

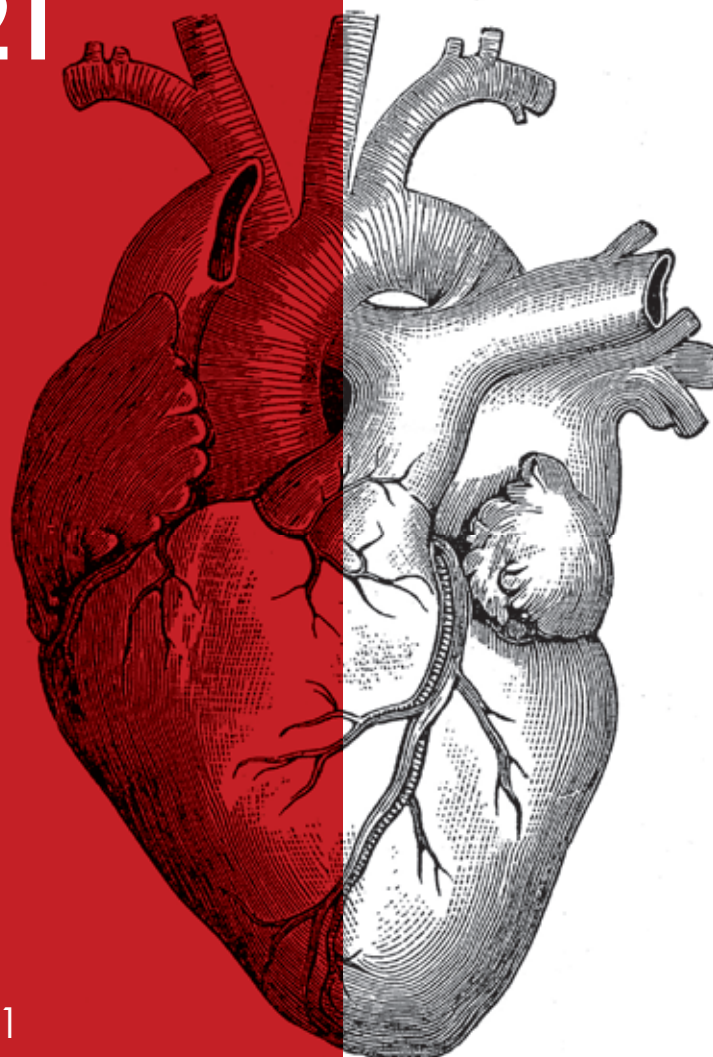
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

23

ТОМ 17
2021



КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ №1

Мировой
и отечественный
клинический опыт
ведения пациентов
с легочной
гипертензией

6

Эффективность
и безопасность
антикоагулянтной
терапии у пациентов
с сердечно-сосудистыми
заболеваниями

18

Новые рекомендации
по диагностике
и лечению острой
и хронической
сердечной
недостаточности

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ЭЛИКВИС®
апиксабан

ОАК №1 в мире

по количеству дней
назначенного лечения пациентам*
по показаниям НФП и ВТЭ**

CARAVAGGIO

**КРУПНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ
С ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ
НА ФОНЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ*****

11 стран • 119 центров • 1170 пациентов

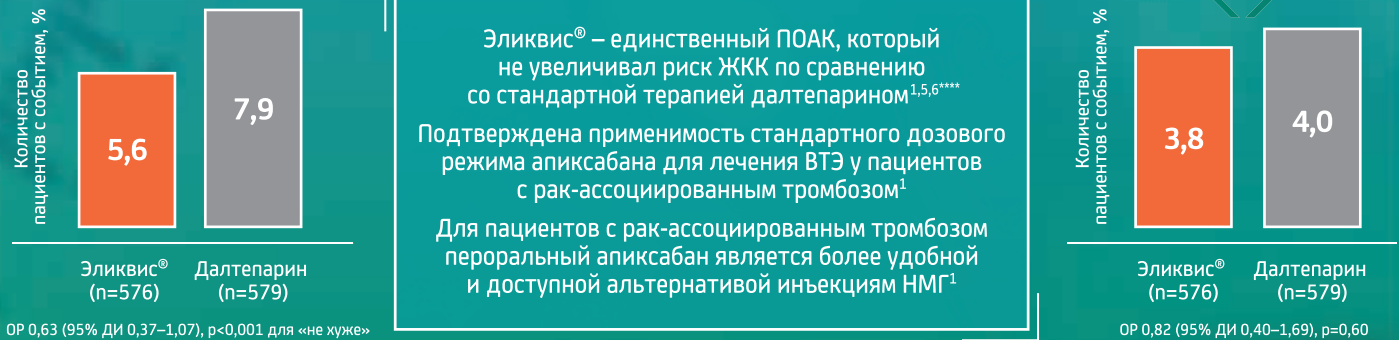
**Эликвис® (апиксабан): сопоставимая с далтепарином эффективность
в лечении тромбозов без увеличения риска больших кровотечений¹**



РЕЦИДИВ ВТЭ

ЭЛИКВИС®

**БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

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

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

ОАК – оральный антикоагулянт; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбозии; ПОАК – прямой оральный антикоагулянт; АВК – антагонист витамина К; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; РКИ – рандомизированные клинические исследования. * В соответствии с инструкцией по применению препарата Эликвис® противопоказаний к его применению у онкологических пациентов нет, за исключением пациентов с высоким риском кровотечения. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS**. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующего кода МКБ-10¹⁰⁻¹¹. **** Международное рандомизированное клиническое исследование, инициированное исследователем. **** Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось. Прямое сравнение может быть некорректным. 1. Agnelli G. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29; doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. 2. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 3. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 4. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD]. 5. Lee A.Y. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumatin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med. 2003 Jul 10; 349 (2): 146–153. 6. Young A.M. et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism/Results of a Randomized Trial (SELECT-0) // J Clin Oncol. 2018 Jul 10; 36 (20): 2017–2023.

Лица на изображении не являются реальными пациентами.



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах
Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации».
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

Регистрация ПП-ЕЛ-РУС-1213 04.03.2021

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 23.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»
С. ПАРХОМЕНКО
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 23.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Cardiology and Angiology’
S. PARKHOMENKO
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Медицинский форум

Легочная гипертензия: текущие достижения как основа моделирования прогресса	6
Как в борьбе за эффективность не потерять безопасность антикоагулянтной терапии	18
Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек: причина или следствие?	26
Новое назначение известного теста на вч-тропонин I для диагностики сердечно-сосудистого риска	34
Инновационные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности с помощью систем механической поддержки левого желудочка сердца	40
Интервенционное лечение фибрилляции предсердий. Проблемы и перспективы	46

Contents

Medical Forum

Pulmonary Hypertension: Current Achievements As a Basis for Modeling Progress	
How Not to Lose the Safety of Anticoagulant Therapy in the Struggle for Effectiveness	
Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Cause or Effect?	
A New Purpose of the Well-Known Test for Highly Sensitive Troponin I for the Diagnosis of Cardiovascular Risk	
Innovative Approaches to the Treatment of Chronic Heart Failure Using Mechanical Support Systems of the Left Ventricle of the Heart	
Interventional Treatment of Atrial Fibrillation. Problems and Prospects	

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Легочная гипертензия: текущие достижения как основа моделирования прогресса

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся устойчивым повышением давления в легочной артерии. ЛГ приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. В рамках IX Евразийского конгресса кардиологов состоялся симпозиум по проблемам стартового лечения I и IV групп ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения различной степени тяжести. Ведущие российские эксперты обсудили современные методы терапии и проанализировали мировой и отечественный клинический опыт ведения пациентов с ЛГ.

Направления развития науки о легочной гипертензии

Открывая симпозиум, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор Ирина Евгеньевна ЧАЗОВА отметила, что ЛГ – раздел медицинской науки, претерпевший за последние несколько десятилетий значительные позитивные изменения.

Первое гистологическое описание ЛГ относится к 1890 г. В 1910–1930 гг. врач Аэрз опубликовал первые клинические случаи ЛГ. Впоследствии данное состояние получило название болезни Аэрза^{1,2}. Первая катетеризация правых отделов сердца (КПОС) была выполнена в 1940-х гг., а спустя десять лет появилась первая классификация ЛГ. В 1960-е гг. в Европе началась эпидемия ЛГ, вызванная применением препарата аминорекса. В 1973 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые провела конференцию по проблемам ЛГ. В 1980-х гг. Национальный институт сердца, легких, крови США создал

первый регистр легочной гипертензии. 1980–90-е гг. ознаменовались разработкой новых подходов к лечению ЛГ и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Появился первый рентеральный препарат для ЛАГ-специфической терапии. В 2000-е гг. был создан первый препарат в таблетированной форме для лечения ЛАГ.

По словам академика РАН, профессора И.Е. Чазовой, родоначальником учения о ЛГ в России считается ее учитель, академик Нурмухамед Мухамедович Мухарлямов. Его работа «Легочное сердце» стала настольной книгой для целого поколения практических врачей³. В монографии Н.М. Мухарлямов отмечал, что первичная ЛГ относится к числу редких и малоизученных заболеваний. При участии учеников и последователей Н.М. Мухарлямова были разработаны отечественные рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, которые объединили как российский, так и зарубежный опыт ведения больных ЛГ. В 2020 г. наступил очередной этап в развитии учения о ЛГ, который ознаменовался созданием новых кли-

нических рекомендаций⁴. Над ними работали не только российские эксперты, но и ученые из других стран постсоветского пространства – Киргизии, Казахстана, Узбекистана, Белоруссии, Армении и Азербайджана. Согласно евразийским рекомендациям, диагностическими критериями ЛАГ являются гемодинамические параметры в покое, по данным манометрии при КПОС: среднее давление в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 ЕД по Вуду^{4,5}.

На VI Всемирном симпозиуме в Ницце в 2018 г. было предложено изменить диагностические критерии ЛГ, снизив величину среднего ДЛА с ≥ 25 мм рт. ст. до > 20 мм рт. ст.⁶ При этом в плане диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) – группы IV – было принято решение оставить величину среднего ДЛА без изменений.

В последние годы нормальные значения ДЛА остаются предметом дискуссии. Так, в 2013 г. в статье G. Kovacs и соавт. на основании изучения данных КПОС сделан вывод, что нормальное значение ДЛА составляет

¹ Hewes J.L., Lee J.Y., Fagan K.A., Bauer N.N. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers // *Pulm. Circ.* 2020. Vol. 10. № 1.

² Barst R.J. Pulmonary hypertension: past, present and future // *Ann. Thorac. Med.* 2008. Vol. 3. № 1. P. 1–4.

³ Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. М., 1973.

⁴ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. 2020.

⁵ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийская ассоциация кардиологов. 2019.

⁶ Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53. № 1. P. 1801913.

IX Евразийский конгресс кардиологов

14,0 ± 3,3 мм рт. ст.⁷ После этого было опубликовано несколько работ, в которых утверждалось, что в общей популяции пациентов у больных ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани и хронической обструктивной болезни легких повышение порога 16–20 мм рт. ст. приводит к большему числу осложнений, более высокой вероятности развития ЛГ и сопровождается худшим прогнозом⁸. С учетом того что многие предложения экспертов пока обсуждаются и не нашли отражения в европейских рекомендациях, в евразийских документах за основу взяты утвержденные положения и принятые ранее концепции^{4,5}.

В евразийских^{4,5} и зарубежных⁹ рекомендациях КПОС рассматривается как ключевой диагностический метод при всех формах ЛАГ. Эхокардиография (эхоКГ) также относится к необходимым методам диагностики ЛГ. ЭхоКГ позволяет определить вероятность ЛГ – низкую, среднюю и высокую в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных эхоКГ-признаков. Сегодня продолжается активное изучение дополнительных возможностей эхоКГ. Кроме того, для оценки вероятности ЛГ может использоваться метод магнитно-резонансной томографии (МРТ)^{10–13}. С помощью МРТ можно достаточно точно определить ДЗЛА, ДЛА, сердечный индекс, сердечный выброс и рассчитать ЛСС. Изучаются возможности МРТ в определении

конечно-диастолического и конечно-систолического объемов правого желудочка при расчете фракции выброса правого желудочка. Продолжаются работы по оценке 4D-визуализации потока в легочной артерии. В перспективе большие диагностические возможности связывают с активным использованием фазово-контрастной МР-ангиографии.

Не прекращаются дискуссии об эскалации терапии ЛАГ. В 2018 г. был опубликован обновленный алгоритм лечения ЛАГ – Кельнский консенсус¹⁴. По мнению немецких коллег, всех пациентов с ЛАГ можно разделить на две группы: коморбидные пациенты с ЛАГ и больные классической ЛАГ. К первой обычно относят пожилых пациентов с сопутствующей патологией. Независимо от риска (низкий, промежуточный и высокий) коморбидным больным ЛАГ рекомендуется начальная монотерапия *per os*. В группу так называемой классической ЛАГ входят в основном молодые пациенты без каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Таким пациентам при условии низкого или промежуточного риска предлагается начинать терапию с двух препаратов *per os*. Больным высокого риска рекомендована начальная тройная комбинированная терапия, включая внутривенные аналоги простагличина.

В настоящее время накапливается информация о возможностях и ограничениях комбинированной терапии¹⁵.

Так, результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показали, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией дополнительно улучшает толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс (ФК) по классификации ВОЗ и гемодинамические параметры, однако не влияет на смертность. При этом одновременное назначение нескольких ЛАГ-специфических препаратов сопряжено с более высокой частотой отмены из-за развития нежелательных явлений.

Согласно алгоритму лечения пациентов с ЛАГ, предложенному экспертами Евразийской ассоциации кардиологов, при низком и промежуточном риске лечение начинают в монорежиме⁵. Стартовая двойная комбинированная терапия рекомендуется только при высоком риске. В дальнейшем риск следует оценивать каждые три-четыре месяца. При сохранении промежуточного или высокого риска возможна эскалация терапии (двойная или тройная последовательная комбинированная терапия). У пациентов с сохраняющимся низким риском на фоне приема ЛАГ-специфических препаратов продолжают терапию, выbranную на первом этапе.

Экспертами предложена стратегия оптимизации специфической терапии ЛАГ⁵. Так, при неэффективности ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) у пациентов с ЛАГ и сохранении промежуточного риска, в том числе III ФК по классификации ВОЗ,

⁷ Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. P. 888–894.

⁸ Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension // Dtsch. Med. Wochenschr. 2019. Vol. 144. № 19. P. 1367–1372.

⁹ Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. P. 903–975.

¹⁰ Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry // JACC Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 6. № 10. P. 1036–1047.

¹¹ Duan J., Bello G., Schlemper J. et al. Automatic 3D bi-ventricular segmentation of cardiac images by a shape-refined multi-task deep learning approach // IEEE Trans. Med. Imaging. 2019. Vol. 38. № 9. P. 2151–2164.

¹² Narang A., Freed B.H. The future of imaging in pulmonary hypertension: better assessment of structure, function, and flow // Adv. Pulm. Hypertens. 2019. Vol. 18. № 4. P. 126–133.

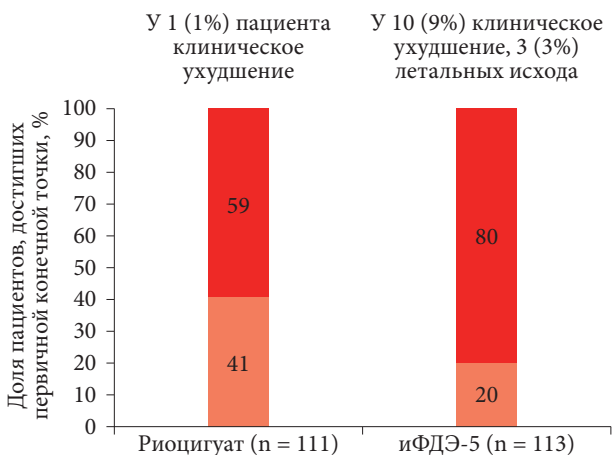
¹³ Hur D.J., Sugeng L. Non-invasive multimodality cardiovascular imaging of the right heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension // Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 6. ID 24.

¹⁴ Hoepfer M.M., Apitz C., Grünig E. et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 272S. P. 37–45.

¹⁵ Liu H.-L., Chen X.-Y., Li J.-R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials // Chest. 2016. Vol. 150. № 2. P. 353–366.



■ Конечная точка не достигнута ■ Конечная точка достигнута



Исследование REPLACE: статистически значимый результат по первичной конечной точке

возможна замена ранее назначенного препарата на стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Данная концепция нашла подтверждение в рандомизированном клиническом исследовании REPLACE, в рамках которого у пациентов с ЛАГ сравнивали замену иФДЭ-5 на риоцигуат (стратегия переключения) и продолжение терапии иФДЭ-5¹⁶. Клиническое улучшение в отсутствие клинического ухудшения в группах

переключения и дальнейшего приема иФДЭ-5 зарегистрировано в 45 (41%) и 23 (20%) случаях соответственно. При этом клиническое улучшение при переключении на риоцигуат не зависело от исходной терапии (монотерапия иФДЭ-5 или комбинированная терапия иФДЭ-5 в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ)) (рисунок).

В своем выступлении академик, профессор И.Е. Чазова также обозначила новые перспективные направления терапии, основанные на последних данных о молекулярных механизмах передачи внутри- и межклеточных сигналов, действии гормонов и тканевых ферментов^{17, 18}. Результаты опубликованных исследований позволяют предположить включение в клинические рекомендации новых препаратов патогенетической терапии ЛАГ в будущем: ингибиторов рецепторной тирозинкиназы, ингибиторов Rho-киназы, иммуносупрессантов и агонистов активиновых рецепторов 2-го типа, ингибиторов протеинкиназы С, ингибиторов ароматазы и антагонистов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и бромодоменового белка 4, ингибиторов эластазы. Одни препараты, напри-

мер иматиниб, уже прошли III фазу клинических исследований, другие, в частности олапариб, энзастаурин, элафин, находятся в доклинической стадии разработки или проходят I–II фазы клинических исследований. В заключение академик рассказала о масштабном проекте PVDOMICS, который запустил Национальный институт сердца, легких, крови США¹⁹. Цель исследования – провести глубокое фенотипирование больных ЛГ. В рамках проекта осуществляется наблюдение за пациентами с подтвержденной ЛГ и повышенным риском ее развития, а также здоровыми лицами (планируется включение 1200 человек). Помимо стандартных исследований, которые внесены в современные протоколы диагностики ЛГ, в изучаемой популяции планируется широкое использование так называемых омик-технологий (геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные исследования). В 2020 г. были опубликованы предварительные результаты проекта.

Таким образом, в настоящее время появляются данные о новых эффективных методах лечения ЛАГ, что позволит в перспективе улучшить качество медицинской помощи пациентам с этим жизнеугрожающим заболеванием.

Возможности и ограничения для начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии в Российской Федерации

Ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», доцент

кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», д.м.н. Антон Алексеевич ШМАЛЬЦ в начале своего выступления подчеркнул, что современные подходы к комби-

нированной ЛАГ-специфической терапии формировались на протяжении последних 20 лет. Опция начальной комбинированной терапии для пациентов с ЛАГ IV ФК по классификации ВОЗ впервые была представлена в европейских рекомендациях в 2009 г. (после 4-го Всемирного симпозиума по ЛГ, Дана-Пойнт), для пациентов с ЛАГ низкого или промежуточного риска – в 2015 г.^{9, 20}

¹⁶ Hoepfer M.M., Al-Hiti H., Benza R.L. et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9. № 6. P. 573–584.

¹⁷ Чазова И.Е., Яровой С.Ю., Данилов Н.М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 12. С. 4–9.

¹⁸ Sommer N., Ghofrani H.A., Pak O. et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension // Br. J. Pharmacol. 2021. Vol. 178. № 1. P. 6–30.

¹⁹ Hemnes A.R., Beck G.J., Newman J.H. et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics // Circ. Res. 2017. Vol. 121. № 10. P. 1136–1139.

²⁰ Galiè N., Hoepfer M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. № 20. P. 2493–2537.

IX Евразийский конгресс кардиологов

Позиции начальной комбинированной терапии закреплены в Кельнском консенсусе¹⁴. Так, в соответствии с данным документом, больным с фенотипом классической ЛАГ с низким или промежуточным риском показано назначение двух, а с исходно высоким риском – трех ЛАГ-специфических препаратов, включая внутривенные аналоги простациклина.

Идентичные принципы лечения были предложены в рамках 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018 г.), при этом начальная монотерапия оставлена в качестве опции для отдельной сравнительно небольшой категории больных⁶.

Для лечения пациентов с ЛАГ действующие европейские рекомендации допускают использование 16 лекарственных форм 12 ЛАГ-специфических препаратов, обновленные американские рекомендации – 14 лекарственных форм десяти ЛАГ-специфических препаратов^{9, 21}. В европейских рекомендациях (2015) для пациентов с II–III ФК по классификации ВОЗ при назначении начальной комбинированной терапии на первом месте находится сочетание амбризентана и тадалафила (класс рекомендаций и уровень доказательности – IB)⁹. Другие комбинации ЛАГ-специфических препаратов приведены с меньшими классами рекомендаций и уровнями доказательности (другие антагонисты рецепторов эндотелина + иФДЭ-5, бозентан + силденафил + внутривенный эппростенол).

Представленные рекомендации базируются на результатах исследования AMBITION, в котором

у «наивных» пациентов с ЛАГ на фоне начальной комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом наблюдалось статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией отдельными компонентами²².

В свою очередь доказательная база в отношении начальной тройной комбинированной терапии, назначаемой тяжелым пациентам, невелика и в основном опирается на результаты одноцентрового ретроспективного неконтролируемого исследования²³. В ходе исследования 19 пациентам с ЛАГ III–IV ФК, ранее не получавшим лечения, назначали начальную комбинированную тройную терапию эппростенолом, бозентаном и силденафилом. Через четыре месяца лечения у 18 больных отмечалось увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, у 17 больных – улучшение ФК до I или II. Через 32 ± 19 месяцев терапии все пациенты имели стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение. Выживаемость через один, два и три года составила 100% при прогнозируемой выживаемости без лечения 75, 60 и 49% соответственно.

В мае 2021 г. в Российской Федерации были одобрены семь ЛАГ-специфических препаратов восьми лекарственных форм: илопрост, селексипаг, силденафил, риоцигуат (Адемпас), бозентан (таблетированная форма для взрослых и диспергируемые таблетки для детей), амбризентан, мацитентан²⁴. Кроме того, в России зарегистрировано семь дже-

нериков бозентана, два дженерика силденафила, а также дженерики мацитентана, амбризентана. В настоящее время регистрации ожидают еще несколько дженериков ЛАГ-специфических препаратов (два препарата илопроста, бозентана и один мацитентана).

В евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии (2019) при исходно низком и промежуточном риске предусмотрено назначение монотерапии, при высоком – начальной двойной комбинированной терапии⁵.

Российские рекомендации 2020 г. в данном аспекте несколько отличаются. В них для пациентов с исходно низким и промежуточным риском обозначена последовательная комбинированная терапия, при высоком риске – стартовая комбинированная терапия²⁵.

