стенокардией является уменьшение симптомов и ишемии миокарда, индуцированной ФН, предупреждение развития ССО и улучшение прогноза. Антиангинальную/антиишемическую лекарственную терапию следует адаптировать для конкретного пациента с учетом его характеристик и предпочтений [15]. Согласно международным и

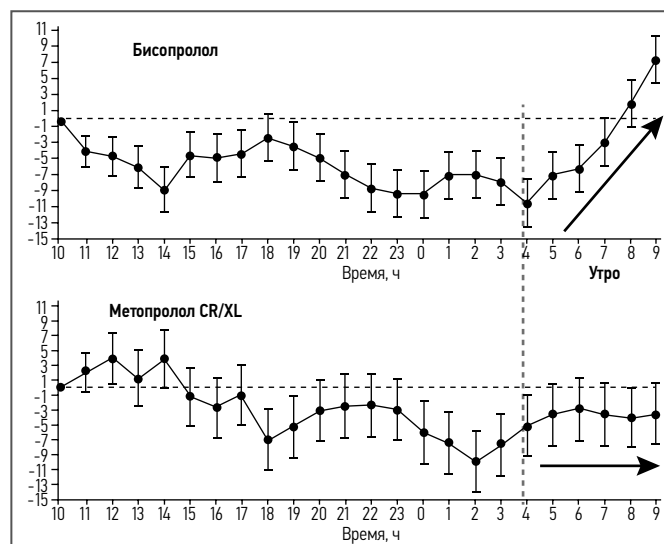


Рис. 3. Динамика (Δ , $\pm 95\%$ ДИ, мм рт. ст.) систолического АД в течение 24 ч (по данным суточного мониторинга АД) после однократного приема метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг и бисопролола в дозе 10 мг (адаптировано [8]).

Fig. 3. Dynamics (Δ , $\pm 95\%$ CI, mmHg) of systolic blood pressure within 24 hours (according to 24-hour blood pressure monitoring) after a single dose of metoprolol succinate CR/XL at a dose of 100 mg and bisoprolol at a dose of 10 mg (adapted [8]).

российским рекомендациям назначение β-АБ – это первый шаг стандартной терапии пациентов со стабильной стенокардией (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [15, 16]. Ведущие позиции при лечении стенокардии принадлежат высокоселективным β-АБ с длительным периодом действия.

В основе антиишемического действия β-АБ лежит их способность снижать потребление миокардом O_2 за счет падения системного АД и ЧСС в покое и при ФН, меньшего усиления сократительной способности миокарда. При этом на фоне увеличения продолжительности перфузии миокарда в диастолу (из-за снижения ЧСС) улучшается доставка O_2 к миокарду, что позволяет пациенту переносить большую ФН. Кроме того, позитивные эффекты β-АБ при лечении стенокардии связаны с их антитромботическим влиянием, антиаритмической и противофибрилляторной активностью. Устранение симптомов стенокардии и повышение переносимости ФН существенно улучшают качество жизни пациента с ИБС. Длительный прием β-АБ не вызывает развитие толерантности, напротив, содействует кумуляции эффекта, а значит, их клиническая эффективность с течением времени усиливается.

При стабильной стенокардии I–II функционального класса (ФК) и ЧСС > 60 уд/мин рекомендуется назначить монотерапию β-АБ (класс рекомендаций I, уровень доказательств A), при стабильной стенокардии III–IV ФК можно сразу рассмотреть назначение комбинации β-АБ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда с целью достижения I ФК (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [16].

Титровать дозу β-АБ необходимо до полного устранения приступов стенокардии или достижения максимально допустимой дозы, принимая во внимание важность 24-часовой защиты миокарда от ишемии. Снижение ЧСС до значений 55–60 уд/мин позволяет добиваться отчетливой блокады β_1 -адренорецепторов, что сопряжено с наибольшим снижением потребности миокарда в O_2 и приростом коронарного кровотока [16]. У отдельных пациентов, например с тяжелой стенокардией на фоне приема β-АБ, можно рассмотреть (с осторожностью) снижение ЧСС до 50 уд/мин, но при

условии отсутствия у пациента неприятных ощущений и атриовентрикулярной блокады.

Доказано, что высокая ЧСС у пациентов с ИБС – независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также предиктор нефатальных ССО [17, 18]. При ЧСС > 80 уд/мин увеличивается и вероятность разрыва атероматозной бляшки [19].

Эффективность назначенного антиангинального/антиишемического лечения целесообразно оценивать как в ближайшие сроки (через 3–5 дней) от начала терапии, так и через 2–4 нед (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [16]. Это позволяет скорректировать дозу β-АБ. Пациентам целесообразно рекомендовать ведение дневников самочувствия; в ряде случаев для оценки изменения переносимости ФН лучше провести тест с ФН.

В реальной клинической практике снижение ЧСС до целевого значения часто не рассматривается как цель терапии пациента со стенокардией. По данным Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА ($n=2768$, из которых 78,5% принимали β-АБ), среди пациентов со стенокардией II–III ФК ЧСС < 70 уд/мин выявлялась у 54,7%, а ЧСС ≤ 60 уд/мин – только у 11,5%. Выполненный в исследовании анализ показал назначение неадекватных доз β-АБ в реальной практике у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии (табл. 2) [20], тогда как правильно подобранная длительная монотерапия β-АБ не уступает комбинированной терапии.

Ранее выполненные исследования с метопролола сукцинатом CR/XL у пациентов со стенокардией продемонстрировали его способность обеспечивать стабильный и продолжительный антиангинальный эффект, а также адекватный контроль ЧСС. В РКИ К. Egstrup и соавт. (1988 г.) 104 пациента со стабильной стенокардией принимали метопролола сукцинат в дозе 200 мг или обычный метопролол в дозе 100 мг 2 раза в день [21]. На терапии метопрололом CR/XL в большей степени увеличилось время выполнения ФН до появления болевого приступа (до 5,3 мин против 5,1 мин на обычном метопрололе, $p < 0,05$) и до развития ишемии на электрокардиограмме (6,1 мин против 5,5 мин соответственно, $p < 0,05$). В исследовании А. Sandberg и соавт. (1988 г.) метопролола сукцинат CR/XL в дозе 100 мг демонстрировал более выраженный эффект в контроле ЧСС при ФН через 12 ч приема в сравнении с метопрололом в традиционной форме в дозе 50 мг 2 раза в день [4].

А.Т. Тепляков и соавт. (2006 г.) оценивали антиишемическую эффективность 8-недельного курса приема метопролола сукцината CR/XL (в дозе 12,5–100 мг) пациентами ($n=41$) со стенокардией напряжения II–III ФК [22]. Отмечались снижение частоты приступов стенокардии (на 68,8%, $p < 0,05$), сокращение суточной потребности в нитроглицерине (на 69,2%, $p < 0,05$), повышение мощности (на 19%, $p < 0,05$) и продолжительности (на 18%, $p < 0,05$) выполняемой ФН. У большинства пациентов антиангинальный эффект достигался при приеме метопролола CR/XL в дозе 25 мг/сут ($n=15$) или 50 мг/сут ($n=14$). Существенно улучшились показатели качества жизни пациентов (они возросли на 44,5%, $p < 0,05$, по Миннесотскому опроснику).

В исследовании С.Н. Толпыгиной и соавт. (2008 г.) определен дозозависимый антиангинальный эффект метопролола CR/XL: увеличение дозы препарата с 50–100 мг до 200 мг/сут сопровождалось снижением количества приступов стенокардии (на 34,5%) и улучшением контроля ЧСС (число пациентов с ЧСС 50–60 уд/мин возросло с 32 до 86,4%), что улучшало их показатели качества жизни, по данным Сизтлского опросника [23]. Исследование позволило сделать вывод, что суточная доза метопролола CR/XL 200 мг обеспечивает более эффективный контроль ЧСС у пациентов со стенокардией, чем низкая (50 мг) и умеренная (100 мг) дозы препарата при хорошей переносимости лечения.

Таблица 2. Средние дозы β-АБ, назначаемые пациентам со стабильной стенокардией в исследовании ПЕРСПЕКТИВА ($n=2768$) [20]

Table 2. Mean doses of beta-blockers administered to patients with stable angina in the PERSPECTIVA study ($n=2768$) [20]

β-АБ	Средняя назначаемая доза, мг/сут	% от максимально рекомендуемой	Максимальные дозы, разрешенные к применению, мг
Метопролол	63,3	32	200
Атенолол	54,5	55	100
Бисопролол	5,96	29	20
Небиволол	4,9	29,3	10

β-АБ в профилактике осложнений после ИМ

При отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST) рекомендуется прием внутрь β-АБ для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B) [24]. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМnST β-АБ могут назначаться в первые 24 ч от начала болезни. В ранние сроки ИМnST важнейшее значение имеет выбор приемлемой дозы препарата. Эта доза соотносится с ЧСС и не должна быть ниже 44–46 уд/мин в покое в ночные часы. У пациентов с заметным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз β-АБ. Через 24–48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, при контролируемой АГ, при отсутствии симптомов тяжелой сердечной недостаточности (СН) и атриовентрикулярной блокады можно начать титрование (но аккуратно!) дозы β-АБ для приема внутрь.