Доказательная база отдельных комбинаций препаратов, зарегистрированных на территории РФ, для начальной терапии ЛАГ выглядит следующим образом.

В 2018 г. в исследовании M.V. Thakrar и соавт. комбинация амбризентана и риоцигуата продемонстрировала эффективность в улучшении большинства клинико-гемодинамических показателей: среднего ДЛА, сердечного индекса, ударного индекса, снижения ЛСС, увеличения дистанции в тесте шестиминутной ходьбы²⁶.

В небольшом исследовании C.S. Thornton и соавт. (2020) на фоне применения комбинации амбризентана и риоцигуата отмечалось улучшение эхоКГ-показателей, таких как TAPSE, индекс Tei, соотношение размеров правых

²¹ Klinger J.R., Elliott C.G., Levine D.J. et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2019. Vol. 155. № 3. P. 565–586.

²² Nazzareno Galiè T., Barberà J.A., Frost E.F. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 9. P. 834–844.

²³ Sitbon O., Jais X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 6. P. 1691–1697.

²⁴ grls.rosminzdrav.ru/

²⁵ Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. 2020.

²⁶ Thakrar M.V., Weatherald J.C., Varughese R.A. et al. Initial combination therapy with riociguat and ambrisentan in pulmonary arterial hypertension: a prospective open-label study // J. Heart Lung Transplant. 2018. Vol. 37. № 4S. P. S53–S54.



и левых отделов сердца, расчетного ДЛА²⁷.

Интересно, что еще в 2014 г. в ходе эксперимента был выявлен биохимический синергизм амбризентана и риоцигуата²⁸. Так, использование комбинации риоцигуата и амбризентана в отличие от применения каждого препарата в отдельности ассоциировалось с более выраженной легочной вазодилатацией. Комбинация риоцигуата с бозентаном и силденафилом не обладала подобным эффектом. Полученные результаты авторы исследования объяснили дополнительной продукцией оксида азота, вызванной стимуляцией эндотелиновых рецепторов типа В, на которые амбризентан оказывает минимальное воздействие.

Эффективность стартовой комбинированной терапии амбризентаном и силденафилом оценивали в рамках одного ретроспективного исследования у небольшой группы больных ЛАГ (восемь из 97 пациентов, получавших различные комбинации АРЭ и иФДЭ-5, преимущественно бозентан + силденафил)²⁹. Исходя из опубликованных данных, определить эффективность и безопасность в подгруппах

пациентов, получавших отдельные препараты, не представляется возможным. Необходимо отметить, что, по данным фармакокинетических исследований, для этих препаратов не характерно лекарственное взаимодействие, опосредованное цитохромом Р450^{30–32}.

В 2019 г. было опубликовано исследование эффективности начальной комбинации мацитентана и риоцигуата³³. На фоне терапии у пациентов с ЛАГ наблюдались увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и ФК по классификации ВОЗ, а также улучшение гемодинамических показателей (снижение ДЛА и ЛСС, увеличение сердечного индекса). Изменения ДЛА и сердечного индекса были выражены в большей степени, чем при монотерапии каждым из этих препаратов в регистрационных исследованиях PATENT³⁴ и SERAPHIN³⁵. Низкая степень риска через год терапии достигалась почти в половине случаев при 85%-ной трехлетней выживаемости³³.

А. Rinaldi и соавт. оценивали эффективность начальной терапии мацитентаном и силденафилом

у 28 пациентов с ЛАГ. Данная комбинация эффективнее улучшала гемодинамические параметры (среднее ДЛА, ЛСС, сердечный индекс), чем монотерапия мацитентаном или силденафилом³⁶.

Значимого лекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилом не установлено³⁷. Накопленные данные свидетельствуют о том, что применение комбинации силденафила и бозентана нежелательно вследствие взаимодействия между препаратами со снижением концентрации силденафила, которая опосредована цитохромом Р450. Так, в исследовании COMPASS-2 добавление бозентана к терапии пациентов с ЛАГ не имело преимуществ перед монотерапией силденафилом в увеличении времени до первого события заболеваемости/смертности³⁸.

Согласно евразийским клиническим рекомендациям, пациентам с исходно высоким риском показана стартовая комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост в качестве альтернативы внутривенным простаноидам, не зарегистрированным на территории РФ⁵. Еще в 2013 г. было опубликовано исследование, результаты которого

²⁷ Thornton C.S., Helmersen D., Thakrar M.V. et al. Early echocardiographic improvements with upfront riociguat and ambrisentan combination therapy for incident pulmonary arterial hypertension // J. Heart Lung Transplant. 2020. Vol. 39. № 4S. P. S508–S509.

²⁸ Liang F., Yang S., Fan P. et al. Ambrisentan and riociguat synergistically relax endothelin-induced contraction of rat pulmonary arteries // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014. Vol. 189. A3324.

²⁹ Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 47. № 6. P. 1727–1736.

³⁰ Spence R., Mandagere A., Dufton C. et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 12. P. 1451–1459.

³¹ Weiss J., Theile D., Spalwiz A. et al. Influence of sildenafil and tadalafil on the enzyme- and transporter-inducing effects of bosentan and ambrisentan in LS180 cells // Biochem. Pharmacol. 2013. Vol. 85. № 2. P. 265–273.

³² Hakamata A., Odagiri K., Miyakawa S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of sildenafil – bosentan and sildenafil – ambrisentan combination therapies for pulmonary hypertension // Clin. Transl. Sci. 2016. Vol. 9. № 1. P. 29–35.

³³ Sulica R., Sangli S., Chakravarti A., Steiger D. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension // Pulm. Circ. 2019. Vol. 9. № 1.

³⁴ Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 5. P. 1303–1313.

³⁵ Channick R.N., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial // JACC Heart Fail. 2015. Vol. 3. № 1. P. 1–8.

³⁶ Rinaldi A., Dardi F., Albini A. et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. Suppl. 1. P. 132.

³⁷ Sidharta P.N., van Giersbergen P.L.M., Wolzt M., Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 78. № 5. P. 1035–1042.

³⁸ McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.-A. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. № 2. P. 405–413.

IX Евразийский конгресс кардиологов

показали эффективность начальной комбинации ингаляционного илопроста и силденафила³⁹. Все пациенты с ЛАГ, участвовавшие в исследовании, имели IV ФК (дистанция в тесте шестиминутной ходьбы 0 м), половина из них были кандидатами на трансплантацию легких. Начальная терапия комбинацией ингаляционного илопроста и силденафила в течение трех месяцев способствовала увеличению дистанции в тесте шестиминутной ходьбы до 322 м. Выживаемость через год и пять лет составила 100 и 75% соответственно. Таким образом, начальная терапия ингаляционным илопростом и силденафилом представляет собой приемлемую опцию у пациентов с тяжелой ЛАГ.

В исследованиях также показан эффект одновременного назначения ингаляционного илопроста и силденафила⁴⁰. Комбинация препаратов при краткосрочном применении была более эффективной в отношении снижения ДЛА, чем каждый из ее компонентов в отдельности. Кроме того, совместное назначение препаратов препятствовало быстрому возврату ДЛА к исходному уровню по окончании действия илопроста. Синергизм препаратов с благоприятным фармакологическим эффектом является следствием того, что иФДЭ-5 силденафил может препятствовать деградации не только циклического гуанозинмонофосфата, но и циклического аденозинмонофосфата, обуславливающего вазодилатирующий эффект простаноидов.

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании стартовая комбинация бозентана и ингаляционного илопроста эффективнее улучшала показатели теста шестиминутной ходьбы, среднего ДЛА, сердечного индекса, уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК и качества жизни, чем монотерапия каждым из препаратов⁴¹.

Представляют интерес данные, полученные в ретроспективном исследовании, в котором сравнивали эффективность начальной комбинированной терапии иФДЭ-5 (силденафил и тадалафил) в сочетании с различными антагонистами рецепторов эндотелина (амбризентан, бозентан, мацитентан, ситаксентан) и монотерапии теми же препаратами⁴². Результаты исследования продемонстрировали, что начальная двойная комбинированная терапия обеспечивает большее снижение ЛСС и улучшение других показателей, в том числе ДЛА, NT-proBNP, объема и напряжения стенки правого желудочка.

Результаты крупных метаанализов рандомизированных клинических исследований также показали эффективность двойной терапии по сравнению с монотерапией в отношении улучшения гемодинамических показателей и переносимости физической нагрузки у пациентов с ЛАГ⁴³.

Так, по данным метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований с участием 4162 больных ЛАГ, двойная комбинированная

терапия снижает риск клинического ухудшения на 38%. У пациентов улучшаются гемодинамические параметры и показатели теста шестиминутной ходьбы, ФК⁴⁴.

Результаты исследования, опубликованные в 2021 г., показали эффективность начальной тройной комбинации мацитентана, риоцигуата и селексиपाга у пациентов с ЛАГ. Максимальных доз всех трех препаратов достигли 65,4% пациентов. При этом эффективно снижались показатели ЛСС, ДЛА и повышался сердечный выброс⁴⁵. Таким образом, несмотря на ограниченное количество зарегистрированных ЛАГ-специфических препаратов, в России имеются возможности для практически полноценного применения начальной комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ, в отношении которой постепенно расширяется доказательная база. В пилотных исследованиях продемонстрирован эффект начальных комбинаций у больных с исходно низким и промежуточным риском (амбризентан и риоцигуат, мацитентан и риоцигуат, мацитентан и силденафил), а также при исходно высоком риске (ингаляционный илопрост и силденафил, ингаляционный илопрост и бозентан). Эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Необходимо дополнительное изучение и других комбинаций ЛАГ-специфических препаратов.

³⁹ Lopez-Meseguer M., Berastegui C., Monforte V. et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation // *Transplant. Proc.* 2013. Vol. 45. № 6. P. 2347–2350.

⁴⁰ Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 136. № 7. P. 515–522.

⁴¹ Han X., Zhang Y., Dong L. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension using initial combination therapy of bosentan and iloprost // *Respir. Care.* 2017. Vol. 62. № 4. P. 489–496.

⁴² Van de Veerdonk M.C., Veld A.E.H.I.T., Marcus J.T. et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 49. № 6. P. 1700007.

⁴³ Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.-C. et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 291–305.

⁴⁴ Fox B.D., Shtraichman O., Langleben D. et al. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Can. J. Cardiol.* 2016. Vol. 32. № 12. P. 1520–1530.

⁴⁵ Momoi M., Hiraide T., Yoshiki Shinya Y. et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selezipag for pulmonary arterial hypertension // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021. Vol. 15.

**Стратегия замены ЛАГ-специфических препаратов при легочной гипертензии. Мировой и российский клинический опыт**

Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательского центра клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, д.м.н. Тамил Витальевна МАРТЫНЮК подробно рассмотрела стратегию замены ЛАГ-специфических препаратов при ЛГ. В своем докладе она отметила, что в последние годы наблюдаются накопление данных, изменение и оптимизация принципов ЛАГ-специфической терапии.

Так, одним из рациональных и в достаточной степени изученных подходов к специфической терапии у пациентов с ЛАГ является переключение с иФДЭ-5 на стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат)⁴⁶. При этом надо учитывать особый двойной механизм действия риоцигуата. Данный препарат, во-первых, сенсibiliзирует растворимую гуанилатциклазу к эндогенному оксиду азота (NO) и, во-вторых, напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO и вызывает увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата с последующей вазодилатацией. Необходимо помнить, что при ЛГ нарушение вазодилатации может наблюдаться даже на фоне достаточной продукции эндогенного NO.

На современном этапе комбинированная терапия становится стандар-

том лечения пациентов с ЛАГ^{14, 47}. Эффективность последовательной комбинированной терапии подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Более очевидными становятся преимущества ранней комбинированной терапии. У больных с так называемой классической ЛАГ стандартом считается начальная комбинированная терапия.

В то же время комбинированная терапия в отличие от монотерапии пока не имеет доказанного влияния на смертность пациентов с ЛАГ¹⁵. Кроме того, при использовании комбинированных препаратов не исключены побочные эффекты и лекарственное взаимодействие. Требуется оценки и соотношение «стоимость – эффективность». Несмотря на недоступность ряда лекарственных средств, сегодня в РФ по сравнению с другими странами евразийского содружества имеется возможность для применения ЛАГ-специфических препаратов.

Безопасность и целесообразность замены терапии на риоцигуат у больных ЛАГ с недостаточным ответом на иФДЭ-5 изучали в открытом международном многоцентровом исследовании RESPITE⁴⁸. Конечными точками являлись (динамика через 24 недели от исходного уровня) увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, гемодинамические параметры, ФК по классификации ВОЗ, уровень NT-proBNP, процент больных с развитием клинического ухудшения и оценка качества жизни (EQ-5D). Оценивались также безопасность

и переносимость препарата. К концу 24-й недели комбинированный ответ (ФК I/II по классификации ВОЗ и улучшение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы более чем на 30 м в отсутствие клинического ухудшения) отмечался у 31% пациентов. Помимо изменения функциональных параметров в исследовании установлены статистически значимые снижение NT-proBNP и улучшение ряда гемодинамических параметров (снижение ЛСС, среднего ДЛА, давления в правом предсердии, увеличение сердечного индекса).

Результаты исследования наглядно продемонстрировали безопасность и целесообразность перевода пациентов с ЛАГ с иФДЭ-5 на риоцигуат при недостаточном ответе на терапию.

В post-hoc-анализе исследования RESPITE изучали показатели, которые могут свидетельствовать о вероятном ответе на замену иФДЭ-5 риоцигуатом. У пациентов, достигших терапевтического ответа, наблюдалось улучшение отдельных гемодинамических параметров (ЛСС и среднее ДЛА)⁴⁹. Представляют интерес различия в параметрах функции сердца между подгруппами больных, достигших терапевтического ответа и не ответивших на терапию (исходно и через 24 недели применения риоцигуата). Производительность сердца (ударный объем/среднее ДЛА), ударный объем и ударный индекс значительно улучшились у всех пациентов независимо от ответа на терапию. У пациентов, не ответивших на переключение, исходно отмечались более высокие уровни биомаркеров – ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и NT-proBNP, что потенциально может быть ис-

⁴⁶ Hoepfer M.M., Klinger J.R., Benza R.L. et al. Rationale and study design of RESPITE: an open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors // *Respir. Med.* 2017. Vol. 122. Suppl. 1. P. S18–S22.

⁴⁷ Galìè N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53. № 1.

⁴⁸ Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. № 3.

⁴⁹ Benza R.L., Corris P.A., Klinger J.R. et al. Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE // *Int. J. Cardiol.* 2020. Vol. 317. P. 188–192.

IX Евразийский конгресс кардиологов

пользовано при прогнозировании эффективности терапии. В изучаемых подгруппах не отличались уровни ингибитора эндотелиальной NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA). В обеих подгруппах имело место статистически значимое снижение риска по шкале REVEAL, более выраженное в группе переключения.

По данным докладчика, риоцигуат может использоваться не только при неэффективности иФДЭ-5, но и у «наивных» пациентов с ЛАГ. В исследовании российских ученых риоцигуат назначали 24 больным с ЛАГ и ХТЭЛГ, десять из них ранее получали силденафил в стандартной дозе и не достигли целей лечения⁵⁰. Через 24 недели наблюдения независимо от исходной терапии наблюдалось улучшение функционального статуса (статистически значимое увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы до 495,5 м и снижение ФК по классификации ВОЗ – I/II ФК у 71% пациентов). Кроме того, в ходе исследования были продемонстрированы положительные изменения NT-proBNP, ряда эхокардиографических (TAPSE, фракция выброса правого желудочка, межжелудочковое взаимодействие, жесткость и улучшение растяжимости ЛА, СС-сопряжение – взаимодействие правого желудочка с легочной артерией (ПЖ – ЛА) и левого желудочка с аортой (ЛЖ – Ao)) и гемодинамических параметров (среднее ДЛА, давление в правом предсердии, сердечный индекс). К 12-й неделе лечения в общей группе были выявлены достоверное уменьшение количества пациентов с высоким риском с 79 до 29%, увеличение количества пациентов

промежуточного риска с 17 до 67%. Низкий риск зафиксирован в 4% случаев. К 24-й неделе количество пациентов низкого, промежуточного и высокого риска составило 4, 55 и 41% соответственно.

Таким образом, терапия риоцигуатом в течение 24 недель у пациентов с идиопатической ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ позволяет достоверно улучшить ФК, структурно-функциональное состояние сердца, параметры гемодинамики, качество жизни, уровни биомаркеров, уменьшить риск летальности как у больных, ранее не получавших специфической терапии, так и у тех, кто не достиг целей лечения на фоне предшествующей терапии силденафилом⁵⁰.

В другом исследовании оценивали результаты длительной терапии риоцигуатом у 28 пациентов с идиопатической ЛАГ и II–III ФК по классификации ВОЗ⁵¹. Из них 12 пациентов ранее получали силденафил не менее трех месяцев и не достигли целей терапии, 16 пациентов ранее не получали ЛАГ-специфических препаратов. Во всех случаях назначали риоцигуат (первичное назначение или переключение с силденафила). Через 24 месяца на фоне терапии риоцигуатом динамика показателя дистанции в тесте шестиминутной ходьбы составила +104,2 м по сравнению с исходным уровнем. В девяти случаях потребовалась эскалация терапии за счет присоединения к риоцигуату илопроста или бозентана (13-й месяц наблюдения). Через 24 месяца терапия риоцигуатом выживаемость достигла 100%.

Т.В. Мартынюк отметила, что сегодня в клинической практике реализуется стратегия переключе-

ния не только при ЛАГ, но и при неоперабельной ХТЭЛГ. При этом большая доля пациентов достигает максимальной дозы риоцигуата 7,5 мг – 94% больных ЛАГ, 95% – ХТЭЛГ (неопубликованные данные). Результаты отечественных наблюдений соотносятся с данными международных исследований стратегии переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. В частности, в рамках программы CAPTURE был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших замену ранее назначенных ЛАГ-специфических препаратов (в большинстве случаев иФДЭ-5) на риоцигуат⁵². Самой распространенной причиной переключения была недостаточная эффективность терапии. При ХТЭЛГ после замены ранее назначенного ЛАГ-специфического препарата риоцигуат в монорежиме получали 71% пациентов. У больных ЛАГ чаще использовалась двойная комбинированная терапия (68% случаев; монотерапия – 15% случаев, тройная комбинированная терапия – 18% случаев).

Недавно были представлены результаты крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования REPLACE, в котором изучали эффективность замены терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска (дистанция в тесте шестиминутной ходьбы – 165–440 м, III ФК по классификации ВОЗ, прием иФДЭ-5 в стабильных дозах как в монорежиме, так и в комбинации с APЭ)⁵³. Первичная конечная точка (клиническое улучшение через 24 недели терапии в отсутствие клинического ухудше-

⁵⁰ Таран И.Н. Оценка фенотипов у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: особенности сердечно-сосудистого сопряжения и ремоделирования сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019.

⁵¹ Aleevskaya A., Gratsianskaya S., Valieva Z., Martynyuk T. Long-term riociguat treatment towards implementing a targeted treatment strategy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56. ID 1465.

⁵² Gall H., Vachiéry J.-L., Tanabe N. et al. Real-world switching to riociguat: management and practicalities in patients with PAH and CTEPH // Lung. 2018. Vol. 196. № 3. P. 305–312.

⁵³ Hoepfer M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H. et al. Switching to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension not at treatment goal with phosphodiesterase-5 inhibitors subgroup analysis of the REPLACE study // Chest. 2020. Vol. 158. № 4. Suppl. P. A2156–A2159.



ния) была выбрана согласно рекомендациям 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Ницца, 2018 г.). Клиническое улучшение определялось как достижение как минимум двух из трех следующих критериев:

- 1) увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы $\geq 10\%/\geq 30$ м;
- 2) ФК (по классификации ВОЗ) I/II;
- 3) снижение уровня NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным.

Вторичными конечными точками считалось изменение через 24 недели по сравнению с исходным уровнем дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, NT-proBNP, ФК по классификации ВОЗ, времени до первого события клинического ухудшения.

Пациенты были рандомизированы в группы риоцигуата и дальнейшей терапии иФДЭ-5. Клиниче-

ское улучшение в отсутствие клинического ухудшения (первичная конечная точка) отмечалось у 41% пациентов в группе риоцигуата и 20% – в группе иФДЭ-5 (отношение шансов 2,78; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,53–5,06; $p = 0,0007$). Наблюдались значимые улучшения ФК (ВОЗ) на фоне терапии риоцигуатом по сравнению с иФДЭ-5 (средняя разница -0,26; 95% ДИ -0,42–0,11; $p = 0,0007$). Более выраженные улучшения (через 24 недели по сравнению с исходным) были выявлены в группе риоцигуата в отношении дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (средняя разница (95% ДИ): 23 м (5–40 м); $p = 0,0542$) и NT-proBNP (средняя разница (95% ДИ): -170 пг/мл (-426–87); $p = 0,1067$) по сравнению с группой иФДЭ-5. Время до наступ-

ления первого оцениваемого события клинического ухудшения было значительно дольше в группе риоцигуата, чем в группе иФДЭ-5 ($p = 0,007$).

Таким образом, результаты исследования REPLACE подтвердили, что переключение больных ЛАГ с иФДЭ-5 на риоцигуат увеличивает вероятность клинического улучшения и способствует снижению темпов развития клинического ухудшения.

Подводя итог, Т.В. Мартынюк подчеркнула, что сегодня евразийские рекомендации четко прописывают возможности стратегии переключения⁵. При неэффективности терапии иФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ при сохранении промежуточного риска, в том числе ФК III по классификации ВОЗ, рекомендуется замена препарата на риоцигуат.

Триумвират терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

По мнению ведущего научного сотрудника отдела гипертензии, доцента кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, сотрудника 2-го отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессора Николая Михайловича ДАНИЛОВА, словом «триумвират» можно охарактеризовать три современных подхода к лечению ХТЭЛГ, направленных на достижение максимального эффекта терапии, увеличение качества и продолжительности жизни пациентов.

Основные принципы ведения больных ХТЭЛГ – комплексная

диагностика, пожизненная терапия антикоагулянтами и правильно подобранное лечение^{4, 5}. Подходы к лечению ХТЭЛГ включают три направления: легочную тромбэндартерэктомию (ТЭЭ), транслюминальную баллонную ангиопластику легочных артерий (ТЛБА) и таргетную терапию. Вопрос о наиболее предпочтительном методе лечения пациентов с ХТЭЛГ в каждом конкретном случае решает мультидисциплинарная комиссия, которую возглавляет сердечно-сосудистый хирург. Его слово решающее.

ТЭЭ – метод выбора при ХТЭЛГ^{4,5}. В центрах с передовым опытом, в том числе в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, данный подход демонстрирует высокую эффективность. Кроме того, этот метод ассоциируется с низким уровнем леталь-

ности. Как отметил докладчик, по мере становления метода и накопления опыта хирургами ФГБУ «НМИЦ кардиологии» снижалось количество осложнений при проведении ТЭЭ (неопубликованные данные). В последние годы не зафиксировано ни одного летального исхода после операции.

Операция ТЭЭ предполагает удаление интимы, содержащей тромботический материал из легочных артерий⁵⁴. Целью операции является полное одномоментное устранение всех стенотических изменений и максимальное снижение давления в обеих легочных артериях. Однако оперативное вмешательство показано не всем больным ХТЭЛГ. По данным международного регистра, в который вошли 679 пациентов с ХТЭЛГ, 37% пациентов по тем или иным причинам считаются неоперабельными⁵⁵.

Основная причина противопоказаний к операции – высокий

⁵⁴ Madani M., Fadel E., D'Armini A.M. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. Rev. 2017. Vol. 26. № 143.

⁵⁵ Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // Circulation. 2011. Vol. 124. № 18. P. 1973–1981.

IX Евразийский конгресс кардиологов

уровень ЛСС, величина которого пропорциональна риску осложнений в раннем послеоперационном периоде⁵⁶. Значение ЛСС > 1600 дин/с/см⁵ сопровождается крайне высоким риском летальности и является абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству. Важным компонентом при оценке операбельности больных ХТЭЛГ считается уровень поражения легочных артерий⁵⁷. Так, хирургическая коррекция возможна при поражении проксимальных ветвей легочных артерий. Однако если поражены сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий, вмешательство исключено. Следует отметить, что в экспертных центрах ТЭЭ проводят при поражении ветвей артерий до 2 мм. При поражении 2–5 мм в качестве альтернативы рассматривают выполнение ТЛБА ветвей легочных артерий. ЛАГ-специфическая терапия показана пациентам с дистальным поражением легочных артерий^{4,5}. Первые сообщения об ангиопластике легочных артерий относятся к 1988 г.^{58,59}, однако первая серия случаев, в которую были включены 18 больных с ХТЭЛГ, перенесших баллонную ангиопластику, была опубликована

только 13 лет спустя⁶⁰. На тот момент проведение ТЛБА было сопряжено с множеством жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время методы ангиопластики подверглись значительной модификации и продемонстрировали высокую эффективность и безопасность при неоперабельной ХТЭЛГ при условии правильного отбора больных с дистальным типом поражения легочного сосудистого русла⁶¹. Впервые в России ТЛБА у больного с неоперабельной формой ХТЭЛГ была выполнена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в 2014 г. По данным Н.М. Данилова, с 2014 по 2021 г. на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» проведено 420 ТЛБА у 120 пациентов (неопубликованные данные). Летальных случаев в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано. Жизнеугрожающие осложнения, такие как перфорация (2,6%) и реперфузионный отек легких (2,4%), встречались редко. Шестилетняя выживаемость пациентов составила 93%. Еще в 2018 г. ТЛБА в алгоритме лечения у неоперабельных больных ХТЭЛГ рассматривалась как дополнительный метод терапии⁶². Ситуация менялась

по мере совершенствования доказательной базы метода. Так, согласно последним рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов, ТЛБА легочных артерий рекомендована пациентам с ХТЭЛГ в случае, когда оперативное лечение невозможно, или при резидуальной ЛГ после ТЭЭ⁴. В таких случаях пациентам с ХТЭЛГ может помочь только ЛАГ-специфическая терапия. Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, обладающий максимальной доказательной базой и успешно применяемый в повседневной практике, рекомендован и является препаратом выбора для симптомных пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ^{52,63–65}.

У пациентов с ХТЭЛГ представляет интерес так называемый мультимодальный подход, предполагающий сочетание нескольких методов лечения (ТЭЭ, ТЛБА, таргетная терапия). В немецком проспективном наблюдательном когортном исследовании изучали возможности последовательного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуатом и ТЛБА⁶⁶.

⁵⁶ Mahmud E., Madani M.M., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71. № 21. P. 2468–2486.

⁵⁷ Madani M.M. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy // Methodist DeBakey Cardiovasc. J. 2016. Vol. 12. № 4. P. 213–218.

⁵⁸ Handa K., Sasaki Y., Kiyonaga A. et al. Acute pulmonary thromboembolism treated successfully by balloon angioplasty – a case report // Angiology. 1988. Vol. 39. P. 775–778.

⁵⁹ Voorburg J.A., Cats V.M., Buis B. et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism // Chest. 1988. Vol. 94. P. 1249–1253.

⁶⁰ Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 10–13.

⁶¹ Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Kim N.H. et al. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Respir. Med. 2021. Vol. 177. ID 106293.

⁶² Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. № 1.

⁶³ Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 4. P. 319–329.

⁶⁴ Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 5. P. 1293–1302.

⁶⁵ McLaughlin V.V., Jansa P., Nielsen-Kudsk J.E. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study // BMC Pulm. Med. 2017. Vol. 17. № 1. P. 216.

⁶⁶ Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D. et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Pulm. Circ. 2018. Vol. 8. № 3.



Больные с неоперабельной ХТЭЛГ принимали риоцигуат в максимальной дозе за три месяца до ТЛБА. После оценки эффективности терапии пациентам проводили ангиопластику. Через шесть месяцев после окончательного вмешательства оценивали общий терапевтический эффект. Основными показателями исхода были параметры легочной гемодинамики и ФК по классификации ВОЗ. Результаты исследования показали преимущества последовательного подхода. На фоне терапии риоцигуатом наблюдалось статистически значимое снижение ФК по классификации ВОЗ, среднего ДЛА и ЛСС. Выраженность представленных изменений значительно увеличивалась после ТЛБА.

Докладчик на примере клинических случаев рассмотрел варианты комбинированного подхода к лечению пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Клинический случай 1. Пациентка 60 лет с неоперабельной ХТЭЛГ (высокое ЛСС и дистальный тип поражения легочных артерий) и субтотальным стенозом ствола левой коронарной артерии, который был компрессирован расширенным стволом легочной артерии. Лечение начато с ТЛБА (четыре сессии в течение трех месяцев). После вмешательства наблюдалось выраженное улучшение легочного кровотока, преимущественно в нижних долевых участках обоих легких, которое сопровождалось снижением уровней ЛСС (приблизительно в два раза) и ДЛА. На фоне уменьшения размеров легочной артерии отмечалось полное исчезновение признаков поражения ствола коронарной артерии.

После ТЛБА появилась возможность выполнения ТЭЭ (трансформация неоперабельной ХТЭЛГ в операбельную форму), которая была проведена в плановом порядке. Кроме того, был назначен риоцигуат. При контрольном обследовании все гемодинамические параметры соответствовали целевым значениям. *Клинический случай 2.* Пациентка 43 лет с диагнозом ХТЭЛГ госпитализирована в тяжелом состоянии – с одышкой и признаками правожелудочковой сердечной недостаточности (отеки, гидроторакс, признаки венозного застоя в печени). Уровень артериального давления составил 85–90/60 мм рт. ст., показатели дистанции в тесте шестиминутной ходьбы – 350 м, ЛСС – 1600 дин/с/см⁵. Поскольку высокие показатели ЛСС являются противопоказанием к ТЭЭ, хирургическое лечение пришлось отложить. Назначение риоцигу-

ата не представлялось возможным в связи с артериальной гипотонией.

Таким образом, единственным возможным методом лечения в данном случае была ТЛБА. После успешно проведенного вмешательства отмечалось снижение ДЛА и ЛСС. В связи с увеличением артериального давления до 100/65 мм рт. ст. был назначен риоцигуат с титрованием дозы. На фоне приема препарата нежелательных явлений не зарегистрировано, переносимость терапии была удовлетворительной. В дальнейшем выполнена ТЭЭ легочных артерий с положительным результатом.

Таким образом, для оптимизации помощи больным ХТЭЛГ целесообразно использовать гибридный подход с включением хирургических методов, ТЛБА и ЛАГ-специфических препаратов с доказанной эффективностью.

Заключение

Адемпас (риоцигуат) – препарат для лечения отдельных форм ЛАГ и ХТЭЛГ с уникальным двойным механизмом действия, который принципиально отличается от такового у других ЛАГ-специфических препаратов. Речь идет, во-первых, о стимуляции растворимой гуанилатциклазы и, во-вторых, об увеличении чувствительности растворимой гуанилатциклазы к эндогенному оксиду азота⁶⁷. Риоцигуат обладает вазорелаксирующим, антипролиферативным и противовоспалительным эффектами. Согласно результатам исследований, на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с ЛАГ

и ХТЭЛГ улучшаются функциональный статус, гемодинамические параметры, отмечается регресс явлений ремоделирования правых отделов сердца^{34, 52, 63–65, 68}. У пациентов с ЛАГ риоцигуат снижает вероятность клинического ухудшения³⁴.

В соответствии с евразийскими рекомендациями^{4, 5}, риоцигуат может использоваться у пациентов с ЛАГ (стартовая монотерапия, оптимизация терапии в рамках стратегии переключения, в составе комбинированной терапии с АРЭ и/или ингаляционным илопростом), а также у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ⁶⁹. ☺

⁶⁷ Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 20. P. 2263–2273.

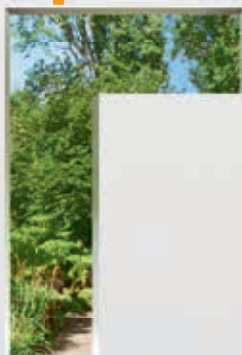
⁶⁸ Marra A.M., Halank M., Benjamin N. et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study) // *Respir. Res.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 258.

⁶⁹ Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас (ЛП-002639 от 23.09.2020).

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простанаоидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного

вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминлитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе препарата); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например,

ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин) и пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастрит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в различных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.
АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

PP-ADE-RU-0079-1 от 07 октября 2020 года



Как в борьбе за эффективность не потерять безопасность антикоагулянтной терапии

Распространенность сердечно-сосудистой патологии, в том числе хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, неуклонно растет. На сегодняшний день антикоагулянтная терапия признана основой профилактики и лечения кардиоэмболических осложнений, тромбоемболии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушением сердечного ритма. В ходе сателлитного симпозиума прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области кардиологии, посвященные вопросам эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эксперты представили актуальные данные и обсудили особенности применения новых пероральных антикоагулянтов прямого действия, нейтрализующих циркулирующие факторы свертывания крови.

Полиморбидность как фактор, влияющий на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Симпозиум открыл руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального исследовательского центра (НМИЦ) кардиологии, д.м.н., профессор Сергей Николаевич ТЕРЕЩЕНКО. Он отметил, что в силу неуклонного старения населения проблема лечения сердечно-сосудистых заболеваний в старшей возрастной группе остается крайне актуальной. Установлено, что около 10% лиц старшей возрастной группы имеют фибрилляцию предсердий (ФП), причем ее частота увеличивается с возрастом¹.

Большинство пациентов с ФП – лица пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. Согласно общепринятому определению, коморбидное состояние – хроническое заболевание, которое проявляется одновременно с другим заболеванием. Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов кардиологического профиля в клинической практике – сахарный диабет, сердеч-

ная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, почечная недостаточность. К назначению терапии таким пациентам необходимо подходить крайне осторожно, анализируя соотношение пользы и риска, возможность взаимодействия лекарственных препаратов и ряд других факторов.

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), к факторам риска развития ФП относят пожилой возраст, генетическую предрасположенность, этническую принадлежность, мужской пол. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и другие коморбидные состояния способствуют увеличению частоты осложнений. У пациентов с ФП риск неблагоприятных исходов возрастает с повышением индекса коморбидности².

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ARISTOTLE наглядно отражена реальная популяция пациентов с ФП. Речь идет о па-

циентах различных клинических подгрупп с сопутствующими состояниями, получавших разнообразную дополнительную терапию. Так, 31% больных были старше 75 лет, 20% перенесли инфаркт миокарда, 35% имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 25% – сахарный диабет, 60% – хроническую болезнь почек (ХБП) разной степени³.

У пожилых пациентов с ФП риск развития инсульта и кровотечений выше. Это необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии. Фармакотерапия, назначаемая пожилым лицам, должна быть четко аргументированной и строго индивидуализированной.

В исследовании ARISTOTLE сравнивали эффективность апиксабана и варфарина, назначаемых в целях профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения пациентам с ФП и хотя бы одним дополнительным фактором риска развития инсульта (в частности, возраст 75 лет и старше). У пожилых пациентов с ФП апиксабан оказался эффективнее варфарина. Кроме того, применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой развития кровотечений и смертностью. Показано, что апиксабан более безопасен для применения в старшей

¹ Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // JAMA. 2001. Vol. 285. № 18. P. 2370–2375.

² Proietti M., Esteve-Pastor M.A., Rivera-Caravaca J.M. et al. Relationship between multimorbidity and outcomes in atrial fibrillation // Exp. Gerontol. 2021. Vol. 153. ID 111482.

³ Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

возрастной группе не только по сравнению с варфарином, но и другими прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК)⁴.

Согласно данным ретроспективного анализа, выполненного по запросу и при финансировании Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), апиксабан превосходит по профилю безопасности другие антикоагулянты, в частности ривароксабан и дабигатран⁵.

В исследовании ARISTOPHANES изучали эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП. Апиксабан (Эликвис) превзошел как варфарин, так и другие пероральные антикоагулянты по эффективности и безопасности у пациентов с неклапанной ФП независимо от наличия сопутствующей ИБС. Во время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта и большого кровотечения в горле пациентов, принимавших апиксабан, была ниже, чем у пациентов, получавших дабигатран или ривароксабан⁶.

В согласительных рекомендациях по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП в качестве препарата первого выбора у пациентов в возрасте старше 75 лет назван апиксабан⁷.

В рекомендациях ESC 2020 г. только апиксабан рекомендован в полной дозе пациентам с риском или историей желудочно-кишечных кровотечений.

К настоящему моменту разработан ряд систем по применению различных лекарственных средств у пожилых больных. В соответствии с системой FORTA, разработанной европейскими экспертами, у лиц пожилого возраста с ФП применение апиксабана дает максимальный эффект (категория А) по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами.

Фибрилляция предсердий часто сопровождается ХСН и неблагоприятно воздействует на течение и прогноз заболевания. Иными словами, ФП является не только причиной, но и следствием ХСН. В клинических исследованиях установлена двунаправленная патофизиологическая взаимосвязь между сердечной недостаточностью и ФП. Приходится констатировать, что ряд вопросов, касающихся тактики ведения данной группы пациентов, остается нерешенным.

Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН с участием 1003 пациентов с ХСН и ФП, 44,2% больных не принимают антикоагулянтов. Только 23,5% получают ПОАК, 25,5% – варфарин⁸.

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают эффективность ПОАК у пациентов с ХСН и ФП. В рандомизированном открытом исследовании AUGUSTUS апиксабан (Эликвис) продемонстрировал преимущества перед варфарином у пациентов с ФП, острым коронарным синдромом (ОКС) и сердечной недостаточностью в от-

ношении риска развития кровотечений⁹. Анализ данных ретроспективного исследования ARISTOPHANES подтвердил преимущество апиксабана (Эликвис) в отношении эффективности и безопасности перед варфарином у пациентов с ФП и ХСН. Апиксабан положительно влиял на снижение риска инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений.

Таким образом, тактикой лечения с доказанным положительным влиянием на прогноз при сочетании ФП и ХСН является антикоагулянтная терапия.

Как известно, у пожилых пациентов часто имеют место нарушение функции почек, ХБП. На сегодняшний день доказана связь ХБП с повышенным риском инсульта и геморрагических осложнений. В исследованиях последних лет зафиксировано благотворное влияние антикоагулянтной терапии на частоту инсульта, системной эмболии и крупных кровотечений. Так, исследователи оценивали изменения функции почек с течением времени и их взаимосвязь с исходами в периоде наблюдения у пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин. У пациентов с нормальной, умеренно сниженной функцией почек и среднетяжелым нарушением функции почек апиксабан был одинаково эффективен и безопасен. То есть эти показатели не зависели от скорости клубочковой фильтрации и превысили таковые варфарина^{10,11}.

⁴ Li X.S., Deitelzweig S., Keshishian A. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients // *Thromb. Haemost.* 2017. Vol. 117. № 6. P. 1072–1082.

⁵ Graham D.J., Baro E., Zhang R. et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation // *Am. J. Med.* 2019.

⁶ Lip G.Y.H., Keshishian A., Li X. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients // *Stroke.* 2018. Vol. 49. № 12. P. 2933–2944.

⁷ Diener H.C., Aisenberg J., Ansell J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2 // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. P. 860–868.

⁸ Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В. и др. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр // *Сердечная недостаточность.* 2016. Т. 17. № 6. С. 418–426.

⁹ Hijazi Z., Alexander J.H., Li Z. et al. Apixaban or vitamin K antagonists and aspirin or placebo according to kidney function in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial // *Circulation.* 2021. Vol. 143. № 12. P. 1215–1223.

¹⁰ Andreotti F., Rocca B., Husted S. et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 46. P. 3238–3249.

¹¹ Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 4. P. 451–460.



Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше – 2021»

В заключение профессор С.Н. Терещенко подчеркнул, что выбор стратегии лечения пожилых пациентов с коморбидной патологией должен основываться на взвешенной оценке индивидуальных

особенностей больных, свойства лекарственных препаратов и ряде других факторов. Необходимо помнить, что одним из основных компонентов стратегии лечения является комплаенс. Крайне

важно объяснять пациентам цели и пользу терапии, ее продолжительность, последствия отказа от нее. Выбор терапии – право пациентов, однако ее правильный выбор – заслуга врача.

Антикоагуляция при проведении процедур для восстановления ритма при фибрилляции предсердий

Ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НМИЦ кардиологии, профессор кафедры кардиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Татьяна Марковна УСКАЧ акцентировала внимание коллег на современных международных и национальных рекомендациях по применению антикоагулянтной терапии для восстановления ритма при ФП.

В рекомендациях 2020 г. ESC по лечению фибрилляции предсердий предложена стратегия, разработанная при особом участии Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA). Данная стратегия предусматривает применение антикоагулянтов, контроль клинической симптоматики и коррекцию коморбидности/софакторов риска. Терапия контроля ритма рекомендована для улучшения симптоматики и качества жизни пациентов с ФП¹².

В международном рандомизированном открытом исследовании EAST-AFNET 4 четко показано преимущество тактики раннего контроля ритма сердца у пациентов с ФП. Первичными конечными точками слу-

жили сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация по причине сердечной недостаточности или ОКС. У пациентов группы раннего контроля ритма отмечался меньший риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта либо госпитализации с обострением сердечной недостаточности или ОКС, а также меньший риск смерти от отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта¹³.

Сегодня в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики инсульта у пациентов с ФП при кардиоверсии. По мнению экспертов ESC, таким пациентам при сопровождении кардиоверсии рекомендуются прямые пероральные антикоагулянты (класс – I, уровень – A), поскольку они не менее эффективны и безопасны, чем варфарин. Кардиоверсии предшествует трехнедельный курс антикоагулянтной терапии. Чреспищеводная эхокардиография для исключения внутрисердечного тромбоза может быть назначена в качестве альтернативы трехнедельной предоперационной антикоагуляции при планировании ранней кардиоверсии. У пациентов с ФП более 24 часов до кардиоверсии терапевтическая антикоагуляция должна продолжаться как минимум четыре неде-

ли даже при успешном восстановлении синусового ритма. Затем, принимая решение о длительной терапии антикоагулянтами, оценивают факторы риска инсульта.

Данные рекомендации основаны на результатах исследований эффективности прямого перорального антикоагулянта у пациентов с ФП, подвергающихся плановой кардиоверсии. Первым таким исследованием стало исследование X-VerT. На основании его результатов ривароксабан признан эффективной и безопасной альтернативой варфарину. Ривароксабан обеспечивал быструю кардиоверсию¹⁴.

В исследовании ENSURE-AF сравнивали эффективность эдоксабана и варфарина у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация инсульта, системного эмболического события, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При сравнении групп эдоксабана и варфарина установлено, что результаты не зависели от стратегии и антикоагулянтного статуса¹⁵.

Исследование EMANATE показало, что применение апиксабана при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП статистически значительно снижает частоту инсультов и системных тромбоэмболий по сравнению с антагонистом гепарина/витамина К¹⁶.

¹² 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 5. P. 373–498.

¹³ Kirchhof P., Camm A.J., Goette A. et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 14. P. 1305–1316.

¹⁴ Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 47. P. 3346–3355.

¹⁵ Goette A., Merino J.L., Ezekowitz M.D. et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10055. P. 1995–2003.

¹⁶ Ezekowitz M.D., Pollack C.V., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2959–2971.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

Согласно метаанализу данных семи исследований, ПОАК, не содержащие антагонистов витамина К, так же безопасны и эффективны, как варфарин, при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП¹⁷.

В соответствии с практическим руководством EHRA 2021 г. по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, кардиоверсия выполняется на фоне трехмесячной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами при хорошей приверженности пациентов лечению. При плохой приверженности необходимо исключить тромбоз при проведении чреспищеводной эхокардиографии¹⁸.

После кардиоверсии пожизненная антикоагулянтная терапия назначается пациентам при пароксизмальной и персистирующей ФП с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. У пациентов с минимальным риском инсульта длительность антикоагулянтной терапии составляет четыре недели при ФП более 48 часов. У пациентов с продолжительностью ФП менее 48 часов показанием к длительному применению антикоагулянтов в настоящее время не установлены, их определяет врач.

По словам профессора Т.М. Ускач, сложным остается вопрос о назначении долгосрочной терапии для контроля ритма. Это обусловлено прежде всего наличием у большинства пациентов с нарушениями ритма структурных изменений сердца, ИБС, сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Для таких пациентов выбор антиаритмических препаратов ограничен амиодароном. Соталол в последних рекомендациях по лечению

сердечной недостаточности противопоказан при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. В связи с этим все более высокий уровень доказательности в лечении пациентов с ФП, восстановлении и удержании синусового ритма приобретает катетерная абляция.

В рекомендациях ESC 2020 г. по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий сказано, что у таких больных с факторами риска инсульта, не принимавших пероральных антикоагулянтов перед катетерной абляцией, целесообразно проводить предоперационную профилактику инсульта, включающую инициацию антикоагулянтной терапии. Предпочтительна терапевтическая антикоагуляция в течение как минимум трех недель до катетерной абляции или проведение чреспищеводной эхокардиографии для исключения тромба в левом предсердии перед катетерной абляцией. После катетерной абляции проводится системная антикоагулянтная терапия варфарином или ПОАК не менее двух месяцев. Решение о значительной пролонгации системной антикоагуляции по истечении двух месяцев после абляции принимается на основании оценки риска инсульта независимо от успеха или неудачи катетерной абляции.