При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях, особенно в первые часы-сутки ИМ, показано внутривенное применение β-АБ [24].

Прием внутрь β-АБ без внутривенной симпатомиметической активности рекомендуется пациентам с ИМnST при наличии СН или сниженной ФВ ЛЖ (<40%) с целью уменьшения риска смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [24]. Доказано, что лучший кардиопротективный эффект обеспечивают β-АБ без внутривенной симпатомиметической активности (снижение риска смерти на 28%) и липофильные β-АБ (снижение риска смерти на 30%) [25]. Изученными у пациентов с ИМ считаются селективный метопролол и неселективный карведилол [24].

Цель раннего назначения β-АБ при ИМ – это купирование болевого синдрома, ограничение зоны ИМ и предупреждение развития тяжелых аритмий. Это связано с такими эффектами β-АБ, как подавление гиперактивности САС и электрической нестабильности миокарда, уменьшение ЧСС, уровня АД, напряжения стенки ЛЖ и, соответственно, снижение потребности миокарда в O_2 . Хорошо известно, что хронический стресс и острые стрессовые ситуации имеют прямое отношение к формированию АГ и манифестированной ИБС, а также являются одной из причин нестабильности их течения. Снижая реактивность САС и предохраняя сердце от дополнительного выброса катехоламинов, β-АБ защищают пациента от стресса (повреждающего действия катехоламинов) и его негативных последствий. Эта уникальная кардиопротективная способность β-АБ делает их незаменимыми в лечении ИМ, стенокардии и профилактике ССО.

Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST при сохраняющейся ишемии миокарда и отсут-

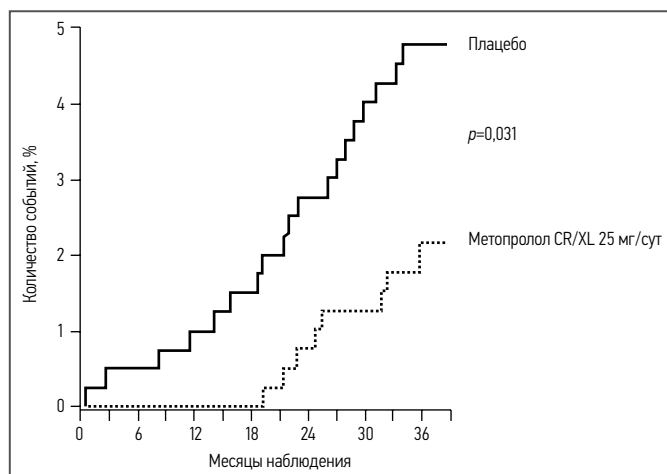


Рис. 4. BCAPS: влияние терапии метопрололом CR/XL в течение 36 мес на комбинированную конечную точку – сердечно-сосудистые события (ИМ и инсульт) и все случаи смерти (кривые Каплана–Мейера); адаптировано [35].

Fig. 4. BCAPS: effect of metoprolol CR/XL therapy for 36 months on the combined endpoint of cardiovascular events (myocardial infarction and stroke) and all deaths (Kaplan–Meier curves); adapted [35].

ствии противопоказаний также рекомендуется раннее использование β -АБ для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений (класс рекомендаций I, уровень доказательств В) [26]. Дополнительные основания для раннего начала применения β -АБ при ОКС без подъема сегмента ST – это наличие АГ, тахикардии и тахикардии.

Крупные наблюдательные исследования доказали положительную связь между использованием β -АБ и улучшением исходов при ОКС [27, 28]. Лечение β -АБ позволяет снизить ежегодную смертность у 100 пациентов после перенесенного ИМ на 1,2 смерти, т.е., чтобы избежать 1 смерти, около 84 пациентов должны принимать β -АБ в течение 1 года [25]. Аналогично частота повторных ИМ в течение года снижается на 0,9 на 100 леченых пациентов, т.е. необходимо лечить 107 пациентов в течение 1 года, для того чтобы предотвратить развитие 1 повторного нефатального ИМ.

Анализ данных использования β -АБ в рамках регистра CLARIFY (Prospective observational longitudinal registry of patients with stable coronary artery disease; 45 стран, 22 006 пациентов со стабильной стенокардией, наблюдение 5 лет) показал, что у пациентов, перенесших ИМ ≤ 1 года до включения в регистр и принимавших β -АБ (против тех, кто их не получал), 5-летний риск смерти от всех причин был достоверно ниже на 32% (95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,91; $p=0,01$), риск кардиоваскулярной смертности – на 48% (95% ДИ 0,37–0,73; $p=0,0001$) и риск сердечно-сосудистой смертности/нефатального ИМ – на 31% (95% ДИ 0,52–0,93; $p=0,01$) [29]. Показано, что метопролола сукцинат CR/XL достоверно снижал 5-летний риск смерти у пациентов после перенесенного ИМ на 34% (95% ДИ 0,53–0,83; $p<0,0001$) [30].

Благоприятные клинические эффекты β -АБ для вторичной профилактики после ИМ связаны с повышением выживаемости пациентов, профилактикой развития повторных ИМ, улучшением ФК и замедлением прогрессирования СН, предупреждением/лечением поздних желудочковых аритмий и первичной профилактикой внезапной сердечной смерти (ВСС) [25]. Согласно российским рекомендациям для профилактики желудочковых аритмий и ВСС назначение β -АБ внутрь (при отсутствии противопоказаний) рекомендовано всем пациентам с ОКС во время госпитализации и после выписки (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств В) [31].

β -АБ в лечении атеросклероза

В экспериментах на животных установлено, что β -АБ способны замедлять прогресс атеросклероза, вызванного пищей или стрессом [32–34]. Доказательства наличия у липофильных β -АБ и, в частности, у метопролола сукцината CR/XL антиатеросклеротического действия на человека получены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

В рамках исследования BCAPS (Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study) у пациентов ($n=793$; от 49 до 70 лет) с бессимптомной атеромой в сонной артерии изучали влияние низких доз метопролола сукцината CR/XL (25 мг/сут) и флувастатина (40 мг/сут) на толщину комплекса интима-медия (ТИМ) сонной артерии в течение 36 мес [35]. По данным ультразвукового исследования в области бифуркации сонной артерии произошло замедление увеличения ТИМ на фоне приема метопролола сукцината CR/XL: через 18 мес на $-0,058$ мм/год (95% ДИ от $-0,094$ до $-0,023$; $p=0,004$) и через 36 мес на $-0,023$ мм/год (95% ДИ от $-0,044$ до $-0,003$; $p=0,014$).

В группе пациентов ($n=270$) с исходной гиперхолестеринемией (уровнем общего холестерина – ХС $\geq 6,5$ ммоль/л) через 36 мес также наблюдался достоверный регресс ТИМ в области бифуркации ($-0,053$ мм/год; 95% ДИ от $-0,087$ до $-0,019$; $p=0,001$). Темпы прироста средней ТИМ в общей сонной артерии за 36 мес снизились и на фоне приема флувастатина (на $-0,009$ мм/год; 95% ДИ от $-0,015$ до $-0,003$; $p=0,002$).

Один из важных клинических результатов исследования BCAPS – это регистрация достоверно более низкой частоты развития комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистых событий (ИМ и инсульта) и всех случаев смерти на фоне приема низкой дозы метопролола CR/XL (рис. 4).

Во втором РКИ – ELVA (Effect of Long-term treatment of metoprolol on surrogate Variables for Atherosclerosis disease) – сравнивалось влияние метопролола CR/XL в дозе 100 мг/сут с плацебо на изменение ТИМ сонных артерий в течение 36 мес лечения у пациентов с начальными признаками атеросклероза сонных артерий и гиперхолестеринемией (уровнем ХС липопротеидов низкой плотности $>5,0$ ммоль/л) на фоне приема статинов [36]. Через год на терапии метопрололом CR/XL обнаружено уменьшение ТИМ сонных артерий относительно плацебо ($-0,08$ мм против $-0,01$ мм соответственно, $p=0,004$) с сохранением благоприятного эффекта и через 3 года наблюдения ($-0,06$ мм против $0,03$ мм соответственно, $p=0,011$).

Антиатеросклеротический эффект кардиоселективного и липофильного метопролола CR/XL обусловлен комплексом взаимодействия гемодинамических и биохимических процессов, приводящих к следующим эффектам:

- угнетению активности симпатической нервной системы и, в частности, β -блокаде на уровне ее центральных отделов, что вызывает снижение активности симпатических нервов на периферии;
- блокаде β_1 -рецепторов сердца, сопровождающейся уменьшением ЧСС, АД и сократимости;
- улучшению функции эндотелия, уменьшению проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов низкой плотности и степени их связывания с протеогликаном в сосудистой стенке;
- уменьшению потока кальция в бляшку; снижению эстерификации и накопления ХС в пенистых клетках за счет ингибирования ацетил-коэнзим А холестерин-ацилтрансферазы;
- повышению содержания простаглицлина I₂ и снижению активности тромбоцитов [9].