Таким образом, антикоагулянтная терапия у больных, подвергающихся процедуре катетерной абляции при ФП, является важной составляющей профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Опубликованы исследования эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагу-

лянтов при катетерной абляции. В открытом рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании AXAFA-AFNET 5 с участием 674 пациентов первичной составной конечной точкой были смерть от всех причин, инсульт и большое кровотечение. Пациенты получали апиксабан до катетерной абляции и 90 дней после нее. Авторы сделали вывод, что апиксабан безопасен и эффективен у пациентов, перенесших абляцию мерцательной аритмии с риском развития инсульта в отношении кровотечения, инсульта и когнитивных нарушений¹⁹.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, перед кардиоверсией и/или катетерной абляцией ФП целесообразно назначать профилактическую антикоагулянтную терапию. Пациентам, получающим терапию прямыми пероральными антикоагулянтами в целевых дозах, абляцию проводят без отмены антикоагулянтного препарата²⁰.

Прием апиксабана два раза в день обеспечивает умеренную постоянную гипокоагуляцию. Многократные дозы препарата безопасны и хорошо переносятся пациентами²¹.

Итак, при проведении кардиоверсии, катетерной абляции рекомендуется непрерывная терапия пероральными антикоагулянтами. ПОАК не уступают антагонистам витамина К в эффективности и безопасности перипроцедуральной антикоагуляции. Выбор препарата и длительности терапии должен быть основан на определении риска в каждом конкретном случае.

¹⁷ Telles-Garcia N., Dahal K., Kocherla C. et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 268. P. 143–148.

¹⁸ Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Europace. 2021.

¹⁹ Kirchhof P., Haessler K.G., Blank B. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2942–2955.

²⁰ Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 г. // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 7. С. 4594.

²¹ Frost C., Nepal S., Wang J. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 5. P. 776–786.

**Риски и выгода антикоагулянтной терапии при сочетании фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца**

Как отметил заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава Самарской области, д.м.н., профессор Дмитрий Викторович ДУПЛЯКОВ, около 30% пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, имеют ИБС и являются кандидатами для двойной терапии. В то же время у 6–21% пациентов с инфарктом миокарда отмечается постоянная или пароксизмальная форма ФП. Врачам и пациентам приходится балансировать между риском развития ишемических событий – инсульта, тромбоза стента и повышенным риском внутримозговых и других кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

В клинической практике встречаются три возможных варианта выявления ФП, каждый из которых требует определенного терапевтического подхода:

- 1) пациент попадает в стационар с уже установленной ФП по поводу планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или ОКС;
- 2) у пациента в анамнезе отсутствует ФП, но она возникает при ОКС, при ухудшении состояния либо выявляется при нахождении пациента в стационаре;
- 3) ФП возникает на амбулаторном этапе после выписки из стационара после стентирования, назначения короткой или пролонгированной двойной антитромбоцитарной терапии, в результате планового или экстренного ЧКВ.

Большинство проведенных в последние годы исследований, таких как WOEST, PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST, включали пациентов, у которых в анамнезе имела место ФП. Однако 2021 г. ознаменовался выходом обновленных рекомендаций по лечению ФП, подготовкой консенсуса экспертов по антикоагулянтам при ФП у пациентов с венозной тромбозом и ЧКВ.

Особый интерес вызывает рандомизированное клиническое исследование AUGUSTUS, поскольку в нем участвовали пациенты с ИБС и ФП. Исследователи изучали эффективность антитромбоцитарной терапии после ОКС или ЧКВ на фоне ФП²². Исследование было спланировано с дизайном 2 × 2: пациенты были рандомизированы в группы апиксабана (стандартная доза для пациентов с ФП – 5 мг два раза в день) или варфарина, а также группы аспирина 81 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила шесть месяцев. Всем пациентам в качестве ингибитора P2Y₁₂ назначали клопидогрел. Первичной конечной точкой исследования служила частота больших и небольших клинически значимых кровотечений.

Оценка рисков кровотечений по ISTH продемонстрировала преимущество апиксабана перед варфарином – 10,5 и 14,7% соответственно. Частота вторичных конечных точек – смерть + госпитализация, а также комбинации ишемических осложнений у получавших апиксабан была ниже, чем у принимавших варфарин. При оценке частоты вторичных точек отмечалась сопоставимость данного показателя в группах терапии аспирином и двойной терапией без аспирина.

Кроме того, у пациентов с ОКС и ЧКВ или плановой ЧКВ на фоне ФП применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой развития тромбоза стента, чем использование антагонистов витамина К. Таким образом, результаты исследования AUGUSTUS продемонстрировали, что у пациентов с ФП и показаниями к двойной антиагрегантной терапии на фоне применения апиксабана в комбинации с клопидогрелом достоверно снижаются частота больших и клинически значимых кровотечений, риск развития инсульта, частота госпитализаций, смертность.

На основании результатов исследований PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS были проведены метаанализ и кокрейновский обзор. Авторы поддержали исключение аспирина из двойной или тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ. Исследователи также пришли к заключению, что ПООК безопаснее антагонистов витамина К^{23,24}.

Согласно последним рекомендациям ESC, пациентам с ФП и ОКС после неосложненного ЧКВ, при низком риске тромбоза стента показаны короткие курсы тройной терапии (около одной недели) с последующим переходом на двойную терапию с применением пероральных антикоагулянтов и ингибитора P2Y₁₂, предпочтительно клопидогрела, до 12 месяцев. Применение тройной терапии с аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом более недели рассматривается в том случае, если риск тромбоза выше риска кровотечения.

По мнению экспертов ESC, только апиксабан рекомендован пациентам с ФП и консервативным лечением ОКС. Апиксабан 5 мг назначают два раза в день с одним антиагрегантом

²² Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 16. P. 1509–1524.

²³ Potpara T.S., Mujovic N., Proietti M. et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials // Europace. 2020. Vol. 22. № 1. P. 33–46.

²⁴ Al Said S., Katus H.A., Alabed S. Cochrane corner: NOACs in atrial fibrillation patients post-percutaneous coronary intervention // Heart. 2020. Vol. 106. № 17. P. 1293–1295.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

(клопидогрел) в течение не менее шести месяцев²⁵.

Следует отметить, что только апиксабан рекомендован в полной дозе в составе двойной и тройной терапии пациентам с высоким риском кровотечений.

На Европейском конгрессе кардиологов были представлены данные рандомизированного клинического исследования MASTER DAPT, в котором оценивали оптимальную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием у пациентов с высоким риском развития кровотечений и потребностью в длительном (более 12 месяцев) приеме антикоагулянтов. Через месяц

после ЧКВ пациентов рандомизировали на группы монотерапии антиагрегантом или продолжения двойной антитромбоцитарной терапии как минимум в течение еще двух месяцев²⁶.

Как показали результаты исследования, у пациентов с высоким риском кровотечения прекращение двойной антитромбоцитарной терапии через месяц после имплантации коронарного стента с биоразлагаемым полимером не уступает стандартной терапии с точки зрения клинических проявлений и серьезных побочных эффектов. Кроме того, сокращенная двойная антитромбоцитарная терапия способствует снижению частоты серьезных или клинически значимых кровотечений.

Подводя итог, профессор Д.В. Дуляков подчеркнул, что до 50% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с ЧКВ и исходно синусовым ритмом имеют высокий риск развития ФП в течение последующих двух лет. В настоящее время тройная антитромбоцитарная терапия лимитирована периодом нахождения пациента в стационаре. При наличии риска кровотечений назначают ПОАК апиксабан и дабигатран 110 мг два раза в день. При этом только апиксабан рекомендован в полной дозе пациентам с риском или историей желудочно-кишечных кровотечений. Из ингибиторов P2Y12 клопидогрел остается препаратом выбора.

Современные подходы к ведению пациентов с венозной тромбоземболией на фоне онкологического заболевания

В продолжение темы д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Вячеслав Валентинович АНДРИЯШКИН отметил, что у онкологических больных имеется комплекс предпосылок для формирования тромбоземболических осложнений. Основные факторы риска развития венозного тромбоза обусловлены прежде всего злокачественной опухолью, которая вызывает гиперкоагуляционный сдвиг гемостаза, метастазирует, провоцирует асцит, венозную застой. Выделяют также факторы риска, связанные с общим состоянием пациента, его возрастом и агрессивными методами лечения онкологических заболеваний.

Перечень венозных тромбоземболических осложнений у онкологиче-

ских пациентов достаточно широк. Это не только тромбоз глубоких и поверхностных вен и обусловленная им тромбоземболия легочных артерий (ТЭЛА), но и тромбоз мезентериальных, почечных, печеночных вен, портальной вены, венозная гангрена. У больных со злокачественными новообразованиями риск венозных тромбоземболических осложнений и соответственно смерти от легочной эмболии как минимум в шесть раз выше, чем у пациентов других категорий. Ситуация осложняется тем, что тромбозы не всегда сопровождаются клинической симптоматикой и их частота увеличивается при метастатическом поражении. ТЭЛА – вторая по частоте причина смерти больных со злокачественными новообразованиями^{27, 28}.

Особое значение проблема канцер-ассоциированных тромбозов при-

обретает в связи с тенденцией к общему старению населения и увеличению частоты выявления онкологических заболеваний. Среди пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями доля больных со злокачественными новообразованиями составляет 20%²⁹. Очевидно, что число пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами и обусловленной ими ТЭЛА с каждым годом будет увеличиваться.

Течение тромбозов у онкологических больных характеризуется рядом особенностей. Речь идет о скудной клинической симптоматике тромбоза глубоких вен, сочетанном поражении различных венозных бассейнов, распространенном характере тромбоза, тяжести осложнений. Кроме того, легочная эмболия нередко становится первым проявлением венозных тромбоземболических осложнений. Как правило, на фоне канцер-ассоциированных тромбозов развиваются массивные эмболии с выраженной

²⁵ Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 14. P. 1289–1367.

²⁶ Frigoli E., Smits P., Vanckx P. et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) study // Am. Heart J. 2019. Vol. 209. P. 97–105.

²⁷ Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133. Suppl. 6. P. 381S–453S.

²⁸ Choueiri T.K., Schutz F.A.B., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 13. P. 2280–2285.

²⁹ Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why // Eur. Respir. Rev. 2019. Vol. 28. № 151. P. 180119.



дыхательной недостаточностью, часто завершающиеся фатальным исходом. Лечить таких больных крайне сложно. Нередко у пациентов с онкологическими заболеваниями нелеченый венозный тромбоз приводит к развитию тяжелой формы посттромботической болезни, трофических венозных язв. Подтверждение тому – данные регистра RIETE (14 391 пациент с венозными тромбозами с осложнениями). В отличие от пациентов без онкологических заболеваний у больных раком частота развития фатальной ТЭЛА и фатального кровотечения выше³⁰.

В процессе лечения венозных тромбозов осложнений у пациентов онкологического профиля на разных этапах участвуют различные специалисты. Так, на стационарном этапе (7–14-е сутки) пациентов с тромбозом глубоких вен, ТЭЛА наблюдают сосудистые хирурги, кардиологи, реаниматологи, терапевты, на амбулаторном этапе (3–6 месяцев и более) – общие хирурги, сосудистые хирурги, кардиологи, гематологи, онкологи.

Несмотря на современные достижения хирургии в области лечения острой артериальной непроходимости, в частности использование катетера Фогарти, при венозном тромбозе методы оперативного вмешательства неэффективны, поскольку не устраняют компоненты триады Вирхова – повреждение эндотелия сосуда, замедление тока и изменение состава крови. В этом случае задача хирургов – предотвратить ТЭЛА, когда высока вероятность ее развития. Остановить же прогрессирование венозного тромбоза и предотвратить его рецидив способна только антикоагулянтная терапия.

Таким образом, показаниями к хирургической профилактике легочной эмболии являются флотирующие тромбы, угрожающие развитием массивной ТЭЛА, или невозможность проведения либо

неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии.

Алгоритм ведения пациентов с венозными тромбозами с осложнениями отражен в отечественных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений (2015). Приоритет принадлежит антикоагулянтной терапии. При впервые возникшем неспровоцированном тромбозе длительность приема антикоагулянтов составляет не менее трех месяцев, при тромбозе глубоких вен или ТЭЛА этот срок продлевается на неопределенное время. При рецидивирующем тромбозе глубоких вен или ТЭЛА, имплантации кава-фильтра антикоагулянтная терапия назначается на неопределенно долгий срок. При канцер-ассоциированных тромбозах терапию проводят неопределенно длительно или по крайней мере до излечения онкологического заболевания.

В последние годы был опубликован ряд исследований с участием пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом, в которых сравнивали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов и низкомолекулярного гепарина (дальтепарин).

В исследовании CARAVAGGIO у больных онкологическими заболеваниями с острым тромбозом проксимальных глубоких вен или ТЭЛА сравнивали эффективность апиксабана и инъекционного дальтепарина. Лечение проводилось в течение шести месяцев. Первичным исходом по эффективности была объективно подтвержденная рецидивирующая венозная тромбоземболия в течение периода исследования. Основным исходом по безопасности было отсутствие большого кровотечения. Авторы исследования сделали вывод, что апиксабан не уступает по эффективности и безопасности инъекционному дальтепарину при онкоассоциированных венозных тромбоземболических

осложнениях. При использовании апиксабана не наблюдалось увеличения частоты больших кровотечений, включая желудочно-кишечные. Результаты исследования позволяют расширить когорту пациентов с онкоассоциированными тромбозами, которым можно назначать апиксабан, в том числе за счет пациентов с онкологической патологией желудочно-кишечного тракта³¹.

В российских рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO 2020 г. для профилактики и лечения венозных тромбоземболических осложнений у онкологических больных прежде всего рассматривается низкомолекулярный гепарин. Вместе с тем рекомендуются и прямые пероральные антикоагулянты, в том числе апиксабан.

В свою очередь в последних рекомендациях NCCN и Американской коллегии торакальных врачей (2021) предусмотрено применение ПОАК в качестве препаратов первого ряда при канцер-ассоциированных венозных тромбозах и только апиксабану присвоен наивысший уровень доказательности – I. При этом апиксабан может быть предпочтительным вариантом у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Вероятно, применение эдоксабана и ривароксабана ассоциируется с более высоким риском большого желудочно-кишечного кровотечения.

Завершая выступление, профессор В.В. Андрияшкин еще раз подчеркнул, что онкологическое заболевание – один из наиболее значимых факторов риска возникновения венозных тромбоземболических осложнений. Индивидуальный подход к лечению и своевременное назначение адекватной антикоагулянтной терапии с использованием современных ПОАК позволяют предотвратить развитие и прогрессирование венозных тромбоземболических осложнений у онкологических больных. ☺

³⁰ Monreal M., Falgá C., Valdés M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry // J. Thromb. Haemost. 2006. Vol. 4. № 9. P. 1950–1956.

³¹ Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 17. P. 1599–1607.



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек: причина или следствие?

Несмотря на достижения современной фармакологии, поиск эффективных методов лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса продолжается. В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека» с участием ведущих кардиологов. Они обсудили новые европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, результаты завершившихся исследований ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Особое внимание эксперты уделили исследованиям препарата дапаглифлозин, который продемонстрировал эффективность в снижении риска прогрессирования сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых осложнений независимо от гликемического статуса пациентов и фоновой терапии.

Новости Европейского кардиологического конгресса: рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности

Профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) Светлана Владимовна ВИЛЛЕВАЛЬДЕ рассмотрела новые европейские рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности. Она отметила, что представление рекомендаций по сердечной недостаточности было одним из самых значимых событий на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 27–30 августа 2021 г.¹ Новая версия рекомендаций сфокусирована на диагностике и лечении, поскольку подходы к профилактике сердечной недоста-

точности, основанные на управлении сердечно-сосудистым риском и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, освещены в других документах. Кроме того, современные рекомендации имеют практическую направленность. В них сделан акцент на вмешательствах, позволяющих достигать основных целей в лечении пациентов с сердечной недостаточностью: снижение смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, улучшение функционального и клинического статуса, повышение качества жизни пациентов. По сравнению с версией 2016 г. в обновленных рекомендациях представлены семь новых концепций, 41 новая рекомендация, а также изменены формулировки и уровни доказательности 15 рекомендаций. Согласно определению, сердечная недостаточность – это не отдельный диагноз, а клинический

синдром, состоящий из основных симптомов (например, одышки, отека лодыжек, усталости), которые могут сопровождаться рядом признаков (например, повышенным уровнем давления в яремных венах, хрипами в легких, периферическими отеками). Это обусловлено структурными и/или функциональными изменениями сердца, которые приводят к повышенному внутрисердечному давлению и/или неадекватному сердечному выбросу в покое и/или во время нагрузки.

В рекомендациях ESC 2021 г. четко определены отдельные фенотипы сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса. Обновлены алгоритмы диагностики сердечной недостаточности, они основаны на выявлении факторов риска, клинических симптомов или признаков, патологических изменений на электрокардиограмме.

В новых рекомендациях термин «сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса» претерпел изменения. Те-

¹ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 36. P. 3599–3726.

Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

перь он звучит так: «сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса». Изменены критерии диагностики данного фенотипа сердечной недостаточности. Повышенный уровень натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP), признаки структурного заболевания сердца делают диагноз более вероятным, но не являются обязательными, если точность измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не вызывает сомнений. Для постановки диагноза «сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса» теперь достаточно наличия симптомов, признаков и верификации ФВЛЖ в диапазоне 41–49%. Добавлена таблица с рекомендациями по лечению сердечной недостаточности со слегка сниженной ФВЛЖ. Основанием для подобных изменений послужили результаты ретроспективных анализов ряда рандомизированных клинических исследований с участием пациентов как с низкой, так и сохраненной фракцией выброса. Показана возможность улучшения прогноза для пациентов с ФВЛЖ в диапазоне 41–49% при использовании терапии с доказанной эффективностью у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). У пациентов с сердечной недостаточностью со слегка сниженной ФВЛЖ в целях снижения частоты госпитализаций с СН и смерти можно рассмотреть применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), препарата сакубитрил/валсартан (класс рекомендаций – Ib, уровень доказательности – C).

Ключевые изменения связаны с лечением СНнФВ: разработан упрощенный алгоритм лечения, добавлен алгоритм лечения на основании фенотипов для индивидуального ведения больных. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (НГЛТ2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин теперь относятся к терапии с классом рекомендаций I, уровнем доказательности A. Четыре ключевых лекарственных подхода – ингибиторы АПФ или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы, АМКР, ингибиторы НГЛТ2 должны быть иницированы как можно скорее. Несмотря на наличие терапии, доказанно улучшающей прогноз пациентов с СНнФВ, ее назначение в реальной клинической практике недостаточно. Это может быть связано с терапевтической инертностью, недостаточной информированностью врачей в отношении доз препаратов, влияющих на выживаемость при сердечной недостаточности, опасениями в отношении риска развития нежелательных явлений, отсутствием надежного биомаркера для корректировки дозы.

К настоящему моменту накоплены данные о преимуществах комплексной болезнь-модифицирующей терапии перед традиционными методами лечения больных с СНнФВ. Метаанализ исследований показывает, что при использовании четырех основных классов лекарственных препаратов – АРНИ, ингибиторов НГЛТ2, бета-адреноблокаторов, АМКР у пациентов с СНнФВ существенно снижается риск развития основных конечных точек (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью) по сравнению со стандартной терапией ингибиторами АПФ/БРА в сочетании с бета-

адреноблокаторами. Важно, что замена ингибиторов АПФ на АРНИ, начало терапии АМКР и ингибиторами НГЛТ2 позволяют продлить жизнь пациентов с СНнФВ на 6,3 года при условии начала такой терапии в возрасте 55 лет².

Согласно рекомендациям ESC 2016 г., ступенчатая терапия хронической сердечной недостаточности требовала титрования препаратов до достижения целевых доз, и нередко процесс затягивался на полгода. Исходя из современных представлений, базирующихся на результатах клинических исследований, отсрочка на шесть месяцев недопустима, поскольку каждый основной препарат влияет на снижение показателей заболеваемости и смертности уже в течение 30 дней после начала лечения³.

Следует отметить, что дапаглифлозин в отличие от других базисных препаратов для лечения СНнФВ не требует титрования.

В какой последовательности назначать препараты для лечения СНнФВ?

Сегодня активно обсуждается алгоритм, согласно которому лечение начинают с бета-адреноблокаторов + ингибиторов НГЛТ2, затем добавляют АРНИ, далее АМКР. Все три этапа занимают четыре недели.

В основе данного алгоритма лежат следующие принципы:

- степень лечебного эффекта каждого класса препаратов не зависит от эффекта других;
- низкие начальные дозы основных лекарственных средств уже эффективны, а для ингибиторов НГЛТ2 начальная доза идентична целевой;
- добавление препарата с новым механизмом действия дает более значимое преимущество, чем титрование уже назначенных классов препаратов;

² Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10244. P. 121–128.

³ McMurray J.J.V., Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine // Circulation. 2021. Vol. 143. № 9. P. 875–877.



Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше – 2021»

- правильная последовательность назначения классов препаратов может улучшить безопасность и переносимость терапии;
- алгоритм предусматривает назначение терапии всеми четырьмя классами препаратов в течение четырех недель³.

Дальнейшее ведение пациента с СНнФВ зависит от ФВЛЖ, морфологии и длительности комплекса QRS. Для отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии акцент делается на длительности QRS у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. В качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти и смерти от любой причины у пациентов с сердечной недостаточностью неишемической этиологии используют имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (класс рекомендаций – IIa).

В обновленных рекомендациях особое внимание уделено диагностическим критериям и ведению пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Для ряда пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью рассматриваются трансплантация сердца (класс рекомендаций – I) и механическая поддержка кровообращения (класс рекомендаций – II) как окончательная терапия или терапия моста. Эксперты подчеркивают важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов и физической реабилитации для снижения госпитализаций с СН, улучшения каче-

ства жизни пациентов с сердечной недостаточностью.

Существенные изменения в рекомендациях коснулись ведения пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности сахарным диабетом (СД) 2-го типа, дефицитом железа и онкологическими заболеваниями. Так, ингибиторы НГЛТ2 рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и риском сердечно-сосудистых событий для уменьшения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти. Для пациентов с диабетом и СНнФВ рекомендуются дапаглифлозин, эмпаглифлозин и соаглифлозин.

Все пациенты с сердечной недостаточностью должны периодически проходить скрининг на выявление анемии и дефицита железа. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа следует рассмотреть у пациентов с симптомами сердечной недостаточности, недавно госпитализированных с сердечной недостаточностью, имеющих ФВЛЖ 50% и менее, для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Благодаря накопленным знаниям расширился раздел по кардиоонкологии. Пациентам с онкологическими заболеваниями с высоким риском кардиотоксичности перед запланированной противоопухолевой терапией целесообразно проходить обследование сердечно-сосудистой системы у кардиолога, имеющего

опыт или профессиональный интерес к кардиоонкологии.

В версии ESC 2021 г. важными являются новые рекомендации по подготовке пациентов с сердечной недостаточностью к выписке из стационара и ведению после госпитализации. Пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, необходимо тщательно обследовать перед выпиской, чтобы исключить признаки застоя и оптимизировать пероральную терапию. Важно, чтобы пероральная терапия, эффективность которой основана на доказательствах, была назначена до выписки. Ранний визит наблюдения рекомендован через одну-две недели после выписки для оценки признаков застоя, переносимости лекарственных средств, начала или титрования доказанной терапии.

В рамках современных рекомендаций подчеркивается важность использования стратегии самоконтроля, программ наблюдения пациентов на дому или в клинике для снижения риска госпитализации и смертности. Отмечается значимость вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции.

Таким образом, новые европейские рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности дополнены крайне важными концепциями и положениями, которые после внедрения в реальную практику позволят существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Исследование DAPA-HF: от проблем к решениям

Как отметила д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы им. И.В. Давыдовского (Москва) Анастасия Юрьевна ЛЕБЕДЕВА, среди клинических проблем, связанных с СНнФВ, прежде всего можно отметить высокую частоту госпитализации, поражение разных органов и систем, кардиоренальный синдром, сложность в подборе адекватной терапии, низкий процент

пациентов, получающих целевые дозы, сохраняющиеся симптомы сердечной недостаточности на фоне лечения, высокий риск смерти, остаточный риск неблагоприятных событий, ухудшение качества жизни. С целью оптимизации подходов к лечению СНнФВ проведено международное многоцентровое рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование DAPA-HF, в котором участвовали 4744 пациента с СНнФВ

(ФВЛЖ $\leq 40\%$) независимо от наличия СД 2-го типа. Всем пациентам в дополнение к уже рекомендованной терапии назначали дапаглифлозин 10 мг или плацебо. Медиана исследования составила 18 месяцев. Комбинированная первичная конечная точка включила ухудшение течения СНнФВ (госпитализация по поводу сердечной недостаточности или посещение отделения неотложной помощи) и сердечно-сосудистую смерть. Средний возраст участников исследования составил 66–67 лет. Более 75% были мужского пола. У пациентов отмечался II–IV функ-

Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

циональный класс по NYHA. При этом большинство пациентов (68% в основной группе и 67% в группе плацебо) имели II функциональный класс по NYHA. Средняя ФВЛЖ в обеих группах составила 31%. Более половины больных имели ишемическую болезнь сердца, нормальную функцию почек, 42% пациентов обеих групп – ранее поставленный диагноз СД 2-го типа⁴.

47% больных уже госпитализировались по поводу сердечной недостаточности. Медиана NT-proBNP – 1437 пг/мл. У участников исследования отмечалось снижение качества жизни. При распределении пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа недиагностированный СД 2-го типа выявлен у 3% пациентов. 42% имели СД 2-го типа в анамнезе, 37% пациентов – нарушенную толерантность к глюкозе. Эугликемия обнаружена у 18% пациентов.

Результаты исследования DAPA-HF подтвердили эффективность дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ. На фоне терапии дапаглифлозином на 26% снижался относительный риск событий первичной конечной точки (прогрессирование сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с контрольной группой. При этом терапия дапаглифлозином существенно уменьшала частоту каждого компонента первичной конечной точки (рис. 1)⁵. Преимущество дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ наблюдалось уже к 28-му дню терапии.

Примечательно, что в ходе наблюдений не выявлено зависимости эффекта дапаглифлозина от наличия СД 2-го типа. Так, терапия дапаглифлозином приводила к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки

независимо от статуса диабета и уровня гликированного гемоглобина у пациентов без СД 2-го типа⁶. Кроме того, согласно данным Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), применение дапаглифлозина (Форсига) ассоциировалось с уменьшением симптомов сердечной недостаточности у большинства пациентов. Больные отмечали повышение качества жизни на фоне лечения дапаглифлозином. Число умерших от любых причин в группе дапаглифлозина было меньше, чем в группе плацебо (снижение относительного риска на 17%). Различий в ухудшении функционирования почек не зафиксировано. Пациентов в группе дапаглифлозина, достигших комбинированной конечной точки почечных исходов, было меньше, чем в группе плацебо.

Запланированный анализ безопасности терапии в исследовании DAPA-HF продемонстрировал благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина (Форсига)⁵. Большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы, включая нежелательные явления, такие как гиповолемия, переломы и ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. При использовании дапаглифлозина уровень систолического артериального давления (САД) изменялся незначительно. Таким образом, профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо.

В целом дапаглифлозин продемонстрировал положительные клинические эффекты у пациентов с особенностями течения СНнФВ. Его эффективность не зависела от возраста больных, степени снижения фракции выброса, уровней

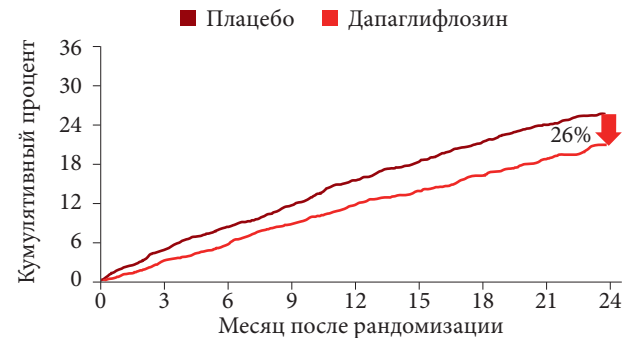


Рис. 1. Статистически значимое снижение риска событий первичной конечной точки на 26%

NT-proBNP, САД, гликемического статуса, этиологии сердечной недостаточности и фоновой терапии.

Дополнительный анализ исследования показал, что дапаглифлозин обеспечивает снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения сердечной недостаточности у пациентов, уже получающих терапию ингибитором АПФ/БРА и бета-адреноблокатором, на 34%⁷.

Результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для регистрации нового показания к применению препарата дапаглифлозина (Форсига) на территории Российской Федерации: СНнФВ (II–IV функциональный класс по NYHA) у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

В заключение профессор А.Ю. Лебедева отметила, что применение дапаглифлозина помогает решить основные задачи ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Препарат устраняет симптомы сердечной недостаточности, улучшает качество жизни, снижает частоту госпитализаций и улучшает прогноз пациентов.

⁴ McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21. № 11. P. 1402–1411.

⁵ McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 21. P. 1995–2008.

⁶ Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F. et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes // JAMA. 2020. Vol. 323. № 14. P. 1353–1368.

⁷ Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E. et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. № 25. P. 2379–2392.

**Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек: хитросплетения взаимосвязи**

Вопросам взаимосвязи хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) посвятил доклад д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Игорь Витальевич ЖИРОВ. Он подчеркнул, что при хронической сердечной недостаточности почки следует рассматривать как орган, который пытается спасти весь организм ценой собственной гибели⁸. Безусловно, прослеживается тесная специфичная взаимосвязь между физиологией сердца и почек. Не случайно хроническая сердечная недостаточность сопровождается дисфункцией почек, а ХБП – ухудшением функции сердца, и наоборот. Доказано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности повышается на фоне прогрессирования ХБП⁹.

Как известно, взаимосвязь между почками и сердцем проявляется не только при хронической сердечной недостаточности, но и практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время имеются данные о том, что при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и нарастании альбуминурии повышается риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, при

снижении рСКФ и нарастании альбуминурии у пациентов с ХБП повышается риск развития и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности. Соответственно при прогрессировании сердечной недостаточности резко возрастает частота неблагоприятных почечных исходов¹⁰. При этом развивается так называемый кардиоренальный синдром – патологическое состояние с вовлечением сердца и почек, развивающееся вследствие дисфункции одного из органов с дальнейшей дисфункцией другого органа. В основе кардиоренального синдрома лежат три основных механизма – гемодинамические, нейрогормональные и иные механизмы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К гемодинамическим механизмам относят перегрузку жидкостью, задержку соли и воды, застойные изменения в почках и сердце, ограничение перфузии органа, вазоконстрикцию органов-мишеней. Нейрогормональные механизмы – активация ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы. Прочие механизмы включают в себя: хроническое воспаление и активацию клеточного иммунитета, нарушение питания, кахексию, снижение функционального статуса организма, нарушение минерального обмена в костной ткани, кислотно-щелочного равновесия, анемию. При этом наиболее важными факторами, определяющими зависимость между хронической сердечной недостаточностью и ХБП, считаются гемодинамические компоненты¹¹.

Таким образом, лечение пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом подразумевает воздействие на его ключевые механизмы.

Сегодня существует ряд общепринятых методов лечения, одобренных для применения при сердечной недостаточности. Отдельных препаратов для лечения различных фенотипов сердечной недостаточности не существует. В клинической практике во многом выбор лекарственного препарата обусловлен не столько доказательной базой, сколько реальной возможностью применения. И одним из важных параметров для применения препарата является фильтрационная функция почек. Поэтому лечение пациентов с сердечной недостаточностью должно основываться на показателях не только ФВЛЖ, но и фильтрационной функции почек¹².

Функция почек во многом является лимитирующей для использования классических нейрогормональных блокаторов, которые показаны при хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. Однако у ряда больных эти препараты способны вызвать дальнейшее ухудшение функции почек. Например, ингибиторы АПФ в высоких дозах противопоказаны пациентам с высоким уровнем креатинина или сниженной рСКФ. АМКР не применяют при низкой рСКФ и высоком уровне калия.

Ингибиторы НГЛТ2, изначально разработанные для гликемического контроля, у пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали существенные кардио- и нефропротективные эффекты.

В крупных исследованиях сердечно-сосудистых исходов подтверждена не только сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов

⁸ Myerson S.G., Choudhury R.P., Mitchell A.R.J. Emergencies in Cardiology. 2nd ed. Oxford University Press, 2009.

⁹ Damman K., Tang W.H.W., Felker G.M. et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 9. P. 853–871.

¹⁰ Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 7. P. 514–525.

¹¹ Schefold J.C., Filippatos G., Hasenfuss G. et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 10. P. 610–623.

¹² House A.A., Wanner C., Sarnak M.J. et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // Kidney Int. 2019. Vol. 95. № 6. P. 1304–1317.

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСННФ^{1,3,#}



↓ 26% Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*,3}

↓ 18% Снижает риск СС смерти^{3**}

↓ 30% Снижает риск госпитализаций^{3**}

ВКЛЮЧЕН В РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХСН²



1 таблетка 10 мг¹ **1 раз в сутки¹** **без титрации¹** **включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПН-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости, комбинационной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазидидами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкокортикоидного полигландулярного гипоталамуса-1 (ППГ-1) инсектидами пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинационной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска² для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст и масса тела ≥ 55 лет или ≥ 50 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность с ПН функциональной класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСВ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Профилактика: • Липидуровневый или липидный анализе амбулаторного оттока капилляров или/или липолизу у взрослых пациентов в начале терапии. • Сахарный диабет 1-го типа. • Диабетический кетозид. • Нарушения функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными по применению в клинических исследованиях). • Первичная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными данными по применению в клинических исследованиях). • Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. • Беременность и период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной группе). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя геатритита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае дислипидемии рекомендуется терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Перед началом грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. ДД. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазидидами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППГ-1 — инсектидами пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинационная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина — 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличивать. ДД² у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные действия. Профиль

безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Явления гипогликемии и диабетической кетозиды наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с учетом частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100), < 1/1000, нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по уровню встречаемости данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* — вульвовагинит; баланит (в связи с ним); генитальные инфекции[†]; инфекции мочевыводящих путей[†]; нечасто** — вульвовагинитный Энд; грибовидные инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто* — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто** — снижение ОЖЭ[†]; жажда; редко — диабетический кетозид (при применении при СД2); нарушения со стороны нервной системы: часто* — головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** — диарея; часто* — боль в животе; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* — сыпь; очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* — дисурия; полиурия; нечасто** — инконтиненция. Лабораторные и инструментальные данные: часто* — дислипидемия[†]; повышение значений геатритита; снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. Представлены данные применения препарата до 24 недель (постстратификационная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. К.М., соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации, с Вульвовагинит; баланит и связанным с ним генитальными инфекциями, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: вульвовагинитную грибовидную инфекцию, вульвовагинитную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинитный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит; генитальный кандидоз; инфекция половых органов, инфекция половых органов у мужчин, инфекция половых органов, вульвит, бактериальный вагинит; абсцесс вульвы. *Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределенные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого пузыря, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. Число СД2 включает, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: обезвоживание, гипонатриемия, атеросклероз, гипонатриемия. Полиурия включает предопределенные термины: полиурия, полиурия и увеличение диуреза. *Средние значения изменения геатритита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения геатритита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. (Среднее изменение скорости показателя в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПНП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечены в исследованиях DECODE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при постстратификационном наблюдении. Сыпь включает следующие предопределенные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В лабораторно-инструментальных и системных контрольных клинических исследованиях (группа, получающая дапаглифлозин, n=3936; контрольная группа, n=3403) частота развития сыпи была сопоставима у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». *Отмечены у ≥ 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг) Регистрационное удостоверение ПН-002596 от 21.08.2014.

ХСННФ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС — сердечно-сосудистый. СН — сердечная недостаточность.
¹ Включая непатентованное название «СН». *Комплексная первичная эффективность исследования DAPA-HF. *Снижение относительного риска СС смерти как комплексной первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF.
² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПН-002596 от 21.08.2014.
³ Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scdjournal.com/content/Guidelines/2020/2020_1020.
⁴ McKinlay JN et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381 (21): 1995-2008.
⁵ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.



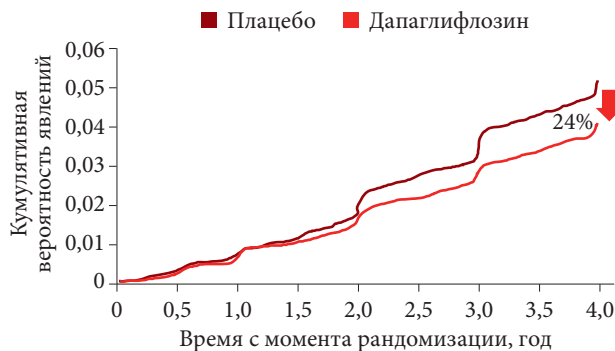


Рис. 2. Снижение относительного риска на фоне применения дапаглифлозина

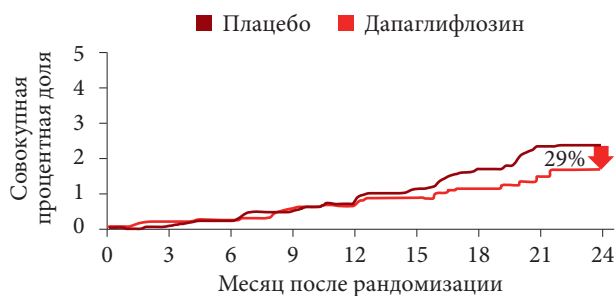


Рис. 3. Снижение риска наступления конечной точки почечных исходов на фоне применения дапаглифлозина

НГЛТ2 у пациентов с СД 2-го типа, но и значительное снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий на фоне их применения^{13,14}.

В ряде исследований показан широкий спектр действия ингибиторов НГЛТ2. Вследствие уникального механизма действия ингибиторы НГЛТ2 блокируют реабсорбцию натрия и глюкозы, приводя к снижению нескольких факторов риска: уровня гликированного гемоглобина, массы тела, уровня САД, альбуминурии, рСКФ.

Ингибиторы НГЛТ2 снижают внутрисердечное давление. В ре-

зультате уменьшается повреждение почек, улучшается обратная связь между частями нефрона, снижаются внутрисердечная гипертензия и гиперфльтрация¹⁵.

Одновременный прием блокаторов РААС и ингибиторов НГЛТ2 способствует восстановлению нормальной гемодинамики в почках и, как следствие, снижению общего сердечно-сосудистого риска.

В международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании DECLARE-TIMI 58 сравнивали влияние дапаглифлозина и плацебо на сердечно-сосудистые исходы у взрослых пациентов с СД 2-го типа и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с множественными факторами риска или установленной сердечно-сосудистой патологией¹⁶.

У больных с СД 2-го типа оценивали наступление сердечно-сосудистых исходов при использовании дапаглифлозина (Форсига) и плацебо в течение пятилетнего периода. Результаты исследования показали, что применение дапаглифлозина способствовало достижению первичной точки исследования: снижению частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности и/или сердечно-сосудистой смерти. Относительное снижение риска наступления данной конечной точки составило 17%. Вторичные конечные точки включали комбинированную почечную конечную точку, а также случаи смерти от любых причин. Частота случаев почечной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины) в группе фоне дапаглифлозина

составила 4,3%, в группе плацебо – 5,6%. Таким образом, относительный риск на фоне применения дапаглифлозина снизился на 24% (рис. 2).

На основании полученных данных можно сделать вывод о целесообразности применения дапаглифлозина в целях профилактики сердечной и почечной недостаточности, в том числе в качестве первичной профилактики почечных осложнений.

Как уже отмечалось, в рамках исследования DAPA-HF оценивали эффективность дапаглифлозина у пациентов с хронической СНнФВ и СД 2-го типа или без него. Пациентов, достигших комбинированной конечной точки почечных исходов, в группе дапаглифлозина было меньше, чем в группе плацебо. Добавление препарата Форсига к стандартной терапии способствовало снижению риска наступления почечной конечной точки на 29% (рис. 3).

Результаты исследования наглядно продемонстрировали возможности дапаглифлозина в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, прогрессирования сердечной недостаточности и ХБП как при наличии СД 2-го типа, так и в его отсутствие. Эти результаты согласуются с позицией специальной группы ESC по ингибиторам НГЛТ2. По мнению экспертов, препараты данной группы являются базовыми для пациентов с сердечной недостаточностью, СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском, а также для больных ХБП¹⁷.

Подводя итог, профессор И.В. Жиров подчеркнул, что глифлозины демонстрируют кардиоренальные преимущества в широкой популяции пациентов с сердечно-сосудистой патологией. ☺

¹³ Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.

¹⁴ Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 24. P. 2295–2306.

¹⁵ Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // Circulation. 2014. Vol. 129. № 5. P. 587–597.

¹⁶ Raz I., Mosenson O., Bonaca M.P. et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics // Diabetes Obes Metab. 2018. Vol. 20. № 5. P. 1102–1110.

¹⁷ Herrington W.G., Savarese G., Haynes R. et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23. № 8. P. 1260–1275.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Новое назначение известного теста на вч-тропонин I для диагностики сердечно-сосудистого риска

Стратификация риска является важным аспектом эффективного контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрению возможности применения высокочувствительного сердечного тропонина I как надежного биомаркера не только в диагностике острого инфаркта миокарда, но и в прогнозировании сердечно-сосудистых исходов был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Эбботт». Симпозиум под председательством Наны Вачиковны ПОГОСОВОЙ, д.м.н., профессора, заместителя генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, состоялся 8 сентября 2021 г. в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2021».



Профессор, д.м.н.
Г.П. Арутюнов

Как отметил Григорий Павлович АРУТЮНОВ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.А. Пирогова, долгое время повышение уровня тропонина ошибочно считали вторичным только по отношению к повреждению и некрозу миоцитов. Сегодня определен ряд неишемических причин повышения уровня тропонина, обусловленного недостаточностью кровообра-

Роль и значение вч-тропонина I в общей популяции. Миф или реальность?

щения, гипотензией, критическими заболеваниями, включая сепсис, рабдомиолизом, неконтролируемой гипертензией, неотложными неврологическими состояниями, тромбоэмболией легочной артерии, гипотиреозом, интоксикацией препаратами, перикардитом, трансплантатами¹.

В диагностической значимости тропонина T и тропонина I при остром коронарном синдроме (ОКС) существенных различий нет. К особенностям следует отнести однофазное высвобождение тропонина I по сравнению с двухфазным высвобождением тропонина T, а также разный период циркуляции в крови – для тропонина I – 5–7 дней, для тропонина T – 14 дней. Однако значительный разброс времени возвращения концентрации тропонина T в крови к норме, зависимость от почечной функции, массивного повреждения скелетных мышц снижают его диагностическую ценность².

В масштабном американском наблюдательном исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) участвовали 14 162 пациента³. У 20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) отсутствовали традиционные факторы риска, у 40% зафиксирован лишь один фактор риска. За 15 лет наблюдения коронарная болезнь сердца (КБС) развилась у 653 больных, ишемический инсульт – у 389. Сердечно-сосудистая смерть зафиксирована в 1983 случаях.

У 85% участников исходно определяли уровень высокочувствительного (вч) тропонина I в крови. Низкий исходный (нижняя квинтиль) и высокий исходный уровни вч-тропонина I (верхняя квинтиль) сравнили с частотой сердечно-сосудистых событий (ССС). Результаты показали, что у пациентов с уровнем тропонина I, соответствовавшего верхней квинтили, по срав-

¹ Roger V.L., Killian J.M., Weston S.A. et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community // Circulation. 2006. Vol. 114. № 8. P. 790–797.

² Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction // Clin. Chem. 2016. Vol. 62. № 12. P. 1602–1611.

³ Jia X., Sun W., Hoogeveen R.C. et al. Response by Jia et al to Letter Regarding Article, 'High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study' // Circulation. 2019. Vol. 140. № 20. P. e772–e773.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

нению с больными с уровнем, соответствовавшим нижней квинтили, риск развития КБС возрастал в 2,2 раза (относительный риск (ОР) 2,20, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,64–2,95), ишемического инсульта – в 2,99 раза (ОР 2,99; 95% ДИ 2,01–4,46). Таким образом, было установлено прогностическое значение определения уровня тропонина I в популяции.

В исследовании с участием 1173 пациентов из датской популяционной когорты оценивали взаимосвязь уровня тропонина I и уровня коронарного кальция⁴. Показано, что риск обнаружения коронарного кальция у пациентов в 4-й квинтили с высоким уровнем тропонина I по сравнению с пациентами в 1-й квинтили с низким уровнем тропонина I возрастал на 56% (ОР 1,56; 95% ДИ 1,06–2,26), а по шкале Агатсона – на 82%.

В то же время тропонин может рассматриваться не только как важный диагностический биомаркер, но и как один из критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии. В исследовании TEAMSTA Protect I Trial контроль уровня артериального давления влиял на снижение уровня тропонина I⁵.

Динамика изменения уровня тропонина имеет прогностическое значение и в общей популяции, и у больных хроническими заболеваниями, например сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В наблюдательном исследовании с участием 276 больных СД 2-го типа

в 21% случаев исходно был повышен уровень тропонина I⁶. Период наблюдения составил четыре года. Исходно повышенный уровень тропонина I характеризовался высокой прогностической ценностью и предопределял риск ССС. Между тем нормальный уровень тропонина I имел отрицательную прогностическую ценность (92,2%) в отношении ССС.

Авторы другого исследования пришли к выводу, что повышение уровня тропонина I служит независимым маркером наличия КБС у больных СД 2-го типа и иными факторами риска⁷.

Согласно данным исследования ARIC, повышенный уровень тропонина характерен для коморбидных состояний (КБС, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, деменция и др.) у больных СД 2-го типа. Это указывает на универсальную потенциальную возможность повышенного уровня тропонина I и тропонина T выявлять «нездоровье» и его степень⁸. В период пандемии коронавирусной инфекции актуальность определения уровня тропонина как диагностического биомаркера подтверждена данными международного регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2). Согласно регистру, у полиморбидных пациен-

тов с COVID-19 уровень тропонина выше нормы и коррелирует с повышенным риском летального исхода. В исследовании Y. Sandoval и соавт. (2020) также продемонстрирована прямая зависимость между концентрацией сердечного тропонина и смертностью при COVID-19⁹.