Таблица 3. MERIT-HF: клинические события на низкой и высокой дозах метопролола CR/XL у пациентов ХСН II/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<40%); адаптировано [41]

Table 3. MERIT-HF: clinical events at low and high doses of metoprolol CR/XL in patients with chronic heart failure (CHF) II/IV functional class (FC) according to NYHA (left ventricular ejection fraction – LV EF<40%); adapted [41]

Клинические события	Метопролол CR/XL ≤100 мг/сут (n=604) Снижение риска (95% ДИ)	p vs плацебо (n=1845)	Метопролол CR/XL >100 мг/сут (n=1202) Снижение риска (95% ДИ)	p vs плацебо (n=1845)
Смерть от всех причин	38 (11–57)	0,010	38 (16–55)	0,0022
Сердечно-сосудистая смертность	46 (20–63)	0,0020	41 (19–57)	0,0013
ВСС	50 (16–70)	0,0087	41 (13–60)	0,0072
Смертность от ухудшения ХСН	53 (4–77)	0,038	47 (–5–73)	0,070
Госпитализация из-за утяжеления ХСН	40 (17–57)	0,0019	62 (49–72)	<0,0001
Сердечно-сосудистая смертность/нефатальный ИМ	44 (19–61)	0,0022	44 (24–59)	0,0002

β-АБ в лечении ХСН

Применение β-АБ при ХСН связано с блокадой негативных эффектов симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других нейрогуморальных систем. β-АБ дополнительно к иАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической ХСН и сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения риска госпитализации из-за СН и смерти (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*) [37]. У данной категории пациентов терапия β-АБ обычно начинается как можно раньше. Применение β-АБ приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине.

β-АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ, имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ, для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β-АБ уже назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуется продолжение терапии, а при необходимости – в уменьшенной дозе для улучшения прогноза (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A*). При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния.

В многоцентровое РКИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) включен 3991 пациент с ХСН II–IV ФК по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и ФВ ЛЖ<40% на фоне стандартной терапии (диуретиками, иАПФ и дигоксином) [38]. Пациенты рандомизировались для приема плацебо или метопролола сукцината CR/XL (начальная доза 12,5–25 мг/сут, увеличение дозы до 100 мг/сут в течение следующих 6 нед, далее до 200 мг/сут; средняя доза в исследовании – 159 мг/сут).

За период наблюдения, который составил в среднем 1 год (досрочное прекращение исследования), среди пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL, следующие показатели оказались достоверно ниже: смертность от всех причин – на 34% ($p=0,0062$), смертность от сердечно-сосудистых причин – на 38% ($p=0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p=0,0023$) и риск ВСС – на 41% ($p=0,0002$).

Также в группе метопролола CR/XL по сравнению с группой плацебо регистрировалось меньшее количество комбинированных конечных точек (при этом учитывалось время до развития первого случая): всех случаев смерти или всех случаев госпитализации (снижение риска на 19%, $p<0,001$), всех случаев смерти или госпитализации из-за утяжеления ХСН (снижение риска на

31%, $p<0,001$), количества госпитализаций из-за утяжеления ХСН (снижение на 30%, $p<0,001$), числа дней, проведенных в стационаре в связи с утяжелением ХСН (снижение на 36%, $p<0,001$), всех случаев сердечно-сосудистой смертности или нефатального ИМ (снижение на 39%, $p<0,001$) [39].

Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста пациента, пола, наличия АГ или СД, значения ЧСС до начала и в конце лечения, степени снижения ЧСС в процессе лечения [39, 40].

J. Wikstrand и соавт. в исследовании MERIT-HF изучали влияние разных доз метопролола CR/XL на клинические исходы: на низкой дозе ≤100 мг/сут ($n=412$; в среднем 76 мг) и на высокой дозе >100 мг/сут ($n=1202$; в среднем 192 мг) [41]. Следует особо отметить, что данные дозы достигались в ходе титрации и являлись максимальными для каждого пациента в отдельности (это оценивалось по достигнутому ЧСС и снижению уровня АД). В группу низких доз (в отличие от группы высоких доз) включались в основном пациенты с тяжелым течением ХСН III–IV ФК по NYHA (67% против 53%), старше по возрасту (65,9 года против 62,5 года), исходно с более низкими уровнями АД (127/76 мм рт. ст. против 131/80 мм рт. ст.) и высокой частотой ИБС (70% против 62%) в качестве причины ХСН и ИМ в анамнезе (54% против 44%).

Через 3 мес средняя концентрация метопролола сукцината CR/XL в крови составила на низкой дозе 95 нмоль/л и на высокой дозе 247 нмоль/л; снижение ЧСС произошло на 13,7 уд/мин против 15,9 уд/мин соответственно (в среднем достигнута сопоставимая в группах ЧСС 67 уд/мин, что могло указывать на повышенную чувствительность к β-АБ в группе низкой дозы). Уменьшение ЧСС на мг метопролола CR/XL на 0,21 уд/мин/мг на низкой дозе и на 0,08 уд/мин/мг на высокой дозе ($p<0,0001$). Обе дозы препарата оказались эффективными в отношении снижения конечных точек (табл. 3). Результаты исследования подтверждают идею индивидуального титрования дозы до максимально переносимой пациентом и до адекватной ответной реакции ЧСС.

Несколько больший клинический эффект метопролола сукцината CR/XL отмечался у тяжелых пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ<25% (исходно среднее значение ФВ ЛЖ по группе составило 19%) [42]. Лечение метопрололом CR/XL ($n=399$) таких пациентов в сравнении с подобной подгруппой плацебо ($n=396$) способствовало снижению риска смерти от всех причин на 39% ($p=0,0086$), риска смертности от сердечно-сосудистых причин на 44% ($p=0,0028$), риска смертности от прогрессирующей ХСН на 55% ($p=0,015$), риска ВСС на 45% ($p=0,024$), сердечно-сосудистой

Таблица 4. MERIT-HF: клинические события в подгруппах постинфарктных пациентов с ХСН II/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<40%) и ХСН III/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<25%); адаптировано [43]

Table 4. MERIT-HF: clinical events in subgroups of post-infarction patients with CHF II/IV FC according to NYHA (LV EF<40%) and in subgroups of post-infarction patients with CHF III/IV FC according to NYHA (LV EF<25%); adapted [43]

Клинические события	Все постинфарктные пациенты с ХСН II/IV ФК (ФВ ЛЖ<40%)				Постинфарктные пациенты с тяжелой ХСН (III/IV ФК и ФВ ЛЖ<25%)			
	Плацебо (n=976)	Метопролол CR/XL (n=950)	Снижение риска (95% ДИ)	p	Плацебо (n=195)	Метопролол CR/XL (n=189)	Снижение риска (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин	122	74	40 (20–55)	0,0004	44	24	47 (13–68)	0,011
Сердечно-сосудистая смертность	115	64	45 (25–60)	0,0001	43	21	52 (20–72)	0,004
ВСС	75	38	50 (26–66)	0,0004	24	11	55 (8–78)	0,024
Смертность от ухудшения ХСН	33	17	49 (9–72)	0,021	17	7	60 (4–83)	0,034
Комбинированная конечная точка								
Все случаи смерти/все случаи госпитализации	400	350	14 (0–25)	0,0003	105	82	23 (–2–43)	0,07
Все случаи смерти/госпитализация из-за ССО	326	258	22 (9–34)	0,0022	93	60	41 (19–57)	0,0012
Все случаи смерти/госпитализация из-за ухудшения ХСН	220	161	31 (16–44)	<0,0001	77	44	47 (23–63)	0,0008
Сердечно-сосудистая смертность/нефатальный ИМ	132	74	45 (26–58)	<0,0001	46	22	53 (22–72)	0,003

смертности/нефатального ИМ на 46% ($p=0,0014$) и количества госпитализаций из-за утяжеления ХСН на 45% ($p<0,0001$).

Метопролол CR/XL хорошо переносился такими тяжелыми пациентами: отказ от терапии по всем причинам на препарате ниже на 31% ($p=0,027$) при сравнении с подгруппой плацебо. Доказано, что при аккуратном и постепенном повышении дозы метопролола сукцинат замедленного высвобождения безопасен для большинства пациентов как с умеренной, так и с тяжелой ХСН.

В рамках исследования MERIT-HF выделена подгруппа пациентов с ИМ в анамнезе ($n=1926$, из них 856 пациентов подверглись чрескожному коронарному вмешательству или коронарному шунтированию, 384 пациента имели ХСН III/IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ<25%) [43]. В группу плацебо вошли 976 пациентов и 950 пациентов – в группу метопролола CR/XL. В табл. 4 представлено положительное влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные клинические точки. Кроме того, прием метопролола CR/XL постинфарктными пациентами с ХСН II/IV ФК привел к сокращению числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий на 17% ($p=0,037$) и по причине утяжеления ХСН на 32% ($p<0,006$), а у постинфарктных пациентов с тяжелой ХСН III/IV ФК – на 39% ($p=0,014$) и на 52,8% ($p=0,009$) соответственно.