T.C. Aw и соавт.¹⁰ в исследовании с участием здоровых лиц показали связь между уровнем тропонина и массой левого желудочка, его глобальной продольной деформацией, определенной методом магнитно-резонансной томографии. Кроме того, была установлена корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации и изменением уровня тропонина I.

Профессор Г.П. Арутюнов напомнил участникам симпозиума о так называемом феномене «остаточного риска» развития сердечно-сосудистых осложнений. В ряде проспективных исследований у лиц, достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), остаточный риск неблагоприятных ССС достигал $\geq 5,5\%$ в течение пяти лет¹¹. Сказанное означает, что индивидуальная стратификация риска требует дополнительных исследований.

В исследовании WOSCOPS участвовали 6595 мужчин в возрасте 45–65 лет с умеренной гиперхолестеринемией и без инфаркта в анамнезе¹². У 3318 участников до рандомизации в группу правастатина

⁴ Olson F, Engborg J, Grønhoj M.H. et al. Association between high-sensitive troponin I and coronary artery calcification in a Danish general population // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 245. P. 88–93.

⁵ Jagodzinski A., Neumann J.T., Ojeda F. et al. Cardiovascular biomarkers in hypertensive patients with medical treatment-results from the randomized TEAMSTA protect I trial // *Clin. Chem*. 2017. Vol. 63. № 12. P. 1877–1885.

⁶ Yiu K.-H., Lau K.-K., Zhao C.-T. et al. Predictive value of high-sensitivity troponin-I for future adverse cardiovascular outcome in stable patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol*. 2014. Vol. 13. ID 63.

⁷ Segre C.A.W., Hueb W., Garcia R.M.R. et al. Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease // *BMC Cardiovasc. Disord*. 2015. Vol. 15. ID 72.

⁸ Tang O., Daya N., Matsushita K. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin assays to reflect comorbidity burden and improve mortality risk stratification in older adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. № 6. P. 1200–1208.

⁹ Sandoval Y., Januzzi J.L.Jr., Jaffe A.S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020. Vol. 76. № 10. P. 1244–1258.

¹⁰ Aw T.-C., Huang W.-T., Le T.-T. et al. High-sensitivity cardiac troponins in cardio-healthy subjects: a cardiovascular magnetic resonance imaging study // *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8. № 15409.

¹¹ Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med*. 1995. Vol. 333. № 20. P. 1301–1307.

¹² Ford I., Shah A.S.V., Zhang R. et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016. Vol. 68. № 25. P. 2719–2728.



или плацебо и через год выполняли анализ крови. Кровь замораживали и затем с помощью высокочувствительного теста ARCHITECT STAT проводили анализ крови на тропонин I. Предел обнаружения теста составил 1,2 нг/л. У 3311 (98,9%) пациентов значения тропонина I превысили предел обнаружения, у 48 (1,5%) – 99-й процентиль (34 нг/л). В исследовании было установлено, что смерть от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также связана с исходной концентрацией тропонина I. Пациенты в самой высокой квартили (> 5,2 нг/л) имели самый высокий риск нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС через пять и 15 лет. Если концентрация тропонина на фоне терапии снижалась более чем на четверть, отмечалось пятикратное уменьшение риска коронарных событий. Наилучшие показатели были достигнуты в группе статинотерапии (по сравнению с группой плацебо). На основании полученных результатов исследователи пришли к заключению, что определение уровня вч-тропонина I может применяться с целью скрининга и диагностики, для стратификации риска (тропонин $\geq 5,2$ нг/л – высокий риск, $\leq 5,2$ нг/л – низкий риск), выбора

терапии и мониторингования течения заболевания.

В исследовании HUNT (Nord-Trøndelag Health) сравнивали прогностическую ценность динамики уровня С-реактивного белка (СРБ) и вч-тропонина I¹³. Комбинированная конечная точка включала госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смерти от ССЗ. Период наблюдения составил 13,9 года. Согласно полученным данным, повышение концентрации тропонина I (> 10 нг/л для женщин и > 12 нг/л для мужчин) более значимо увеличивало риск развития ССС (ОР 3,61; 95% ДИ 2,89–4,51) по сравнению с концентрацией СРБ > 3 мг/л для мужчин и женщин (ОР 1,71; 95% ДИ 1,40–2,10). Добавление тропонина I к Фремингемской шкале обеспечило повышение точности прогнозирования ССЗ на 35%.

Одной из целей исследования BiomarCaRE в рамках проекта «Биомаркеры для оценки сердечно-сосудистых рисков в Европе» стало определение прогностической ценности уровня вч-тропонина I в отношении сердечно-сосудистых исходов¹⁴. Согласно результатам, у пациентов с уровнем тропонина I в верхней квинтиле распределения риск сер-

дечно-сосудистой смертности увеличивался на 160% по сравнению с теми, кто имел уровень тропонина в нижней квинтили. Добавление высокочувствительного теста на тропонин I к переменным шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для прогнозирования смерти от ССЗ приводило к увеличению С-индекса на 0,007, что нашло отражение в 107 сохранных годах на 1000 обследованных.

D. Farmakis и соавт. предложили один из алгоритмов для уточнения сердечно-сосудистого риска¹⁵. Если по шкале SCORE риск меньше, чем 1%, врач может спокойно отпускать пациента. Выявление среднего риска по SCORE (от > 1% до < 5%) дает основание для определения уровня вч-тропонина, от которого зависит дальнейшая тактика ведения пациента.

Таким образом, в настоящее время имеется возможность проводить высокочувствительный анализ тропонина I с целью не только диагностики острого коронарного синдрома, но также повышения эффективности прогнозирования сердечно-сосудистых событий у здоровых людей с факторами риска и дальнейшей оптимизации лечения.



Д.м.н. А.В. Концевая

Тест на вч-тропонин I и прогнозирование сердечно-сосудистых событий: международный опыт и результаты первого российского исследования

Заместитель директора по научной и аналитической работе Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, д.м.н. Анна Васильевна КОНЦЕВАЯ сфокусировала свое выступление на результатах первого российского исследования по оценке ряда биомаркеров в прогнозировании риска

сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Задачи исследования включали:

- ✓ анализ распределения уровней вч-тропонина I у мужчин и женщин 25–64 лет на репрезентативной выборке одного региона РФ;
- ✓ изучение ассоциации вч-тропонина I с другими сердечно-со-

¹³ Sigurdardottir F.D., Lyngbakken M.N., Holmen O.L. et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] study) // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 121. № 8. P. 949–955.

¹⁴ Blankenberg S., Salomaa V., Makarova N. et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 30. P. 2428–2437.

¹⁵ Farmakis D., Mueller C., Apple F.S. et al. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. № 41. P. 4050–4056.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

судистыми биомаркерами, традиционными факторами риска, хроническими неинфекционными заболеваниями;

- ✓ оценку методом «случай – контроль» прогностического значения вч-тропонина I по сравнению с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами и показателями SCORE;
- ✓ многофакторный анализ результатов измерения вч-тропонина I с целью возможного использования в прогнозировании риска возникновения ССЗ и его осложнений.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе оценивали уровни ряда определяемых в крови биомаркеров, включая вч-тропонин I, в популяционной выборке одного из регионов – участников исследования ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ). На втором этапе выполнялось исследование методом «случай – контроль» с сердечно-сосудистыми конечными точками по данным проспективной части исследования ЭССЕ-РФ.

На первом этапе материалом служила выборка из населения Вологодского региона в возрасте 25–64 лет ($n = 1591$). Уровень вч-тропонина I измеряли с ноября по декабрь 2020 г. в образцах сыворотки крови с помощью высокочувствительного теста на тропонин ARCHITECT STAT (Abbott). Сопоставление результатов в европейской когорте и выборке Вологодской области показало, что распределение тропонина I в выборке российского региона резко сдвинуто влево¹⁶. Отмечалась положительная связь уровня вч-тропонина I с возрастом как у мужчин, так и у женщин. При этом зависимость уровня сердечного тропонина I от возраста у мужчин и женщин статистически различалась ($p < 0,0001$). У мужчин молодого возраста уровень тропонина I выше, чем у женщин. Однако с возрастом

у женщин он увеличивается быстрее. Полученные модели демонстрируют, что лишь к 70 годам различие в уровне тропонина I у мужчин и женщин исчезает. Помимо возраста и пола наблюдались положительные ассоциации с ожирением, избыточной массой тела, повышением артериального давления на фоне применения антигипертензивных препаратов, ХС ЛПНП, BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид).

Анализ ассоциаций со шкалой SCORE проводили в категориях риска SCORE и группах риска по уровню тропонина I, полученных в европейской когорте, без ИБС, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе ($n = 1120$). Точность определения риска по SCORE была недостаточной. Так, из 117 мужчин, отнесенных к категории низкого риска по SCORE, восемь человек имели умеренный и высокий риск по уровню тропонина I. Из 361 женщины, отнесенной к категории низкого риска по SCORE, 11 имели умеренный и высокий риск по уровню тропонина I. Аналогичная тенденция наблюдалась в группах мужчин и женщин из категории умеренного и высокого риска по SCORE. Очевидно, что SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнями тропонина I. В рамках исследования изучали значимость сердечного тропонина I в оценке ССЗ. В качестве конечных точек (КТ) анализировали жесткую конечную точку, включающую смерть от ССЗ и несмертельный инфаркт миокарда (18 случаев – 13 мужчин и пять женщин), и комбинированную КТ – смерть от ССЗ, новые случаи инфаркта миокарда, ишемический инсульт, ИБС и реваскуляризацию (55 случаев (30 мужчин и 25 женщин)).

Анализ ассоциаций вч-тропонина I и SCORE показал разницу в стратификации рисков по этим двум показателям. У женщин из категории

высокого риска развития комбинированных ССС по уровню риска вч-тропонина I КТ не наблюдалось. У мужчин умеренного и высокого риска доля КТ возрастала с увеличением риска по вч-тропонину I. Кривые выживаемости, соответствовавшие 4-му и 5-му квинтилям, значительно отличались от первых трех, что свидетельствовало о высоком риске ССС в обследованных группах ($p < 0,001$). Был проведен анализ выживаемости для пациентов с низким риском по сравнению с пациентами с умеренным и высоким риском. Полученные кривые достоверно расходились ($p = 0,006$). Для оценки связи между уровнем сердечного тропонина I и КТ анализировали модели пропорциональных рисков Кокса. Показано, что сам по себе тропонин I значимо ассоциируется с жесткими и комбинированными КТ. Очевидно, что определение уровня сердечного тропонина I может играть важную роль в оценке сердечно-сосудистого риска.

На основании результатов первой части исследования были сделаны следующие выводы:

- впервые получены характеристики вч-тропонина I в выборке трудоспособного населения российского региона, которые показали выраженные возрастно-половые особенности распределения данного биомаркера, позволяющие предполагать, что более высокие уровни вч-тропонина I в мужской когорте молодого возраста могут быть следствием начальных поражений миокарда, которое в свою очередь может стать одной из причин высокой смертности в этой группе российского населения;
- показаны независимые ассоциации между уровнями вч-тропонина I, изучаемыми факторами риска и ССС;
- добавление теста на определение уровня вч-тропонина I может повысить точность определения сер-

¹⁶ Шальмова С.А., Дранкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в предварительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 4. С. 32–41.



Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше – 2021»

дечно-сосудистого риска по шкале SCORE у лиц трудоспособного возраста (мужчин), ведь точность определения риска по SCORE в рассматриваемой популяции недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована;

- нежелательные ССЗ (КТ) в обследованной популяционной выборке возникают при более низких уровнях тропонина I.

На втором этапе проводилось исследование методом «случай – контроль» с сердечно-сосудистыми конечными точками по данным проспективной части исследования ЭССЕ-РФ. Из большой когорты были отобраны 100 случаев (пациенты с нефатальным острым инфарктом миокарда и сердечно-сосудистой смертью). Эти пациенты составили основные группы. Был протестирован широкий пул биомаркеров, как экспериментальных (вч-тропонин I, лептин, интерлейкин 6, эндотелин 1, адипонектин,

PCSK-9, галектин 3, оксид азота), так и рутинных (СРБ, креатинин, общий холестерин, ЛПНП, липопротеины высокой плотности).

Был проведен ряд анализов. Пошаговый регрессионный анализ ассоциаций биомаркеров с показателями сердечно-сосудистой смертности продемонстрировал, что из всего перечня биомаркеров в мужской популяции со смертностью достоверно ассоциируются повышенные уровни тропонина I и СРБ, в женской – только тропонина I. Именно вч-тропонин I показал достоверную положительную связь у мужчин и женщин с сердечно-сосудистой смертностью, в меньшей степени – галектин 3. Многомерный регрессионный анализ Кокса ассоциаций 11 основных биомаркеров с сердечно-сосудистой смертностью с поправкой на пол и возраст подтвердил, что уровни тропонина I и СРБ связаны с риском сердечно-сосудистой смерти. Дан-

ные многомерного анализа Кокса ассоциаций основных биомаркеров с нефатальным острым инфарктом миокарда продемонстрировали, что с его развитием достоверно связаны уровни тропонина I и оксида азота. Полученные результаты исследования «случай – контроль» свидетельствуют, что смерть от ССЗ в значительной мере ассоциируется с повышенными уровнями вч-тропонина I и СРБ. Аналогичная картина наблюдалась в отношении оксида азота. Результаты однозначно подтвердили, что повышенные уровни тропонина I и оксида азота связаны с более высоким уровнем нефатального острого инфаркта миокарда. По словам А.В. Концевой, чтобы предоставить рекомендации по общенациональной базовой стратификации пациентов, полученные данные должны быть проверены в независимой расширенной когорте.



Профессор, д.м.н.
Ю.А. Карнов

Вч-тропонин I во вторичной профилактике: что мы знаем об этом

задач по предупреждению преждевременной смерти.

Как предсказать риск событий у пациента с ИБС?

Традиционно проводится оценка тяжести стенокардии, диабета, многососудистого коронарного поражения, поражения периферических артерий, хронической болезни почек и т.д. Степень риска можно оценивать с использованием шкалы REACH, в соответствии с европейскими клиническими рекомендациями по хроническому коронарному синдрому (ESC-2019), российскими рекомендациями по стабильной ИБС (РКО-2020), американскими рекомендациями по управлению холестерином (АНА/АСС-2018) или российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (НОА-2020). Одним из значимых способов повышения точности прогнозирования сер-

дечно-сосудистого риска у пациентов с ССЗ является определение вч-тропонина I. Измерение его уровня позволяет не только поставить или исключить диагноз ОКС, но и оценить риск или прогноз у пациентов после инфаркта миокарда, со стабильной ИБС, атеросклерозом коронарных сосудов, атеротромбозом. Не случайно в руководстве Европейского общества кардиологов (ESC-2020) сказано, что помимо диагностической роли вч-тропонина рекомендуется измерять его уровень серийно для оценки прогноза.

В настоящее время ряд международных исследований демонстрируют связь повышенного уровня тропонина I с развитием неблагоприятных ССЗ у больных ССЗ. В семилетнем когортном исследовании изучали роль повышенного уровня тропонина I как предиктора развития летальных исходов у 525 пациентов в стабильной фазе после перенесенного ОКС¹⁷. После

По данным, представленным Юрием Александровичем КАРПОВЫМ, д.м.н., профессором, руководителем отдела ангиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, в России в структуре смертности около 47% приходится на долю ССЗ, из которых половину составляет ИБС. Не случайно вторичная профилактика ИБС остается одной из главных стратегических

¹⁷ De Castro L.T., de Souza Santos I., Goulart A.C. et al. Elevated high-sensitivity troponin I in the stabilized phase after an acute coronary syndrome predicts all-cause and cardiovascular mortality in a highly admixed population: a 7-year cohort // Arq. Bras. Cardiol. 2019. Vol. 112. № 3. P. 230–237.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

медианного наблюдения в течение 51 месяца у пациентов с наивысшим тертилем вч-тропонина I был определен более высокий риск смерти от всех причин после коррекции на возраст, пол, факторы сердечно-сосудистого риска, использование лекарственных средств (ОР 3,84; 95% ДИ 1,92–8,12). Следовательно, вч-тропонин I сыграл важную роль в стратификации риска у пациентов в постгоспитальном периоде ОКС. На основании полученных данных было сделано заключение, что повышенные уровни тропонина I, измеренные в фазе стабилизации ОКС, служат независимыми предикторами смерти от всех причин и ССЗ в смешанной популяции.

Профессор Ю.А. Карпов отметил, что в американских рекомендациях (АНА/ACC-2018) выделены две группы пациентов с ССЗ, связанными с атеросклерозом, которым показано разное лечение¹⁸. Это пациенты группы очень высокого риска, имеющие по крайней мере два крупных сосудистых события или одно крупное сосудистое событие плюс несколько факторов высокого риска. Остальные пациенты с ССЗ относятся к группе низкого риска. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования PEGASUS, в котором проводили стратификацию сердечно-сосудистого риска по рекомендациям АНА/ACC и уровню вч-тропонина I. В исследование были включены 8635 пациентов спустя 1–3 года после перенесенного ОКС. Использование теста на определение уровня вч-тропонина I в дополнение к стратификации риска, согласно рекомендациям АНА/ACC, позволило установить индекс реклассификации сердечно-сосудистого риска – 0,15 (95% ДИ 0,10–0,21). В целом использование теста на вч-тропонин I

способствовало изменению степени риска у 1031 из 8635 пациентов или у одного из 11 пациентов с очень высоким риском и одного из четырех пациентов с низким риском.

В исследовании Y.-K. Wong и соавт. (2019) определяли возможности вч-тропонина I и BNP в качестве предикторов риска ССС у пациентов с ИБС в сочетании с диабетом или без него¹⁹. Как показали результаты, повышенный уровень тропонина I и BNP являются независимыми предикторами развития основных сердечно-сосудистых осложнений у 2275 пациентов с ИБС независимо от наличия СД. У пациентов с ИБС без СД комбинация вч-тропонина I и BNP имеет наибольшую прогностическую ценность по сравнению с обычными факторами риска.

В международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование TRA 2P-TIMI 50 были включены 26 449 стабильных пациентов с атеротромбозом²⁰. У 15 833 пациентов с предшествующим инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или заболеванием периферических артерий определяли уровни вч-тропонина I и BNP для оценки госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Согласно полученным данным, уровни вч-тропонина I и BNP значительно коррелировали с риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

В другом исследовании анализировали связь между уровнем вч-тропонина I, ангиографической тяжестью и прогрессированием ИБС²¹. В исследование были включены 3087 пациентов без признаков острого инфаркта миокарда, которым была выполнена коронарная ангиография. Срок наблюдения в среднем составил четыре года. Согласно результатам

исследования, высокие уровни вч-тропонина I связаны с более тяжелым течением ИБС и ее ускоренным прогрессированием по данным коронарной ангиографии. Таким образом, у пациентов с ИБС уровень вч-тропонина I может определяться в целях стратификации риска и прогнозирования будущих ССС.

Профессор Ю.А. Карпов констатировал, что сегодня тропонин I не только позволяет диагностировать острый инфаркт миокарда, но и выполняет функцию вероятного чувствительного маркера для оценки состояния миокарда у пациентов после инфаркта миокарда. У пациентов с атеротромбозом повышенный уровень вч-тропонина I указывает на более тяжелое поражение коронарных артерий, прогрессирование атеросклеротического процесса и высокий риск развития ССС в дополнение к другим методам стратификации риска.

Заключение

Последовавшая за выступлениями экспертов дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итог, профессор Н.В. Погосова отметила, что представленные данные международных исследований и российского пилотного исследования демонстрируют связь повышенного уровня тропонина I с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и целесообразность дополнения традиционных шкал риска тестом на вч-тропонин I для повышения точности прогнозирования сердечно-сосудистых исходов. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. ☺

¹⁸ Grundy S.M., Stone N.J., Balley A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2019. Vol. 139. № 25. P. e1082–e1143.

¹⁹ Wong Y.-K., Cheung C.Y.Y., Tang C.S. et al. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 171.

²⁰ Berg D.D., Freedman B.L., Bonaca M.P. et al. Cardiovascular biomarkers and heart failure risk in stable patients with atherothrombotic disease: a nested biomarker study from TRA 2 P-TIMI 50 // *J. Am. Heart Assoc.* 2021. Vol. 10. № 9. P. e018673.

²¹ Tahhan A.S., Sandesara P., Hayek S.S. et al. High-sensitivity troponin I levels and coronary artery disease severity, progression, and long-term outcomes // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7. № 5. P. e007914.



Инновационные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности с помощью систем механической поддержки левого желудочка сердца



Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест среди причин смерти в экономически развитых странах, что подчеркивает необходимость применения у пациентов с ХСН новейших методов терапии. В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 8 сентября 2021 г. состоялась кардиологический и кардиохирургический симпозиум. Ведущие российские и зарубежные эксперты в области кардиологии и кардиохирургии обменялись клиническим опытом, обсудили последние научные достижения и подходы к хирургическому лечению и реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ходе мероприятия прозвучали доклады, посвященные инновационным методам лечения ХСН с помощью инновационной системы механической поддержки левого желудочка сердца.

Использование систем поддержки левого желудочка сердца для лечения сердечной недостаточности: формирование программы – от отдельного центра к уровню страны

Профессор кардиологии университета Копенгагена (UCPH), медицинский директор программы расширенной сердечной недостаточности, трансплантации и MCS в Национальном госпитале Копенгагена (Дания) Финн ГУСТАФССОН (Finn GUSTAFSSON) отметил, что в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) (2021) пересмотрены подходы к лечению пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Для лечения больных ХСН рекомендованы, в частности, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов ангиотензи-

на и неприлизина, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидного рецептора. Пациентам, отвечающим на лекарственную терапию частично или не отвечающим совсем, должны быть предложены другие терапевтические опции. Обновленные рекомендации предусматривают необходимость индивидуального подхода. Кроме того, в рекомендациях представлены понятие и критерии тяжелой (терминальной) сердечной недостаточности, алгоритм лечения, включающий показание для краткосрочной и долгосрочной механической поддержки кровообращения.

К критериям терминальной стадии ХСН относят персистирующие симптомы сердечной недостаточности

III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), тяжелое нарушение функции, сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 30%), в ряде случаев недостаточность правого желудочка. У пациентов на этой стадии увеличивается частота госпитализаций, отмечаются плохие показатели теста шестиминутной ходьбы, затруднение дыхания, одышка и другие признаки сердечной недостаточности. В настоящее время разработан Межведомственный регистр случаев тяжелой сердечной недостаточности, при которой показано применение механических устройств для вспомогательного кровообращения – INTERMACS. Классификация ХСН по INTERMACS определяет профили пациентов, позволяющие идентифицировать риски, связанные со сроками имплантации. Соглас-

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

но обновленным рекомендациям ESC, для пациентов с терминальной стадией ХСН (III–IV ФК по NYHA) предусмотрена классификация по семи профилям INTERMACS. В частности, первый профиль – критический кардиогенный шок. Пациентам требуется механическая поддержка кровообращения в пределах нескольких часов. Пациенты, относящиеся ко второму и третьему профилю, с тяжелыми нарушениями функции сердца, также нуждаются в устройстве для поддержания функции левого желудочка и, вероятно, в последующей трансплантации сердца. Сказанное относится и к пациентам четвертого профиля по INTERMACS.

Хирургическое лечение ХСН – имплантация механических вспомогательных устройств (искусственных желудочков) улучшает качество и продлевает продолжительность жизни благодаря улучшению кровообращения у большинства пациентов. Показаниями для имплантации механического вспомогательного устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD) являются фракция выброса левого желудочка менее 25%, более трех эпизодов госпитализации по поводу сердечной недостаточности за последний год, зависимость от внутривенной инотропной терапии или временная поддержка кровообращения, прогрессирование терминальных болезней внутренних органов. Итак, длительная механическая поддержка кровообращения относится к рекомендациям класса IIА.

Но подходы к выбору стратегии лечения пациентов должны быть строго индивидуальными. Поэтому, прежде чем назначить определенные методы терапии, необходимо проанализировать имеющиеся альтернативы.

В двойном слепом исследовании пациенты с сердечной недостаточностью II, III или IV ФК и фракцией выброса $\leq 40\%$ получали сакубитрил/валсартан (LCZ696) или эналаприл в дополнение к рекомендуемой терапии. Задача исследования заключалась в выявлении разницы в показателях смертности от сердечно-сосудистых причин. Терапия комбинацией «сакубитрил/валсартан» продемонстрировала преимущество перед терапией эналаприлом, в частности в снижении риска смерти и частоты госпитализаций¹. Кроме того, добавление LVAD к фармакотерапии у пациентов с сердечной недостаточностью в терминальной стадии оказалось эффективнее только фармакотерапии. LVAD нового поколения – HeartMate III более эффективны по сравнению с вспомогательными устройствами предыдущего поколения HeartMate XVE и HeartMate II. Таким образом, механическая поддержка кровообращения однозначно улучшает прогноз пациентов, получающих фармакотерапию.

Крайне актуальным остается вопрос своевременного применения методов имплантации LVAD или трансплантации сердца. В ходе многоцентрового проспективного исследования пациенты после про-

ведения сердечной ресинхронизирующей терапии и/или больные с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором были обследованы на фракцию выброса $\leq 40\%$ и класс III–IV по NYHA. Из 1722 пациентов только 7% соответствовали требуемым параметрам. Исследование выявило обширную группу пациентов, которые не получали надлежащего лечения на терминальной стадии ХСН².

Прежде чем принять решение о применении методов механической поддержки кровообращения или пересадки сердца у пациентов с терминальной стадией ХСН, необходимо с помощью определенных критериев и опросников оценить показания к использованию данных методов в каждом конкретном случае. По мнению экспертов ESC, установка устройств механической поддержки кровообращения рекомендуется пациентам с фракцией выброса левого желудочка $< 25\%$, ограничениями в подвижности, физической активности, частой госпитализацией, а также тем, кто получает инотропную терапию.

Подводя итог, профессор Ф. Густафссон подчеркнул важность своевременного использования методов механической поддержки кровообращения, в частности LVAD или трансплантации сердца, у пациентов с терминальной стадией ХСН. Пациенты, для которых неприемлемы методы установки устройства поддержки кровообращения или трансплантации, требуют хорошо организованной паллиативной помощи.

Стратегии лечения хронической сердечной недостаточности: от ранней диагностики к лечению тяжелой стадии заболевания. Подбор пациентов и роль кардиологов

Руководитель расширенной программы лечения сердечной недостаточности и трансплантации, медицинский руководитель программы

механической поддержки кровообращения в отделении кардиоторакальной и сосудистой хирургии Кардиологического центра Берлина (Германия),

профессор Феликс ШОНРАТ (Felix SCHONRATH) рассказал о ведении пациентов с ХСН на различных стадиях заболевания.

Актуальность проблемы ХСН для здравоохранения обусловлена распространенностью патологии, тяжелым прогрессирующим течением заболевания и высоким

¹ McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.

² Lund L.H., Trochu J.-N., Meyns B. et al. Screening for heart transplantation and left ventricular assist system: results from the ScREEning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study // Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20. № 1. P. 152–160.



уровнем смертности³. Между тем, по данным исследований, не все пациенты с острой ХСН, нуждающиеся в долгосрочной имплантации устройства механической поддержки кровотока, своевременно получают специализированную помощь⁴.

По другим данным, выживаемость больных через два года после имплантации LVAD составляет 66%, что сопоставимо с 30-дневной смертностью в 60% случаев без механической поддержки кровотока. При этом важно своевременно определять пациентов, которым такая терапия жизненно необходима, и выполнять имплантацию устройств поддержки кровотока⁵.

Не секрет, что во многих медицинских кардиологических центрах до сих пор количество процедур имплантации устройств поддержки кровотока при ХСН ограничено. Принятие решения об имплантации механических систем кровообращения тем, кто получает экстракорпоральное жизнеобеспечение (extracorporeal life support, ECLS), осложняется ожидаемыми плохими результатами.

В многоцентровом обзоре определяли предикторы исхода, способные облегчить будущий отбор пациентов и принятие решений. Было имплантировано 531 устройство вспомогательного кровообращения после ECLS. Основной конечной точкой служила выживаемость через год после длительной импланта-

ции механических систем кровообращения. Наблюдались предикторы годового исхода, такие как возраст, женский пол, повторные операции, заболевания печени на конечной стадии, история фибрилляции предсердий, повторная операция и индекс массы тела > 30 кг/м². Соответственно чем продолжительнее механическая поддержка кровотока, тем выше риск летального исхода⁶.

В недавно опубликованных исследованиях представлены результаты применения методов артериального доступа для поэтапного подхода при кардиогенном шоке. Показано, что основными недостатками веноартериального ECLS при кардиогенном шоке являются неполная разгрузка левого желудочка с сопутствующим отеком легких и осложнениями в месте сосудистого доступа. Авторы исследования предложили поэтапную методику лечения тяжелого кардиогенного шока, предусматривающую одновременное использование устройства импеллы 5,0/5,5 и периферических ECLS (ECMELLA) через один артериальный доступ⁷.

Следует учитывать, что у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, не исключены отторжение трансплантата, кардиогенный шок, вторичная митральная регургитация, требующая стабилизации гемодинамики с помощью временной механической поддержки кровообращения. Важно своевре-

менно определять таких пациентов и оказывать им надлежащую помощь⁸.

Как уже отмечалось, предоперационная диагностика обязательно предусматривает определение уровня по INTERMACS. Пациенты с терминальной стадией ХСН (III+ по NYHA) требуют особого внимания и должны наблюдаться в локальном или крупном федеральном специализированном кардиологическом центре. К факторам высокого риска относят резистентность к диуретикам, непереносимость блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение функции правого желудочка, терминальную стадию болезней внутренних органов.

Нарушение функции правого желудочка после имплантации LVAD имеет место в 10–40% случаев. У пациентов возникает асцит, нарушается функция почек и печени. Им требуется механическая поддержка правого желудочка. К сожалению, предоперационный предиктор, который позволял бы прогнозировать исход имплантации LVAD и риск развития нарушения функции правого желудочка, к настоящему моменту не определен. В сложившейся ситуации крайне важно понимать патофизиологическое состояние пациента, оценивать риск правосторонней сердечной недостаточности. После имплантации постнагрузка правого желудочка должна быть оптимизирована для минимизации

³ Goldstein D.J., Naka Y., Horstmanshof D. et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial // JAMA Cardiol. 2020. Vol. 5. № 4. P. 411–419.

⁴ Rogers J.G., Pagani F.D., Tatroles A.J. et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 5. P. 451–460.

⁵ Kinugawa K., Nishimura T., Toda K. et al. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Vol. 68. № 2. P. 102–111.

⁶ Saeed D., Potapov E., Loforte A. et al. Transition from temporary to durable circulatory support systems // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 76. № 25. P. 2956–2964.

⁷ Eulert-Grehn J.-J., Starck C., Kempfert J. et al. ECMELLA 2.0: single arterial access technique for a staged approach in cardiogenic shock // Ann. Thorac. Surg. 2021. Vol. 111. № 2. P. e135–e137.

⁸ Nersesian G., Lewin D., Schoenrath F. et al. Percutaneous mitral valve repair assisted by a catheter-based circulatory support device in a heart transplant patient // J. Card. Surg. 2021. Vol. 36. № 10. P. 3905–3909.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

риска развития осложнений. При необходимости следует проводить гемофильтрацию, оценивать перегрузку жидкостью, эхокардиографические параметры и выполнять процедуры, направленные на оптимизацию работы левого и правого желудочков⁹.

Как показали результаты анализа по EUROMACS, выживаемость пациентов с терминальной стадией ХСН через 12 месяцев при установке бивентрикулярных устройств поддержки обоих желудочков достигает 55%¹⁰.

Итак, у пациентов с кардиогенным шоком обязательным

мероприятием считается механическая поддержка кровообращения. При стабильном состоянии назначают инотропную терапию, оценивают состояние правого желудочка, выполняют манипуляции по стабилизации клинического состояния. Наблюдения проводятся каждые 3–6 месяцев.

Важно помнить, что пациентам с ХСН требуются высококвалифицированная помощь и наблюдение, что подразумевает наличие хорошо организованной медицинской сети. К слову сказать, в Германии структура оказания медицинской помо-

щи пациентам с ХСН трехуровневая: амбулаторные центры, региональные клиники и трансрегиональные центры помощи пациентам с сердечной недостаточностью. Поскольку распространенность ХСН достаточно высока, очевидно, что врач общей практики также должен участвовать в процессе лечения больных ХСН. Безусловно, важной частью системы по оказанию медицинской помощи является проведение обучающих мероприятий для пациентов и курсов повышения профессионального уровня для врачей.

Терминальная стадия сердечной недостаточности: использование системы поддержки левого желудочка как «моста к жизни»

Как отметил в начале своего выступления профессор Иван НЕТУКА (Ivan NETUKA) (Институт клинической и экспериментальной медицины, Прага, Чехия), на фоне прогрессирования сердечной недостаточности возрастает частота госпитализации. При декомпенсации состояния пациентам требуется инотропная поддержка. В отсутствие эффекта от других видов лечения назначают хирургическое лечение, прежде всего имплантацию вспомогательных устройств – LVAD.

Сегодня применение методов вспомогательного кровообращения у больных с терминальной стадией сердечной недостаточности становится распространенной процедурой. Однако выбор кандидатов для установки LVAD остается сложным. Для принятия решения о применении LVAD необходимо учитывать наличие сопутствующих

патологий со стороны других органов и систем, что требует мультидисциплинарного подхода.

В последние годы технологии LVAD значительно эволюционировали. Новое поколение LVAD HeartMate III – современный магнитно-левитационный желудочек вспомогательного кровообращения, устройство для поддержания функции желудочка с центробежным потоком. В отличие от LVAD предыдущих поколений применение этого устройства позволяет снизить инвазивность процедуры имплантации, минимизировать кровопотери и пребывание в отделении интенсивной терапии. С внедрением в хирургическую практику LVAD нового поколения HeartMate III увеличилась выживаемость и качество жизни пациентов с ХСН¹¹.

Благодаря уникальной конструкции мотор HeartMate III функционирует без соприкос-

новения с другими частями системы, тем самым минимизируется воздействие трения. Создаваемое пульсирование нормализует циклы и движение кровотока.

Эффективности применения современных систем LVAD у пациентов с сердечной недостаточностью посвящен ряд исследований. В одном из них сравнивали группы пациентов с ХСН в терминальной стадии, получавших краткосрочную поддержку кровообращения Heartmate III и долгосрочную поддержку кровообращения HeartMate II. Всего в исследовании участвовало 1028 больных, сопоставимых по базовым характеристикам. Почти 1/3 пациентов имела первый и второй уровень по INTERMACS. Первичной конечной точкой служила свобода от инвалидирующего инсульта либо отсутствие необходимости повторной операции по замене или удалению неработающего устройства поддержки. Частота замены насоса через два года вследствие тромбоза в группе HeartMate III

⁹ Rivas-Lasarte M., Kumar S., Derbala M.H. et al. Prediction of right heart failure after left ventricular assist implantation: external validation of the EUROMACS right-sided heart failure risk score // Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care. 2021.

¹⁰ Eulert-Grehn J.-J., Lanmüller P., Schönrrath F. et al. Two implantable continuous-flow ventricular assist devices in a biventricular configuration: technique and results // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2018. Vol. 27. № 6. P. 938–942.

¹¹ Mehra M.R. Magnetically levitated left ventricular assist device // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 5. P. 490.



была значительно меньше, чем в группе HeartMate II. Кроме того, у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью имплантация центробежного насоса с полной магнитной левитацией ассоциировалась с лучшими результатами, чем имплантация HeartMate II, в отношении частоты инсультов и предотвращения желудочно-кишечных кровотечений¹².

Имели место и социально-экономические преимущества HeartMate III перед HeartMate II. На фоне применения HeartMate III отмечалось снижение средней длительности повторной госпитализации и использования LVAD.

В исследовании MOMENTUM-3 зафиксировано преимущество LVAD HeartMate III, центробежного насоса с полностью магнитной левитацией, перед осевым насосом HeartMate II.

В рамках пилотного исследования применения HeartMate III проведен сравнительный анализ долгосрочных исходов у 2200 пациентов с имплантированной системой HeartMate III. Ученые проанализировали характеристики пациентов из основного испытания и протокола непрерывного доступа, в частности выживаемость без инвалидизирующего инсульта или повторного открытия для замены или удаления неисправного устройства (основная составная конечная точка), общую выживаемость и основные неблагоприятные события в течение двух лет.

Важно, что в объединенном анализе двухлетняя первичная конечная точка была одинаковой между профилями INTERMACS I–II (нестабиль-

ная прогрессирующая сердечная недостаточность), профилем III (стабильная на инотропной терапии) и профилями IV–VII (стабильная амбулаторная прогрессирующая сердечная недостаточность). Чистое бремя нежелательных явлений было ниже в группе пациентов из протокола непрерывного доступа. Данные пилотного исследования свидетельствуют о более низком бремени неблагоприятных событий как у стабильных, так и нестабильных пациентов с HeartMate III и аналогичной выживаемости по сравнению с основным испытанием¹³.

В проспективном исследовании MAGENTUM-1 оценивали антикоагулянтную терапию варфарином низкой интенсивности у пациентов с имплантированным магнитно-левитируемым центробежным циркуляционным насосом HeartMate III. Первичной конечной точкой служила совокупность выживаемости без тромбоза насоса, инвалидизирующего инсульта или крупного кровотечения по крайней мере с шестимесячным наблюдением после имплантации. Пациенты получали стандартную антикоагулянтную терапию варфарином и аспирин в течение шести недель после имплантации¹⁴. Первичная конечная точка была достигнута у 93% пациентов. Только в одном случае наблюдалось рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение. Тромботических осложнений не зарегистрировано.

В свою очередь в исследовании MAGENTUM-2 критерии включения для пациентов были еще более жесткими. Напри-

мер, среди ключевых критериев исключения было наличие любых протезов сердечного клапана, инсульта в анамнезе, тромбоза и др. Выживаемость без тромбоза помпы, любого ишемического удара или крупного кровотечения оценивали через три и шесть месяцев после отмены антикоагулянтной терапии. Согласно анализу результатов исследований MAGENTUM-1 и MAGENTUM-2, в течение шести месяцев после процедуры установки LVAD HeartMate III не наблюдалось ни одного случая желудочно-кишечного кровотечения, инсульта, других серьезных осложнений. В отличие от других LVAD HeartMate III продемонстрировал низкий риск тромбообразования.

Полученные данные еще раз подтверждают концепцию четкого отбора пациентов для использования механических устройств вспомогательного кровообращения.

Таким образом, в отдельных случаях допустима полная отмена антикоагулянтной терапии. Этим обосновано применение альтернативных подходов, таких как использование прямых антикоагулянтов в комбинации с Heartmate III.

В заключение И. Нетука отметил, что проведенные многочисленные клинические исследования убедительно доказывают, что установка системы HeartMate III улучшает показатели качества жизни и снижает риск смерти среди пациентов с сердечной недостаточностью. Благодаря системе LVAD нового поколения появилась реальная возможность оптимизировать стратегию ведения больных ХСН. ☺

¹² Mehra M.R., Naka Y., Uriel N. et al. A Fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 5. P. 440–450.

¹³ Mehra M.R., Cleveland J.C., Uriel N. et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23. № 8. P. 1392–1400.

¹⁴ Netuka I., Ivák P., Tučanová Z. et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump—the MAGENTUM 1 study // J. Heart Lung. Transplant. 2018. Vol. 37. № 5. P. 579–586.



СИСТЕМА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА HEARTMATE 3™ LVAD

Новая эпоха в терапии механической
поддержки левого желудочка



Реклама

Abbott

The Corporate Village, Da Vincilaan 11 Box F1, 1935 Zaventem, Belgium (Бельгия). Тел.: +32 2 774 68 11 Abbott.com

Краткая информация.

Перед использованием данных устройств ознакомьтесь с инструкцией по применению, чтобы узнать обо всех показаниях и противопоказаниях, предупреждениях, мерах предосторожности, возможных неблагоприятных событиях и указаниях по применению.

Символ «™» указывает на товарный знак группы компаний Abbott.

Символ «®» указывает на сторонний товарный знак, являющийся собственностью соответствующего владельца.

© Abbott, 2019 г. Все права защищены.

EM-HM3-0419-0104 | Материал утвержден только для международного использования.



Интервенционное лечение фибрилляции предсердий. Проблемы и перспективы

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта, сердечной недостаточности и общей смертности. На симпозиуме, организованном в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2021», эксперты рассмотрели особенности применения различных интервенционных методов лечения ФП.

Катетерная абляция персистирующей фибрилляции предсердий: как увеличить шансы на успех

По мнению Евгения Борисовича МАЙКОВА, д.м.н., старшего научного сотрудника лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) кардиологии, несмотря на динамичное развитие современной интервенционной аритмологии, добиться стойкого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью катетерной абляции удается далеко не всегда. Одна из причин – недостаточное понимание механизмов индукции и поддержания ФП.

Роль легочных вен (ЛВ) в возникновении ФП сомнений не вызывает. Это доказанный триггер с механизмом патологического автоматизма. Долгое время одной из основных теорий возникновения нарушений сердечного ритма, ассоциированных с ФП, считалась теория множественных микроориентри (micro re-entry), сосуществующих одновременно в правом и левом предсердии. Высказывалось также предположение о наличии одного re-entry,

функционирующего вокруг анатомического препятствия. Позже появилась теория так называемых роторов/спиральных волн, или функциональных re-entry. Наконец, бытовало мнение, что диссоциация электрофизиологических свойств эндо- и эпикардального миокарда левого предсердия (ЛП) способна поддерживать длительную ФП.

Одним из основных интервенционных методов лечения ФП стала катетерная абляция, направленная на устранение известных триггеров ФП и модификацию субстрата. Более сложную задачу представляет восстановление синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП. Предложенные варианты эндокардиального радиочастотного воздействия при абляции персистирующей ФП предусматривают изоляцию ЛВ, изоляцию ЛВ плюс варианты линейной абляции ЛП, абляцию роторов/комплексных фрагментированных электрограмм (CFAEs).

Эффективность методов радиочастотной абляции (РЧА) при персистирующей ФП оценивали в ряде исследований. В исследовании STAR-AF-II (Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial – Part II) 549 пациен-

тов были разделены на три группы: группу изоляции ЛВ плюс воздействие на комплексные фрагментированные электрограммы в ЛП (n = 244), группу проведения изоляции ЛВ плюс линейное воздействие в ЛП (n = 244) и группу только изоляции ЛВ (n = 61)¹. Спустя 19 месяцев наблюдения между группами не было достигнуто статистически достоверной разницы в сохранении синусового ритма (p = 0,15).

В ходе метаанализа оценивали данные четырех сравнительных исследований (n = 1042) эффективности проведения изоляции ЛВ (PVI) и изоляции ЛВ плюс линейное воздействие в левом предсердии (PVI + LALA) и шести клинических исследований (n = 1368) эффективности изоляции ЛВ (PVI) и изоляции ЛВ плюс воздействие в области регистрации комплексных фрагментированных электрограмм (PVI + CFAE)². Во всех десяти исследованиях не зарегистрировано статистически достоверной разницы в исходах между группами сравнения.

В исследовании эффективности изоляции ЛВ по сравнению с изоляцией ЛВ плюс точечные воздействия в задней стенке ЛП с участием 217 пациентов с персистирующей ФП также не зафиксировано статистически достоверной разницы в сохранении

¹ Nelson C.P., Hamby S.E., Saleheen D. et al. Genetically determined height and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 17. P. 1608–1618.

² Scott P.A., Silberbauer J., Murgatroyd F.D. et al. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis // Europace. 2016. Vol. 18. № 3. P. 359–367.

Сателлитный симпозиум компании Medtronic

синусового ритма в группах сравнения³.

Почему попытки аблации мишеней ФП вне легочных вен – роторов/СFAE или фрагментации ЛП с помощью различных вариантов линейных аблаций не приводят к успеху?

В экспериментальных исследованиях выполняли оптическое и мультиэлектродное картирование драйвера ФП в предсердии человека *ex vivo*⁴. Результаты показали, что драйвером может быть одно или несколько *micro re-entry*, преимущественно на задней стенке ЛП, что связано с интрамуральными зонами фиброза. Причем размер *micro re-entry* в среднем составляет 0,9 см². Было сделано заключение, что оптическое картирование в сочетании с аденозиновым тестом обеспечивает высокую точность визуализации и прерывание ФП точечной аблацией.

В клинической практике картирование и аблация источников ФП вне ЛВ могут быть сопряжены с рядом проблем, обусловленных невозможностью идентифицировать интрамуральный драйвер (участки выхода возбуждения на поверхность эндокарда могут находиться на достаточном расстоянии от интрамурального *re-entry*), небольшой разрешающей способностью существующих диагностических катетеров и плохим контактом с эндокардом, наличием нескольких драйверов и фибрилляторной активности ФП, определяемой мультиэлектродным катетером в качестве ложноположительных мишеней для аблации, а также появлением новых драйверов ФП. Поэтому

в качестве альтернативной стратегии может рассматриваться аблация не драйвера, а субстрата ФП. Эффективной альтернативой при лечении пациентов с ФП считается криобаллонная аблация (КБА). Криоаблация – относительно новый метод лечения ФП с помощью баллонного катетера, который был создан прежде всего для аблации устьев ЛВ у больных пароксизмальной ФП. Вскоре выяснилось, что криоизоляция устьев левых верхних ЛВ у пациентов с небольшими или нормальными параметрами ЛП зачастую приводит к изоляции не только антрального отдела ЛВ, но и значительной части задней стенки ЛП.