Согласно результатам исследования MERIT-HF метопролола сукцинат контролируемого высвобождения способен предотвращать примерно 7 смертей и 15 госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на каждые 100 пациентов в течение 2 лет [44].

В исследовании MERIT-HF у 741 пациента с ХСН II–IV ФК по NYHA оценивалось качество жизни врачами и самими пациента-

ми с использованием специального опросника (McMaster Overall Treatment Evaluation score). Показатели качества жизни достоверно улучшились в группе метопролола CR/XL по сравнению с группой плацебо ($p=0,009$) [39].

В исследовании Q. Zhang и соавт. (2019 г.) изучали влияние разных доз метопролола CR/XL на показатели эхокардиографии, качество жизни и психологический статус пациентов с ХСН III/IV ФК по NYHA [45]. Пациенты разделялись на две группы в зависимости от получаемой дозы препарата: низкая доза препарата – в среднем 47,5 мг ($n=37$; средняя ФВ ЛЖ $39,35\pm 5,93\%$) и высокая доза препарата – 118,75 мг ($n=74$; средняя ФВ ЛЖ). Через 12 мес в группе с низкой дозой метопролола ЧСС в покое уменьшилась на 23,1% ($p<0,0001$) и в группе с высокой дозой лекарства – на 20,4% ($p<0,0001$), при этом различия между группами отсутствовали; ФВ ЛЖ увеличилась на 23,5% ($p<0,0001$) и на 25,8% ($p<0,0001$) соответственно; расстояние пройденной дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой выросло на 58,49 м ($p<0,0001$) и на 48,78 м ($p<0,0001$) соответственно. Показатели качества жизни, оцениваемые по опроснику SF-8 (8-item short-form questionnaire), на малой дозе метопролола улучшились на 18,2% ($p<0,0001$) и на высокой дозе – на 19% ($p<0,0001$); тревожность пациентов по опроснику HADS достоверно ($p<0,0001$) снизилась в обеих группах на 14,9 и на 13,1% соответственно. В представленном исследовании низкая доза метопролола CR/XL у пациентов с ХСН оказалась такой же эффективной, как и высокая доза данного препарата.

По данным метаанализа K. Prins и соавт. (2015 г.) с включением 5 наблюдательных исследований и 1 РКИ (2704 пациента,

продолжающих прием β -АБ, и 439 пациентов, прекративших прием β -АБ), отказ от приема β -АБ в 3,72 раза повышал риск госпитальной смерти (95% ДИ 1,51–9,14; данные 2 исследований), в 1,61 раза – смертность в течение 6 мес после госпитализации (95% ДИ 1,04–2,49; данные 4 исследований) и в 1,59 раза – риск повторной госпитализации и смертности в течение 6 мес (95% ДИ 1,03–2,45; данные 4 исследований) [46].

Практические аспекты применения β -АБ у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Перед началом терапии β -АБ пациент должен находиться на терапии иАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и мочегонными препаратами [37]. Дозы иАПФ не должны быть максимальными, что облегчит последующую титрацию β -АБ. Начинать терапию необходимо с низких доз β -АБ, титровать медленно, удваивать дозу не чаще чем 1 раз в 2 нед и всегда стремиться к достижению целевой дозы. Если это невозможно, то целесообразно достигать максимально переносимой дозы. Назначение очень низких доз β -АБ всегда лучше, чем отсутствие такой терапии. При этом важно регулярно контролировать ЧСС, АД и клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости, массу тела).

Например, для метопролола сукцината CR/XL рекомендуемая начальная доза при стабильной ХСН II ФК по NYHA – 25 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед, далее она увеличивается до 50 мг 1 раз в сутки и потом удваивается каждые 2 нед до целевой дозы 200 мг 1 раз в сутки. При стабильной ХСН III–IV ФК по NYHA рекомендуемая начальная доза – 12,5 мг 1 раз в сутки, после 1–2 нед она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки, затем до 50 мг 1 раз в сутки и далее до достижения целевой дозы – 200 мг 1 раз в сутки.

Меры предосторожности на терапии β -АБ. При нарастании признаков застоя жидкости необходимо увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу β -АБ (при неэффективности увеличения дозы диуретика) [37]. При наличии выраженной слабости дозу β -АБ следует уменьшить вдвое; при нарастании симптомов ХСН после начала терапии β -АБ дозу сократить вдвое или прекратить прием (только в случае крайней необходимости). При достижении ЧСС <50 уд/мин и ухудшении симптомов ХСН рекомендовано сократить дозу β -АБ вдвое, а при наличии выраженного ухудшения лучше полностью отменить препарат (требуется редко). В то же время отменять внезапно β -АБ без крайней необходимости не следует из-за риска развития синдрома «рикошета», возможного усиления ишемии/развития ИМ, аритмии.

β -АБ в лечении нарушений ритма сердца

β -АБ часто назначаются для лечения и профилактики нарушений ритма сердца разного характера. β -АБ не обладают непредсказуемым проаритмогенным эффектом. Этот класс препаратов рекомендуется для лечения и профилактики наджелудочковых тахикардий: симптомной синусовой тахикардии; фокусной предсердной тахикардии; рецидивирующей симптомной полифокусной предсердной тахикардии; эпизодов трепетания предсердий и симптомной рецидивирующей атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, если катетерная абляция нежелательна или неосуществима; не-риентри узловой тахикардии при отсутствии структурных изменений сердца или ИБС [47].

β -АБ не рекомендуется назначать пациентам с синдромом WPW, так как они способны улучшать проведение по дополнительным проводящим путям, что может спровоцировать резкий рост ЧСС и артериальную гипотонию, и даже ВСС.

Применение β -АБ рекомендуется для контроля частоты желудочкового ритма при сохраняющейся ФП (класс рекомендаций I,

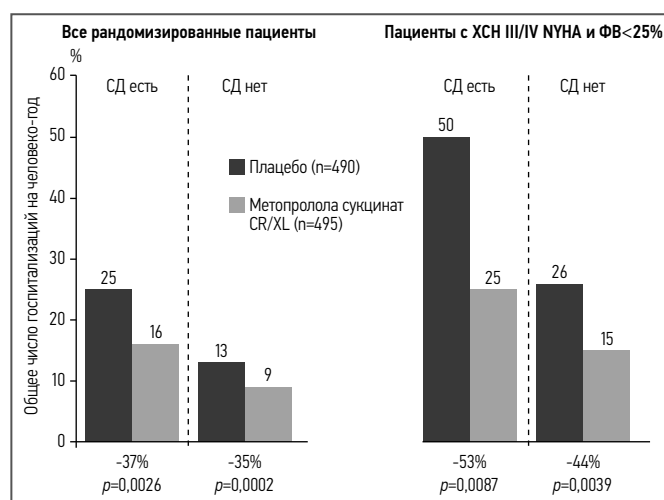


Рис. 5. Исследование MERIT-HF: частота госпитализаций в группах метопролола сукцината CR/XL и плацебо у больных СД и при его отсутствии (адаптировано [55]).

Fig. 5. MERIT-HF study: hospitalization rates in the metoprolol succinate CR/XL and placebo groups in patients with and without diabetes mellitus (adapted from [55]).

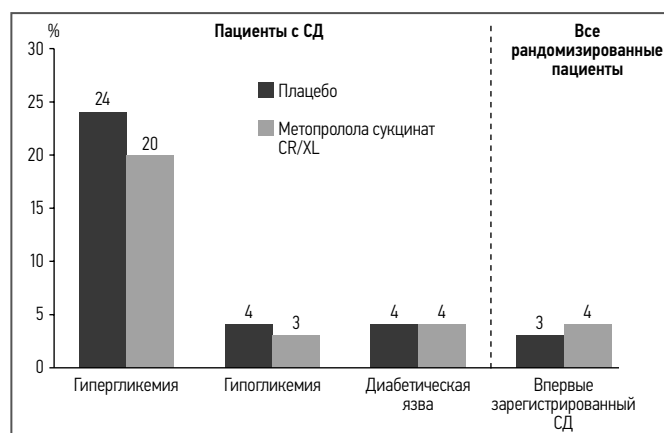


Рис. 6. Исследование MERIT-HF: частота развития побочных эффектов, связанных с углеводным обменом, у больных СД и частота новых случаев СД (адаптировано [38]).

Fig. 6. The MERIT-HF study: the incidence of carbohydrate metabolism-related side effects in patients with diabetes mellitus and the incidence of new cases of diabetes mellitus (adapted from [38]).

уровень доказательств А) [48, 49]. β -АБ рассматриваются как препараты первого выбора для контроля ЧСС при ФП у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, с незначительно сниженной ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$), и сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$; класс рекомендаций I, уровень доказательств В) [48, 49]. β -АБ, эффективно снижая ЧСС, препятствуют прогрессированию ХСН при тахиформе ФП. Среди комбинаций препаратов, отличающихся наибольшей эффективностью и безопасностью, для контроля частоты ритма желудочков на фоне ФП предпочтение имеет сочетание β -АБ с дигоксином. С назначения β -АБ рекомендуется начинать профилактику рецидивов ФП у пациентов без структурных заболеваний сердца (класс рекомендаций I, уровень доказательств В) [48, 49]. С целью снижения частоты развития послеоперационной ФП можно рассмотреть назначение β -АБ (при отсутствии противопоказаний) в предоперационном периоде коронарного шунтирования (класс рекомендаций I, уровень доказательств В) [50].

β -АБ необходимо рассматривать в качестве основы антиаритмической терапии желудочковых аритмий. Этот класс препаратов успешно применяют у пациентов без структурной патологии серд-

ца/дисфункции ЛЖ для лечения желудочковой эктопической активности (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B*) [31]. β -АБ рекомендуются для лечения пациентов со структурным поражением миокарда/дисфункцией ЛЖ (при отсутствии противопоказаний) при повышенном риске ВСС и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*); для лечения желудочковой экстрасистолии (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*); с целью профилактики желудочковых аритмий (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*). Лечение β -АБ рекомендовано при повторных эпизодах полиморфной желудочковой тахикардии (*класс рекомендаций I, уровень доказательств B*) и в качестве препаратов выбора при желудочковой тахикардии, провоцируемой ФН.

Эффективность метопролола сукцината CR/XL как антиаритмического препарата для профилактики ФП наглядно продемонстрирована в РКИ ($n=394$) исследователями V. Kühlkamp и соавт. (2000 г.) [51]. За 6 мес рецидивы ФП и трепетания предсердий наблюдались у 118 (59,9%) пациентов в группе плацебо и у 96 (48,7%) пациентов в группе метопролола сукцината CR/XL ($p=0,005$).

В другом РКИ оценивалась эффективность метопролола CR/XL в комбинации с повторными кардиоверсиями (против плацебо) для поддержания синусового ритма у пациентов ($n=168$) с персистирующей формой ФП [52]. Лечение метопрололом (средняя доза 169 ± 47 мг/плацебо начиналось как минимум за 1 нед до планируемой электроимпульсной терапии, далее за пациентами наблюдали в течение 6 нед. При рецидиве ФП выполнялась повторная кардиоверсия. Синусовый ритм после кардиоверсии встречался чаще у пациентов из группы метопролола CR/XL как через 1 нед – у 46 (55%) пациентов против 34 (40%) пациентов из группы плацебо, $p=0,04$, так и через 6 мес – у 38 (46%) пациентов против 22 (26%) пациентов соответственно, $p<0,01$.

В рамках РКИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) определена способность метопролола CR/XL существенно уменьшать на 48% (95% ДИ 0,37–0,75, $p=0,0004$) риск появления новых случаев ФП у пациентов с ХСН [53].

Метаболические эффекты β -АБ

Отличительной особенностью селективных β -АБ, включая метопролола сукцинат, является их метаболическая нейтральность. Это дает основания активно их применять в лечении пациентов с СД и предиабетом. При назначении селективных β -АБ снижается вероятность маскировки симптомов гликемии в случае ее развития на фоне гликемических препаратов.

B. Falkner и H. Kushner у пациентов с СД 2-го типа и АГ изучили эффекты метопролола сукцината контролируемого высвобождения на чувствительность тканей к инсулину (проводился инсулиновый – зугликемический гиперинсулинемический – клэмп-тест). Одна группа пациентов принимала только стандартную гипотензивную терапию (иАПФ, диуретики), а другая группа дополнительно к этой терапии – метопролола сукцинат [54]. На фоне

12-недельного приема метопролола сукцината CR/XL (в средней дозе 76 мг/сут) не обнаруживалось достоверных изменений в чувствительности к инсулину, содержании гликированного гемоглобина, липидов и липопротеидов в плазме крови.

Анализ данных в исследовании MERIT-HF у пациентов с ХСН показал, что применение метопролола сукцината при СД обеспечивало эффективное снижение частоты госпитализаций (при сравнении с группой без СД); **рис. 5** [55]. При этом не отмечено роста частоты побочных эффектов, связанных с углеводным обменом, – их общее число составляло 32% в группе метопролола сукцината ($n=495$) и 27% в группе плацебо ($n=490$), а также развития новых случаев СД относительно группы плацебо (**рис. 6**) [38].

Итак, доказанная метаболическая нейтральность (по отношению к углеводному и липидному обмену) метопролола сукцината CR/XL расширяет возможности его применения для лечения АГ, нарушений ритма сердца, стенокардии, ХСН у пациентов с СД, предиабетом, метаболическим синдромом.

Заключение

Класс β -АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд β -АБ, особенно неселективных, обладает отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не может быть использован. Современные суперселективные β -АБ, к числу которых относится проверенный метопролола сукцинат CR/XL, исключительно воздействуют на β_1 -адренорецепторы. Это снижает риск развития побочных эффектов и расширяет врачебные возможности их применения в клинической практике, в том числе при метаболических нарушениях, хронической обструктивной болезни легких, периферическом атеросклерозе.

Метопролола сукцинат CR/XL в РКИ доказал свою высокую клиническую эффективность у пациентов с АГ, ИБС (при стенокардии и после перенесенного ИМ), атеросклерозом, ХСН и аритмиями, что делает этот препарат одним из наиболее востребованных в современной кардиологии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АстраЗенека». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca. During the preparation of the manuscript, the author maintained her independence of opinion.

Информация об авторе / Information about the author

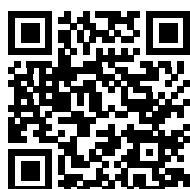
✉ **Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

✉ **Marina G. Bubnova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

Литература/References

- Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations: a review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs*. 1992;43:382-414. DOI:10.2165/00003495-199243030-00006
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Машенина О.А., и др. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека*. 2006;19:14-9 [Belousov YuB, Leonova MV, Mashenina OA, et al. Metoprolol succinate and tartrate: does salt affect on the effectiveness of the drug. *Farmateca*. 2006;19:14-9 (in Russian)].
- Prakash A, Markham A. Metoprolol. A Review of its Use in Chronic Heart Failure. *Drugs*. 2000;60(3):647-78. DOI:10.2165/00003495-200060030-00011
- Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl.):S9-14. DOI:10.1007/BF00578406
- Oosterhuis B, Jonkman JHG, Kerkhof FA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of a new controlled-release formulation of metoprolol with a traditional slow-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl.):S15-8. DOI:10.1007/BF00578407
- Blomqvist I, Westergren G, Sandberg A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release metoprolol: a comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33 (Suppl.):S19-24. DOI:10.1007/BF00578408
- Deroubaix X, Lins RL, Lens S, et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(2):61-70.
- Jansson SO, Malm AE, Lundström T. In Silico Comparison Between Metoprolol Succinate and Bisoprolol on 24-Hour Systolic Blood Pressures. *Drugs R D*. 2014;14:325-32. DOI:10.1007/s40268-014-0073-5
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Метопролол CR/XL: усовершенствованная форма эталонного β-блокатора. *Кардиология*. 2003;43(9):101-10 [Kobalava ZHD, Gudkov KM. Metoprolol Succinate (CR/XL): Advanced formulation of classical b-blocker. *Kardiologiya*. 2003;43(9):101-10 (in Russian)].
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Morales-Salinas A, Kones R. Concerning the degradation of b-blocker use in the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines. *Eur Heart J*. 2019;40:2091. DOI:10.1093/eurheartj/ehz125
- Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2271-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq2255
- Westergren G, Olofsson B, Parlevliet K. Effective once-daily treatment of hypertension with low-dose, controlled-release metoprolol. Pooled results from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Curr Ther Res*. 1994;55(2):142-8. DOI:10.1016/S0011-39X(05)80686-1
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
- Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health*. 2001;91:1258-63. DOI:10.2105/ajph.91.8.1258
- Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of Japanese general population. *Am Heart J*. 2004;147:1024-32. DOI:10.1016/j.ahj.2003.12.020
- Headland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104(13):1477-82. DOI:10.1161/hc3801.096325
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., и др. (от имени участников исследования). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):41-56 [Bubnova MD, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the Study Group). Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):41-56 (in Russian)].
- Egstrup K, Gundersen T, Harkönen R. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *J Clin Pharmacol*. 1988;33:45-9. DOI:10.1007/BF00578412
- Тепляков А.Т., Дьякова М.Л., Кузнецова А.В., и др. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность применения β-адреноблокатора беталок зок у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. *Бюллетень СО РАМН*. 2006;119(1):8-12 [Teplakov AT, Dyakova ML, Kuznetsova AV, et al. Anti-ischemic and hemodynamic effects, application safety beta-bloker betaloc zok in patients with postinfarction heart dysfunction. *Biulleten' SO RAMN*. 2006;119(1):8-12 (in Russian)].
- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;5:46-52 [Tolpygina SN, Martsevich SY. Efficacy and safety of metoprolol succinate in high doses in patients with stable course of ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2008;5:46-52 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446
- 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 [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.002
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
- Dondo TB, Hall M, West RM, et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2710-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.578
- Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1431-41. DOI:10.1016/j.jacc.2015.07.047
- Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. B-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:1399-407. DOI:10.1093/eurheartj/ehy811
- Herlitz J, Dellborg M, Karlsson BW, et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(2):127-35. DOI:10.1023/a:1007736226093

31. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600
32. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, et al. The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J*. 1987;8:928-44. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062370
33. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(Suppl. VI):VI23-32.
34. Östlund-Lindqvist AM, Lindqvist P, Brautigam J, et al. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arteriosclerosis*. 1988;8:40-5. DOI:10.1161/01.atv.8.1.40
35. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness Main Results From the b-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103:1721-6. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1721
36. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of Controlled Release/ Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia A 3-Year Randomized Study. *Stroke*. 2002;33:572-7. DOI:10.1161/hs0202.102332
37. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
38. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7. DOI:10.1016/S0140-6736(99)04440-2
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA*. 2000;283:1295-302. DOI:10.1001/jama.283.10.1295
40. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What Resting Heart Rate Should One Aim For When Treating Patients With Heart Failure With a Beta-Blocker? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:252-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.10.032
41. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:491-8. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01970-8
42. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:932-8. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01516-9
43. Jánosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2003;146:721-8. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00163-7
44. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, O'Brien LA, et al. Economic implications of extended-release metoprolol succinate for heart failure in the MERIT-HF trial: a US perspective of the MERIT-HF trial. *J Card Fail*. 2005;11(9):647-56. DOI:10.1016/j.cardfail.2005.06.43
45. Zhang Q, Shu Q, Wu L, et al. Dose-independent influence of metoprolol on cardiac and motor functions, QoL, and mental status in Chinese patients with CHF. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:23-31. DOI:10.2147/TCRM.S188123
46. 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(8):647-53. DOI:10.1016/j.jchf.2015.03.008
47. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В., и др. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484 [Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4
48. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
49. 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
50. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314
51. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of Metoprolol CR/XL to Maintain Sinus Rhythm After Conversion from Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):139-46. DOI:10.1016/S0735-1097(00)00693-8
52. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1351-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehl544
53. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(5):539-46. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.01.015
54. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. *J Clin Hypertens*. 2008;10:51-7. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.07458.x
55. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159-67. DOI:10.1016/j.ahj.2004.05.056



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022

Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, К.В. Воронкова¹, Т.В. Пинчук¹, Р.К. Валиев², Л.М. Шнахова³, А.М. Рахаев⁴, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда и социальной защиты России, Нальчик, Россия

Аннотация

Доказано, что у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеется повышенное содержание адреномедулина (ADM) в плазме крови. Уровень биомаркера коррелирует со степенью тяжести гемодинамической дисфункции, а также с нейрогуморальными показателями, которые активируются в зависимости от степени тяжести застойной недостаточности кровообращения. Кроме того, экспрессия гена *ADM* в сердце и почках увеличивается при экспериментальной и клинической СН. В небольшом числе исследований изучали влияние инфузии ADM на гемодинамические показатели. Эти исследования в целом показали, что инфузия гормона имеет благоприятные гемодинамические эффекты и способствует поддержанию/улучшению функции почек, однако большинство испытаний были непродолжительными. Имеющиеся результаты предполагают, что повышение содержания ADM уменьшает негативное влияние вазоконстрикции и задержки натрия. Лучшее понимание роли биологического маркера при застойной недостаточности кровообращения может привести к разработке лекарственных препаратов, воздействующих на рецепторы ADM.

Ключевые слова: адреномедуллин, биологический маркер, сердечная недостаточность

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Пинчук Т.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы. *CardioСоматика*. 2022;13(1):64–69. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201472

REVIEW

Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Kira V. Voronkova¹, Tatyana V. Pinchuk¹, Ramiz K. Valiev², Lidia M. Shnakhova³, Alik M. Rahaev⁴, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

Abstract

It has been proven that in patients with heart failure (HF), there is an increased level of adrenomedullin (ADM) in plasma. Biomarker indices correlate with the severity of hemodynamic dysfunction, as well as with neurohumoral indices, which are activated depending on the severity of congestive circulatory failure. In addition, the expression of the ADM gene in the heart and kidneys is increased in experimental and clinical HF. A small number of studies have examined the effect of ADM infusion. These studies have generally shown that hormone infusion has beneficial hemodynamic effects and promotes the maintenance/improvement of renal function, but most of the studies have been short-lived. The available results suggest that increasing ADM levels reduce the negative effects of vasoconstriction and sodium retention. A better understanding of the role of a biological marker in congestive circulatory failure may lead to the development of drugs that target ADM receptors.

Keywords: adrenomedullin, biological marker, heart failure

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Voronkova KV, Pinchuk TV, Valiev RK, Shnakhova LM, Rahaev AM, Nikitin IG. Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):64–69. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201472

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПКТ – прокальцитонин

ПОН – полиорганная недостаточность

СН – сердечная недостаточность

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ADM – адреномедуллин

Введение

В настоящее время смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется на высоком уровне и обуславливает значимые демографические потери [1]. Согласно данным исследования ЭПОХА риск общей летальности при сердечной недостаточности (СН) превышает риск общей летальности у людей без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни больных с I–II функциональным классом (ФК) и III–IV ФК ХСН (согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) составляет 7,8 и 4,8 года соответственно [2]. В европейском протоколе ESC-HF Pilot летальность больных ХСН I–II и III–IV ФК составила 4,8 и 13,5% в течение 12 мес соответственно [3]. По современным данным, выживаемость при СН зачастую хуже, чем при злокачественных новообразованиях [4]. Согласно результатам многих исследований выживаемость в течение 60 мес после постановки диагноза ХСН составляет порядка 25–50% [3].

Все это предопределяет весьма значимую необходимость совершенствования методов диагностики ХСН, в основе которых лежит уточнение патогенетических аспектов развития и прогрессирования болезни [5]. Доказано, что в сложные патогенетические звенья СН вовлекаются нейрогуморальные факторы, дисбаланс которых наблюдается уже на самых ранних стадиях заболевания. Многие из этих факторов рассматривают в качестве потенциальных биологических маркеров – лабораторных параметров, которые можно достаточно точно идентифицировать. Кроме того, они служат индикаторами биологических процессов в норме и при патологических состояниях, а также при мониторинге эффективности терапии [6].

ADM: структура и физиологические функции

В этом отношении большой интерес представляет использование пептидного гормона аденомедулина (ADM), впервые выделенного в 1993 г. К. Kitamura и соавт. из мозгового вещества надпочечников у пациентов с феохромоцитомой [7]. ADM представляет собой пептид, состоящий из 52 аминокислот, имеющий кольцевую структуру и содержащий С-концевой амид [8, 9].

Ген ADM расположен на хромосоме 11 и состоит из 4 экзонов [8]. Одной из ключевых детерминант биологической активности гормона является группа белков, модифицирующих активность рецептора (Receptor Activity-Modifying Proteins – RAMPs). Комбинация RAMP2 или 3 с рецептором, подобным рецептору кальцитонина (Calcitonin Receptor-Like Receptor – CRLR), обеспечивает специфичность рецептора к ADM, вследствие чего RAMP и CRLR являются ключевыми факторами экспрессии ADM [10].

Последующие исследования показали, что гормон синтезируется многими другими тканями и клетками, в особенности эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а также кардиомиоцитами, макрофагами, фибробластами, адипоцитами и эпителиоцитами слизистой оболочки надпочечников, сердца, легких и почек [11]. Вследствие своего малого размера (6 кДа) биомаркер свободно диффундирует между кровью и интерстицием [11]. Протеолитическая фрагментация прогормона (pro-ADM) приводит к образованию глицина, неактивного ADM, который впоследствии ферментативно превращается из ADM-глицина в биологически активный ADM-амид [12]. Период полувыведения гормона *in vivo* составляет примерно 22 мин [13]. Предполагается, что ADM в основном метаболизируется нейтральной эндопептидазой, также известной как неприлизин [11].

Наиболее изученными физиологическими функциями биомаркера являются его выраженные сосудорасширяющие и гипотензивные эффекты, связанные с повышением концентрации аденозинмонофосфата и образованием оксида азота [7, 11].

Помимо вазодилатации ADM, по-видимому, играет важную роль в ингибировании апоптоза кардиомиоцитов и клеток эндотелия [11]. Другими биологическими свойствами гормона являются диуретический и натрийуретический, положительный инотропный эффект, индукция ангиогенеза, ингибирование образования альдостерона, бактерицидное действие, иммуномодулирующий эффект и антиоксидантная активность [14].

Важно отметить, что эффекты ADM зависят от его локации. Биомаркер присутствует как в сосудах, так и в интерстиции. Известно, что внутрисосудистый ADM улучшает целостность сосудов и снижает их проницаемость за счет своего воздействия на эндотелиальные клетки. В то же время интерстициальный ADM вызывает дилатацию сосудов, воздействуя на их гладкомышечные клетки путем эндотелий-независимого механизма [11].

ADM – диагностический и прогностический маркер при ХСН

В крови здоровых людей отмечена низкая концентрация ADM. В 1995 г. впервые сообщили о повышении уровней биомаркера при СН [15]. Концентрация гормона в плазме здоровых людей составила 13 пг/мл, а у пациентов с ХСН отмечен его 3–4-кратный рост [15]. В последующем в работах многих ученых отражено повышение уровня гормона у больных с СН [11, 16, 17]. Кроме того, в нескольких исследованиях обнаружена сильная связь между более высокими показателями ADM и неблагоприятными клиническими событиями [11, 18, 19]. В большинстве этих работ оценивали стабильную часть пептида-предшественника ADM, средне-регионального pro-ADM (MR-pro-ADM) [20]. Однако недостатком этого анализа является то, что он измеряет стабильный фрагмент нефункционального пропептида ADM [20]. Недавно разработан новый иммуноанализ, специально предназначенный для измерения биологически активного ADM (био-ADM) [11].

Био-ADM в плазме крови измерили у 246 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на острую СН. Концентрации био-ADM в плазме крови оказались выше у больных, перенесших хотя бы одно неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (в среднем 80,5 пг/мл; интерквартильный размах – ИКР 53,7–151,5 пг/мл) по сравнению с группой пациентов без предшествующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (медиана 54,4 пг/мл; ИКР 43,4–78,4 пг/мл; $p < 0,01$) [21].

В 2017 г. Н. Tolppanen и соавт. оценивали концентрацию биомаркера у 178 пациентов с кардиогенным шоком. Ими получены следующие результаты: летальность в течение 90 дней была более чем в 2 раза выше у пациентов с высокими значениями био-ADM ($> 55,7$ пг/мл) по сравнению с больными с низкими уровнями био-ADM (49,1% против 22,6%, $p = 0,001$). Высокие концентрации био-ADM оказались связаны с уменьшением сердечного индекса, а также с увеличением центрального венозного давления и систолического давления в легочной артерии [22].

В 2019 г. в рамках протокола BIOSTAT-CHF обследовали 2179 больных с ХСН. Пациенты с высокими показателями био-ADM в плазме крови были старше, имели более высокий класс ХСН и более выраженные симптомы застойной недостаточности кровообращения (все значения $p < 0,001$). В многофакторном регрессионном анализе увеличение биомаркера оказалось связано с более высоким индексом массы тела, большей выраженностью отеков, ортопноэ, гепатомегалией и высоким давлением в яремных венах. Повышенные концентрации гормона также независимо связаны с высоким риском общей смертности и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией СН (отношение рисков – ОР 1,16, 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,27; $p = 0,002$) [23].

В исследовании PROTECT у 1236 больных с ХСН биомаркер измеряли в плазме крови на 7-й день госпитализации и при выписке. Медиана био-ADM составила 33,7 [21,5–61,5] пг/мл. Пациенты с повышенным уровнем гормона имели более длительную госпитализацию, более высокие концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и слабый ответ на диуретическую терапию ($p < 0,001$). Высокие значения био-ADM в сочетании с частым использованием петлевых диуретиков оказались независимо связаны со значимым риском 60-дневной повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (ОР 4,02, 95% ДИ 2,23–7,26; $p < 0,001$) [24].

В 2019 г. российскими учеными проведена работа по изучению уровня pro-ADM при ХСН ишемического генеза. Они обследовали 240 больных мужского пола с ХСН, из них 45,8% – пациенты с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; 1-я группа) и 54,2% – больные с СН с низкой ФВ ЛЖ (2-я группа). В исследуемых группах больных уровень маркера был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). В 1-й группе показатель гормона оказался статистически значимо ниже, чем во 2-й. Авторы показали наличие сильных связей концентрации MR-pro-ADM со степенью тяжести ХСН и стенокардии напряжения, а также с наличием постоянной формы фибрилляции предсердий [25].

В рамках программы INH (Interdisciplinary Network Heart Failure) обследовали 1022 пациента (средний возраст 68 ± 12 лет, 28% – женщины), госпитализированных по поводу острой СН. Дальнейшее наблюдение проводили на протяжении 18 мес. Высокий уровень MR-pro-ADM оказался связан с выраженным нарушением функции левого желудочка и наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. По сравнению с NT-proBNP MR-pro-ADM имел более высокую прогностическую значимость (индекс конкордантности 0,72 для общей смертности), улучшенные модели регрессии Кокса, включая NT-proBNP ($p < 0,001$), и оказался единственным биомаркером, прогнозирующим некардиальную смерть (ОР 1,8 против 1,0). Исследователи пришли к выводу, что MR-pro-ADM – важный прогностический маркер риска как сердечной, так и некардиальной смерти [26].

В 2019 г. сотрудниками ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» проведено исследование, целью которого стало изучение прогностической значимости MR-pro-ADM, прокальцитонина (ПКТ), копептина (CT-pro-AVP) и среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида (MR-pro-ANP) в периоперационном периоде у пациентов 1-го года жизни с диагностированными врожденными пороками сердца. В рамках исследования обследованы 60 детей в возрасте 99 сут (средний возраст), оперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. В динамике (до операции, а также на 1, 2, 3 и 6-е сутки после вмешательства) определяли концентрации MR-pro-ADM, ПКТ, CT-pro-AVP и MR-pro-ANP в крови. У 35% детей послеоперационный период осложнился развитием полиорганной (сердечной, дыхательной и почечной) недостаточности (ПОН). В дооперационном периоде в группе пациентов с развившейся впоследствии ПОН отмечали статистически значимо более высокие показатели MR-pro-ADM и MR-pro-ANP. В первые 24 ч и далее в течение остального периода наблюдения концентрации всех исследуемых биологических маркеров были статистически значимо выше у пациентов с ПОН. По данным ROC-анализа, до операции наибольшей прогностической ценностью в отношении развития ПОН обладал MR-pro-ADM (AUC 0,74), а в 1-е послеоперационные сутки – MR-pro-ADM и ПКТ (AUC 0,89 и AUC 0,84 соответственно) [27].

ADM как мишень для терапии

В нескольких доклинических и небольших клинических исследованиях [28–35] продемонстрировали эффекты введения ADM при СН: уменьшение размеров зоны некроза при инфаркте миокарда, апоптоза сердечных миоцитов, выраженности ремоделирования левого желудочка (у животных) и уровня альдостерона (у животных и людей); улучшение гемодинамических параметров (как у людей, так и у животных) и выживаемости (у животных). У 7 больных с острой СН изучены эффекты длительного внутривенного введения ADM. Инфузия ADM обусловила снижение среднего артериального давления, давления в легочной артерии, системного и легочного сосудистого сопротивления, а также привела к увеличению сердечного выброса [36].

N. Nagaya и соавт. изучали гемодинамические, почечные и гормональные ответы на внутривенное введение ADM. В группе здоровых людей ADM значительно снизил среднее артериальное давление (-16 мм рт. ст., $p < 0,05$) и увеличил частоту сердечных сокращений ($+12$ ударов в минуту, $p < 0,05$). В группе пациентов с ХСН ADM также снизил среднее артериальное давление (-8 мм рт. ст., $p < 0,05$) и увеличил частоту сердечных сокращений ($+5$ ударов в минуту, $p < 0,05$), но в гораздо меньшей степени ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми). Отмечено значимое увеличение сердечного индекса (1-я группа – $+49\%$, 2-я группа – $+39\%$, $p < 0,05$) и снижение давления заклинивания легочных капилляров (1-я группа – -4 мм рт. ст., 2-я группа – -2 мм рт. ст., $p < 0,05$). ADM значимо снижал среднее давление в легочной артерии только у больных ХСН (-4 мм рт. ст., $p < 0,05$). Введение гормона приводило к увеличению объема мочи (1-я группа – $+48\%$, 2-я группа – $+62\%$, $p < 0,05$) и экскреции натрия с мочой (1-я группа – $+42\%$, 2-я группа – $+75\%$, $p < 0,05$). В группе 1 отмечено статистически значимое снижение концентрации альдостерона во время (-28% , $p < 0,05$) и после (-36% , $p < 0,05$) введения ADM. Перечисленные параметры остались неизменными у 7 пациентов с ХСН и 6 здоровых добровольцев, получавших плацебо [37].

Таким образом, вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что ADM вызывает благоприятные гемодинамические, гормональные и миокардиальные изменения как в экспериментальных моделях на животных, так и у пациентов с ХСН. Эти эффекты, вероятно, связаны с сосудорасширяющими свойствами внутрисосудистого ADM, хотя могут быть опосредованы и другими механизмами.

Адрецизумаб для лечения сердечной недостаточности и сепсиса

Адрецизумаб – это гуманизированное моноклональное не-нейтрализующее антитело N-конца ADM. Период его полувыведения составляет 15 дней при однократном внутривенном введении [11]. Введение адрецизумаба приводит к дозозависимому увеличению ADM в крови. Рост уровня гормона наблюдается в течение нескольких минут и не обусловлен индукцией синтеза *de novo*, поскольку концентрации MR-pro-ADM не увеличиваются. Предположительно, транслокация ранее существовавшего ADM объясняет наблюдаемое увеличение циркулирующего ADM. Адрицизумаб не может покинуть кровоток из-за своей высокой молекулярной массы (160 кДа), тогда как ADM (с гораздо более низкой молекулярной массой в 6 кДа) способен свободно пересекать эндотелиальный барьер между интерстицием и кровотоком [38]. Связывание биологического маркера адрецизумабом предотвращает его выход из кровеносного сосуда. Кроме того, адрецизумаб, возможно, обладает способностью переносить гормон из интерстиция в кровоток. Поскольку адрецизумаб не

является нейтрализующим антителом, его эффект заключается в значительном увеличении функционального ADM в плазме крови, что приводит, как мы предполагаем, к восстановлению целостности сосудов и уменьшению вазодилатации. Кроме того, адрецизумаб предотвращает распад биомаркера под воздействием протеаз и продлевает период его полужизни [11].

В экспериментальных работах на животных с септическим шоком введение адрецизумаба улучшило гемодинамические показатели, функцию почек и снизило интенсивность экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота [38]. В настоящее время адрецизумаб изучают в фазе II исследования септического шока (идентификационный номер на <http://clinicaltrials.gov/NCT03085758>) [11]. В доклинических исследованиях, а также в двух исследованиях фазы II здоровым добровольцам вводили 0,5, 2 и 8 мг/кг адрецизумаба. Важно отметить, что даже несмотря на то, что адрецизумаб вызывал значительное увеличение содержания циркулирующего ADM, это не приводило к гипотонии. В исследовании фазы Ib, где здоровые лица получали инфузию бактериального липополисахарида для индукции системной воспалительной реакции, введение адрецизумаба значительно снижало выраженность недомогания [39].

В настоящее время рассматривается проверка концепции исследования фазы II у пациентов с декомпенсацией ХСН и повышенными уровнями био-ADM. Ожидается, что введение адрецизумаба приведет к повышению концентрации внутрисосудистого ADM и снижению его интерстициального уровня. Улучшая целостность сосудов, введение адрецизумаба может привести к уменьшению застойных явлений в тканях и одышки. Однако следует отметить, что долгосрочное воздействие ADM на развитие и/или прогрессирование СН никогда не исследовали клинически. Кроме того, сам адрецизумаб не изучали на доклинических моделях СН [11].

Заключение

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения СН. В связи с этим дальнейшие углубленные исследования в данном направлении будут всегда актуальны. В настоящее время оценка содержания мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника является

«золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные воздействием многих факторов на их концентрацию, некая неопределенность пороговых значений и низкая информативность при СН с сохраненной ФВ ЛЖ, диктуют нам необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных маркеров. Новые биомаркеры, такие как ADM, маркер фиброза галектин-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике. В настоящее время мы имеем современные технологии для идентификации новых биологических маркеров. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно же, для этого нам потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только в поле обнаружения новых биологических маркеров, но и в рамках возможного прогресса в лечении СН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ORCID: 0000-0002-7181-4680

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1613-3716

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач-терапевт ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3000-0987

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.

Tatyana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-1613-3716

Lidia M. Shnakhova – therapist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3000-0987

Литература/References

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13 [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 Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. 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
4. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844-53. DOI:10.1093/cvr/cvz035
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522-6 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. The clinical significance of determining the ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
6. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
7. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60. DOI:10.1006/bbrc.1993.1451
8. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(1):631-9. DOI:10.1006/bbrc.1994.2229
9. Betowski J, Jamroz A. Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol.* 2004;56:5-27.
10. Patel P, Mishra A, Sheikh AA, et al. Adrenomedullin: a novel peptide hormone. A review. *J Pharmacogn Phytochem.* 2017;6(6):2068-73.
11. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):163-71. DOI:10.1002/ehf.1366
12. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci.* 2017;23(7-8):472-85. DOI:10.1002/psc.2953
13. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;294(2):315-8. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00474-6
14. Holmes D, Corr M, Thomas G, et al. Protective effects of intermedin/adrenomedullin-2 in a cellular model of human pulmonary arterial hypertension. *Peptides.* 2020;126:170267. DOI:10.1016/j.peptides.2020.170267
15. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation.* 1995;92(3):286-9. DOI:10.1161/01.cir.92.3.286
16. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a biomarker of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):49-55. DOI:10.1016/j.hfc.2017.08.006
17. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(4):246-63. DOI:10.1080/10408363.2018.1460576
18. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2006.09.004
19. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;19:2062-76. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.025
20. Weber J, Sachse J, Bergmann S, et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin. *J Appl Lab Med.* 2017;2(2):222-33. DOI:10.1373/jalm.2017.023655
21. Self WH, Storrow AB, Hartmann O, et al. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):257-62. DOI:10.1016/j.ajem.2015.10.033
22. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, et al. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):1-10. DOI:10.1186/s13613-016-0229-2
23. Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset or worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):732-43. DOI:10.1002/ehf.1437
24. Pandhi P, Ter Maaten JM, Emmens JE, et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):683-91. DOI:10.1002/ehf.1693
25. Мясоедова Е.И. Уровень проадреномедулина при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: ассоциации с клиническими проявлениями. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):81-9 [Myasoedova EI. The level of proadrenomedullin in chronic heart failure of ischemic genesis: associations with clinical manifestations. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(3):81-9 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2019-3-81-89
26. Morbach C, Marx A, Kaspar M, et al. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1166-75. DOI:10.1002/ehf.859
27. Попов Д.А., Хрусталева А.А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде. *Лабораторная служба.* 2019;8(4):13-21 [Popov DA, Khrustaleva AA. Prognostic value of new biomarkers in newborns and children with congenital heart disease. *Laboratory service.* 2019;8(4):13-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs2019804113
28. Niu P, Shindo T, Iwata H, et al. Accelerated cardiac hypertrophy and renal damage induced by angiotensin II in adrenomedullin knockout mice. *Hypertens Res.* 2003;26(9):731-6. DOI:10.1291/hypres.26.731
29. Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension.* 2003;42(5):1034-41. DOI:10.1161/01.HYP.0000097604.64716.D2
30. Okumura H, Nagaya N, Itoh T, et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004;109(2):242-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000109214.30211.7C

Информация об авторах / Information about the authors

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике». ORCID: 0000-0001-9601-1174

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1699-0881

Alik M. Rahaev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic. ORCID: 0000-0001-9601-1174

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881

31. Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. *Circulation*. 2004;110(4):426-31. DOI:10.1161/01.CIR.0000136085.34185.83
32. Niu P, Shindo T, Iwata H, et al. Protective effects of endogenous adrenomedullin on cardiac hypertrophy, fibrosis, and renal damage. *Circulation*. 2004;109(14):1789-94. DOI:10.1161/01.CIR.0000118466.47982.CC
33. Looi YH, Kane KA, McPhaden AR, Wainwright CL. Adrenomedullin acts via nitric oxide and peroxynitrite to protect against myocardial ischaemia-induced arrhythmias in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*. 2006;148(5):599-609. DOI:10.1038/sj.bjp.0706771
34. Yoshizawa T, Takizawa S, Shimada S, et al. Effects of adrenomedullin on doxorubicin-induced cardiac damage in mice. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(5):737-46. DOI:10.1248/bpb.b15-00832
35. Li LL, Peng C, Zhang M, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing adrenomedullin improve heart function through antifibrotic action in rats experiencing heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1437-44. DOI:10.3892/mmr.2017.8049
36. Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, et al. Effects of Long-Term Intravenous Administration of Adrenomedullin (AM) Plus hANP Therapy in Acute Decompensated Heart Failure A Pilot Study. *Circ J*. 2009;73(5):892-8. DOI:10.1253/circj.cj-08-0487
37. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):498-503. DOI:10.1161/01.cir.101.5.498
38. Geven C, Bergmann A, Kox M, Pickkers P. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody adrecizumab in sepsis. *Shock*. 2018;50(2):132-40. DOI:10.1097/SHK.0000000000001103
39. Geven C, van Lier D, Blet A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of the adrenomedullin antibody adrecizumab in a first-in-human study and during experimental human endotoxaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):2129-41. DOI:10.1111/bcp.13655

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022



OMNIDOCTOR.RU