В ряде небольших исследований показана эффективность криоизоляции ЛВ у больных персистирующей ФП: спустя 12 месяцев после лечения рецидивы отсутствовали в 60–71% случаев.

В многоцентровом исследовании CRYO4PERSISTENT AF с участием 101 больного персистирующей ФП у 61% пациентов сохранялся синусовый ритм через 12 месяцев после выполнения КБА. В исследовании STOP-PERSISTENT AF после проведения криоизоляции ЛВ у 165 больных персистирующей ФП в 54,8% случаев сохранялся синусовый ритм спустя год после КБА⁵.

Группа американских электрофизиологов провела первое многоцентровое нерандомизированное сравнительное исследование эффективности изоляции ЛВ (PVI) и изоляции ЛВ в сочетании с криоизоляцией задней стенки ЛП (PVI + PWI) методом КБА при персистирующей ФП⁶. 165 пациентам провели криоизоляцию антрально-

го отдела ЛВ, 222 пациентам – криоизоляцию ЛВ и задней стенки ЛП. Сравнительный анализ размера изолированной поверхности задней стенки и ЛП в целом продемонстрировал достоверное ($p < 0,001$) преимущество комбинации PVI + PWI перед PVI: изолированная поверхность после PVI + PWI составила 53,3% всей площади эндокарда ЛП, после PVI – 36,3%.

В другом исследовании показана более высокая эффективность криоизоляции ЛВ в сочетании с криоизоляцией задней стенки ЛП по сравнению только с криоизоляцией ЛВ: через 12 месяцев наблюдения синусовый ритм сохранялся у 75,5% пациентов группы PVI + PWI и 55% пациентов группы PVI⁷.

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании PIVOTAL с участием 366 пациентов с персистирующей ФП сравнивали интраоперационную и отдаленную (12 месяцев) эффективность и безопасность криоизоляции ЛВ и одновременной криоизоляции ЛВ и задней стенки ЛП. Результаты данного исследования должны быть опубликованы в текущем году.

Таким образом, комбинированную криотехнологию воздействия на триггеры (ЛВ) и субстрат (ЗС ЛП) сегодня можно рассматривать как перспективный способ повышения эффективности криоаблации при персистирующей ФП. В заключение Е.Б. Майков подчеркнул, что развитие технологий эндокардиального картирования может обеспечить визуализацию внелегочных драйверов ФП и повысить эффективность РЧА при персистирующей ФП.

³ Lee J.M., Shim J., Park J. et al. The electrical isolation of the left atrial posterior wall in catheter ablation of persistent atrial fibrillation // JACC Clin. Electrophysiol. 2019. Vol. 5. № 11. P. 1253–1261.

⁴ Hansen B.J., Zhao J.H., Katelynn M. et al. Unmasking arrhythmogenic hubs of reentry driving persistent atrial fibrillation for patient – specific treatment // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 9. № 19.

⁵ Su W.W., Reddy V.Y., Bhasin K. et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial // Heart Rhythm. 2020. Vol. 17. № 11. P. 1841–1847.

⁶ Aryana A., Baker J.H., Ginic M.A.E. et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: a multicenter experience // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15. № 8. P. 1121–1129.

⁷ Aryana A., Allen S.L., Pujara D.K. et al. Concomitant pulmonary vein and posterior wall isolation using cryoballoon with adjunct radiofrequency in persistent atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. EP. 2021. Vol. 7. № 2. P. 187–196.

**Диагностика фибрилляции предсердий после криоабляции**

Как отметил Карапет Владимирович ДАВТЯН, д.м.н., профессор, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости НМИЦ терапии и профилактической медицины, наличие у пациента любой формы ФП повышает риск развития инсульта и сердечной недостаточности, в связи с чем оценка эффективности проведенного интервенционного лечения ФП имеет значение в плане дальнейшего прогноза и выбора тактики ведения больного.

По оценкам, у значительной части пациентов после РЧА симптомные пароксизмы ФП трансформируются в бессимптомные.

Какова частота возникновения бессимптомных аритмий после выполнения КБА?

Профессор К.В. Давтян представил результаты исследования сравнительной эффективности радиочастотной и криобаллонной абляции ФП путем мониторинга с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), ЭКГ-мониторирования по Холтеру и имплантируемых петлевых регистраторов (ILR)⁸. В исследовании приняли участие 89 пациентов с пароксизмальной ФП, которые были разделены на группу РЧА (n = 44) и группу КБА (n = 45). Средний возраст исследуемой популяции составил $56,6 \pm 10,2$ года, период наблюдения – 12 месяцев. Различий между исходными характеристиками пациентов обеих групп не установлено.

Через 12 месяцев абсолютная эффективность (измеренная с помощью ILR) составила 65,9% в группе РЧА и 51,1% в группе КБА, клиническая эффективность (ЭКГ и ЭКГ-мониторирование по Холтеру) – 81,8 и 55,6% соответственно. Бессимптомные эпизоды предсердных аритмий чаще выявлялись с помощью ILR в группе РЧА

($p < 0,010$). В группе КБА эпизоды аритмии регистрировались одинаково, независимо от метода мониторинга. Полученные результаты показали одинаковую абсолютную эффективность РЧА и КБА через 12 месяцев наблюдения. Эффективность традиционных методов наблюдения (ЭКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру) при анализе КБА объясняется нечастым характером бессимптомных аритмий. В то же время в группе РЧА метод непрерывного мониторинга (ILR) был необходим для оценки долгосрочной эффективности.

Насколько целесообразно использование кардиомониторов у симптомных пациентов для оценки рецидивов после выполнения КБА?

Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи проанализировали частоту возникновения рецидивов ФП после КБА с помощью непрерывного мониторинга кардиомонитором Medtronic Reveal. Устройство предназначено для автоматической записи приступов аритмий у пациента. В исследовании были включены 100 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, которым выполнялась криоизоляция ЛВ и имплантация кардиомонитора Medtronic Reveal подкожно в области большой грудной мышцы слева. Оценка данных имплантированного кардиомонитора осуществлялась во время визитов на третий, шестой и 12-й месяцы после КБА, затем фиксировалось отсутствие или наличие ФП. Данное исследование было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov.

У большинства участников исследования отмечалась высокая исходная симптомность по шкале EHRA. Рецидивы в так называемом слепом периоде наблюдались у 33 пациентов: один случай предсердной тахикардии, один случай

трепетания предсердий, 31 – ФП (у 25 пациентов – пароксизмальная, у шести – персистирующая форма).

Следует отметить, что система кардиомонитора Reveal состоит из трех компонентов: имплантируемого кардиомонитора Medtronic Reveal, пульта-помощника и программатора для считывания данных. Пульт-помощник позволяет пациентам вносить сведения о деятельности сердца в память кардиомонитора Reveal после появления симптомов потенциального кардиологического события. Для оценки рецидивов использовались и традиционные методы мониторинга – ЭКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, дневник пациента. Установлено, что у симптомных больных результаты регистрации рецидивов после слепого периода с помощью пульта-помощника, имплантированного кардиомонитора и дневника пациента равнозначны. Кроме того, у пациентов с симптомной ФП в течение 12-месячного наблюдения сохранялись высокие сопоставимые показатели абсолютной и относительной эффективности КБА. По словам профессора К.В. Давтяна, полученные данные свидетельствуют о том, что при КБА в отличие от РЧА элиминации симптомов аритмии нет.

Как известно, слепой период – ранний послеоперационный период, в течение которого возникают различные предсердные тахикардии, бесследно исчезающие при дальнейшем долгосрочном наблюдении. К причинам ранних послеоперационных аритмий можно отнести образование локального отека и воспаления, повышение адренергического тонуса, изменение электролитного баланса. Ранние послеоперационные аритмии развиваются у пациентов в первые 45 дней после оперативного вмешательства с выходом на плато в 90% случаев. Установлено, что ранние аритмии после КБА обыч-

⁸ Davtyan K., Shataktshyan V., Poghosyan H. et al. Radiofrequency versus cryoballoon ablation of atrial fibrillation: an evaluation using ECG, Holter monitoring, and implantable loop recorders to monitor absolute and clinical effectiveness // Biomed. Res. Int. 2018.

Сателлитный симпозиум компании Medtronic

но сохраняются в более позднем периоде. Это продемонстрировано и в проведенном исследовании, результаты которого подтвердили, что при КБА в отличие от РЧА слепой период отсутствует.

В исследовании анализировали целесообразность применения маркеров крови для оценки эффективности КБА, в том числе N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В рамках однофакторного анализа NT-proBNP показал высокую чувствительность как независимый фактор

определения ФП. Однако многофакторный анализ не подтвердил целесообразность использования NT-proBNP для оценки эффективности КБА. Основными факторами оказались длительность анамнеза ФП и форма ФП. Был сделан вывод, что NT-proBNP связан не с наличием ФП у пациента, а ее формой и продолжительностью. Предполагается, что именно длительная тахисистолия влияет на уровень NT-proBNP, а не сам факт наличия ФП.

Завершая выступление, профессор К.В. Давтян констатировал:

- КБА не влияет на симптомность аритмии, поэтому в отличие от РЧА банального сбора анамнеза вполне достаточно для констатации эффективности процедуры;
- при КБА в отличие от РЧА слепой период отсутствует, поэтому первый эпизод аритмии в послеоперационном периоде может свидетельствовать о неэффективности проведенного вмешательства;
- NT-proBNP не является маркером наличия или отсутствия ФП, а лишь свидетельствует о продолжительной тахисистолии.

Различные технологии в лечении фибрилляции предсердий

По данным, представленным Олегом Валерьевичем САПЕЛЬНИКОВЫМ, д.м.н., руководителем лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма отдела сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии, за последние 50 лет пятикратно увеличилась частота возникновения ФП. Риск ее развития у лиц старше 40 лет составляет 25%⁹. По оценкам, 20–30% всех острых нарушений мозгового кровообращения обусловлено ФП. Методы лечения ФП включают медикаментозную антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, РЧА/КРИО ЛВ, гибридный подход (сочетание хирургии и катетерных методов), MAZE/MINIMAZE. Разрабатываемые новые методики способствуют укреплению позиции катетерного лечения ФП. К сожалению, лекарственная терапия не демонстрирует такого прогресса. Согласно совместным рекомендациям Европейского кардиологического общества (2020),

катетерная абляция ФП с высоким классом и уровнем доказательности (IA) показана для контроля ритма при неэффективности антиаритмических препаратов (ААТ) первого или третьего класса для улучшения симптоматики у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

В рандомизированном клиническом исследовании CABANA не отмечалось достоверной разницы в повышении выживаемости между группой РЧА (n = 1108) и группой ААТ (n = 1096). Однако проведенный по результатам исследования субанализ продемонстрировал значимое преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией в удержании синусового ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)¹⁰.

Согласно данным исследования ATTEST с участием 255 пациентов с пароксизмальной ФП, ранняя катетерная абляция позволяет предотвращать переход пароксизмаль-

ной ФП в персистирующую: через три года после катетерной абляции персистирующая ФП имела место у двух пациентов группы РЧА (n = 128) и 15 пациентов группы ААТ (n = 127)¹¹.

Эффективной альтернативой РЧА при ФП является КБА. Важно, что КБА по сравнению с РЧА существенно сокращает время вмешательства. В исследовании FIRE-and-ICE продолжительность процедуры при проведении КБА была меньше, а количество повторных вмешательств после КБА достоверно ниже, чем после РЧА. Однако метод имеет один недостаток. Речь идет о более высокой дозе рентгена, необходимой для криоабляции¹². Технические инновации, в частности внутрисердечная эхокардиография (ICE), позволяют минимизировать дозу рентгена.

Проведен ряд рандомизированных исследований, в которых сравнивали КБА с антиаритмической терапией или РЧА. В исследовании STOP-AF-TRIAL пациенты с пароксизмальной ФП были рандомизированы на две группы: группу КБА (n = 102) и группу ААТ (n = 91). Пе-

⁹ Lippi G., Sancho-Gomar F., Cervellin G. et al. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge // Int. J. Stroke. 2021. Vol. 16. № 2. P. 217–221.

¹⁰ Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 321. № 13. P. 1261–1274.

¹¹ Kuck K.-H., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N. et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST) // Europace. 2021. Vol. 23. № 3. P. 362–369.

¹² Kuck K.-H., Föhrnkranz A., Chun K.R.J. et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 38. P. 2858–2865.



риод наблюдения составил 12 месяцев. Показано достоверное ($p < 0,0001$) преимущество КБА перед ААТ в плане сохранения синусового ритма (75 против 45%). В исследовании STOP Resistent AF продемонстрирована эффективность КБА у пациентов с персистирующей ФП.

В последнее время все большую популярность приобретает техника расширенной КБА ФП, механизм которой основан на изоляции ЛВ и криоизоляции задней стенки ЛП. К недостаткам данной технологии относится риск холодного повреждения пищевода, что требует мониторинга температуры в пищеводе.

В исследовании А. Агуана и соавт. (2021) у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП через 12 месяцев наблюдения после выполнения расширенной изоляции ЛП (КБА устьев ЛВ и задней стенки ЛП) рецидив ФП был значительно ниже, чем в группе криоизоляции ЛВ⁷.

По словам докладчика, современные трехмерные навигационные системы позволяют увидеть субстраты ФП, в том числе очаги фиброзной активности. Исследование DECAAF II подтвердило, что наличие фиброза первой и второй степени служит основанием для проведения криоизоляции ЛВ.

Сегодня также можно применять высокоплотное картирование при недостаточной эффективности КБА у пациентов с персистирующей ФП. Сказанное докладчик проиллюстрировал на примере. Пациенту К. в октябре 2020 г. была выполнена

расширенная КБА ФП, после которой в течение месяца (слепой период) случился рецидив. В январе 2020 г. пациенту в рамках научно-исследовательской работы провели электрофизиологическое исследование, картирование и абляцию с хорошим клиническим эффектом. «На данный момент нами выполнено 30 операций методом расширенной изоляции задней стенки ЛП. Всем пациентам имплантированы кардиомониторы. В следующем году получим отдаленные результаты», – уточнил эксперт.

Еще одно направление лечения ФП – малоинвазивная торакоскопическая хирургическая абляция. Обычно ее проводят пациентам с прогнозируемой низкой эффективностью катетерной абляции или рецидивом аритмии после применения катетерных технологий. В России фактически используют две методики (Gemini, AtriCure), имеющие принципиальное различие в используемых инструментах и незначительную разницу в схемах нанесения абляционных линий. Сегодня в нашей стране доступны два вида радиочастотного инструмента: эндоскопические биполярные зажимы Medtronic Gemini и набор AtriCure Synergy. Как показывают исследования и собственный клинический опыт, по сравнению с AtriCure методика Gemini позволяет более успешно осуществлять изоляцию задней стенки ЛП.

В исследовании N. Harlaar и соавт. (2020) сравнивали эффективность методики Gemini и AtriCure при персистирующей ФП¹³. 80 участников исследования были разде-

лены на группу Gemini ($n = 42$) и группу AtriCure ($n = 38$). Период наблюдения составил один год. Интраоперационная изоляция, используемая в группе Gemini, была выше по сравнению с линейным воздействием в группе AtriCure (100 против 79%). Спустя год наблюдения синусовый ритм зарегистрирован у 91% пациентов группы Gemini и 79% пациентов группы AtriCure. Повторная РЧА потребовалась 10% пациентов группы Gemini и 21% пациентов группы AtriCure.

О.В. Сапельников акцентировал внимание коллег на том, что применение методики торакоскопической абляции в сочетании с катетерным лечением может рассматриваться в качестве метода выбора при длительно персистирующей ФП, резистентной к ААТ и катетерному лечению. Он привел примеры успешного использования гибридного хирургического лечения в таких случаях. Подобный метод также может рассматриваться как альтернатива операции Лабиринт.

До недавнего времени операция Лабиринт считалась достаточно инвазивной. Однако разработка и внедрение новых радиочастотных и криотехнологий позволили сделать ее более безопасной. Пример тому – эндокардиальная торакотомическая криоабляция ФП по модифицированной схеме (Medtronic). В заключение О.В. Сапельников констатировал, что для возникновения ФП требуется не только триггер, но и субстрат, в связи с чем целью катетерной абляции является устранение триггеров, а также модификация субстрата.

Торакоскопические методы лечения персистирующей фибрилляции предсердий

По словам Олега Юрьевича ПИДАНОВА, к.м.н., заведующего кардиохирургическим отделением Городской клинической больницы им.

И.В. Давыдовского, высокая эффективность и минимальная травматичность торакоскопических процедур способствуют более активному применению подобных

вмешательств у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП, на долю которых в структуре заболеваемости ФП среди жителей европейских стран приходится свыше 70%¹⁴. Торакоскопическая абляция выполняется по двум основным схе-

¹³ Harlaar N., Verberkmoes N.J., van der Voort P.H. et al. Clamping versus nonclamping thoracoscopic box ablation in long-standing persistent atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Vol. 160. № 2. P. 399–405.

¹⁴ Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 213–220.

Сателлитный симпозиум компании Medtronic

мам: Box Lesion Set с помощью эндоскопических биполярных зажимов Medtronic Gemini и Dallas Lesion Set с помощью набора инструментов AtriCure. Эффективность обеих схем сопоставима (70–75%).

В исследовании С. van Laar и соавт. (2018) анализировали эффективность и безопасность торакоскопической абляции у 475 пациентов с ФП трех клинических центров. Пятилетнее наблюдение показало, что торакоскопическое вмешательство обусловило высокую выживаемость пациентов и практически отсутствие цереброваскулярных событий (0,5%). Был подтвержден и хороший профиль безопасности торакоскопической абляции – общее количество нежелательных явлений составило 2,5%¹⁵.

Метаанализ S. Yi и соавт. (2020) исследований сравнительной эффективности торакоскопической абляции и катетерной абляции продемонстрировал наибольшую эффективность торакоскопического вмешательства у пациентов с длительно персистирующей ФП¹⁶.

В исследовании CASA-AF эффективность торакоскопической абляции и катетерной абляции была сопоставимой¹⁷.

Как уже отмечалось, инсульт головного мозга является наиболее значимым осложнением ФП. Во

время проведения торакоскопических абляций ушко левого предсердия выключается из внутрисосудистого кровотока. Это важно, поскольку изоляция ушка левого предсердия играет существенную роль в профилактике инсульта, даже если имеет место рецидив ФП. В исследовании LAAOS III при проведении операции на открытом сердце изоляция ушка левого предсердия снижала риск развития инсульта в отдаленном периоде на 33%¹⁸.

В упомянутом исследовании С. van Laar и соавт. (2018) оценивали эффективность и безопасность торакоскопической изоляции ушка левого предсердия. Период наблюдения составил 40 месяцев. Согласно полученным данным, за период наблюдения каких-либо осложнений не зарегистрировано. Торакоскопическое закрытие ушка левого предсердия было более эффективным и безопасным по сравнению с технологиями эндоваскулярного закрытия ушка с помощью устройства WATCHMAN: после торакоскопической изоляции сердечно-сосудистые события регистрировались в 0,5% случаев, смертность – в 1,35%. После эндоваскулярного закрытия ушка с помощью устройства WATCHMAN данные показатели

составили 10 и 9,8% соответственно.

Безусловно, у торакоскопической абляции имеются минусы, в частности не всегда высокая успешная частота нанесения абляционных линий, а также невозможность выполнить все линии MAZE III/MAZE IV, которые являются наиболее эффективными. Но эти недостатки легко исправляются, если к торакоскопическому вмешательству добавить катетерную абляцию. По оценкам, эффективность гибридной абляции колеблется от 62 до 94%, безопасность (с учетом частоты развития больших осложнений) – от 0 до 13%.

Резюмируя сказанное, О.Ю. Пиданов сформулировал несколько важных выводов:

- при персистирующей ФП торакоскопическая абляция, минимально инвазивная кардиохирургическая технология, более эффективна, чем катетерные вмешательства;
- безопасность торакоскопической абляции сопоставима с катетерными процедурами;
- торакоскопическая абляция имеет преимущества перед эндоваскулярными технологиями в отношении профилактики инсульта;
- торакоскопическая абляция наиболее полно демонстрирует преимущества в комбинации с катетерными процедурами.

Диагностика фибрилляции предсердий в имплантированных кардиоустройствах

Сердечные имплантируемые электронные устройства считаются относительно новыми методами детекции ФП. Как отметил Николай Ми-

хайлович НЕМИНУЩИЙ, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им.

И.М. Сеченова, к основным функциям электростимуляторов (ЭКС) следует отнести диагностику как эпизодов ФП, так и бремени или нагрузки ФП (AF-burden).

Современные ЭКС компании Medtronic с помощью Cardiac Compass позволяют получить полноформатный отчет об эпизодах

¹⁵ Van Laar C., Verberkmoes N.J., van Es H.W. et al. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis // J. Am. Coll. Cardiol. EP. 2018. Vol. 4. № 7. P. 893–901.

¹⁶ Yi S., Liu X., Wang W. et al. Thoracoscopic surgical ablation or catheter ablation for patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2020. Vol. 31. № 6. P. 763–773.

¹⁷ Haldar S., Khan H.R., Boyalla V. et al. Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. № 47. P. 4471–4480.

¹⁸ Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D. et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. № 22. P. 2081–2091.



и бремени ФП в сопоставлении по времени с другими показателями, в частности активностью пациента, процентом стимуляции, вариабельностью ритма. Отчет Cardiac Compass графически отображает статус предсердных аритмий, помогая врачам принимать важные клинические решения, подбирать соответствующую медикаментозную терапию, наблюдая за течением заболевания.

Как часто ФП развиваются у пациентов с имплантированными устройствами?

В канадском исследовании с участием 445 пациентов ФП была детектирована 246 (55,3%). При этом о наличии ФП знали 29,7% больных, у 19,1% пациентов она была выявлена впервые¹⁹.

Метаанализ данных десяти исследований показал, что при использовании имплантируемых устройств ФП была детектирована в среднем у 46–88% пациентов, впервые выявлена у 19–32%, асимптомные эпизоды отмечались в 29–79% случаев²⁰.

По мнению докладчика, диагностика ФП с помощью имплантируемых кардиоустройств позволяет своевременно оценить риск развития тромбоэмболии и инсульта с целью их профилактики. Как показали результаты исследования T.V. Glotzer и соавт. (2009), AT/AF-burden $\geq 5,5$ часа за любые 30 дней увеличивает риск тромбоэмболических событий более чем в два раза²¹.

В исследовании CRYSTAL-AF у пациентов с имплантируемыми кардиомониторами ФП выявлялась

в 8,8 раза чаще, чем в группе обычного наблюдения²². Среднее время до детекции превысило 12 месяцев на 84 дня. Важно, что в течение 12 месяцев 97% пациентов с ФП была назначена антикоагулянтная терапия.

Внедрение в клиническую практику на протяжении последних десятилетий имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) стало прорывом в лечении угрожающих жизни аритмий. ИКД считаются методом первичной профилактики внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией и сниженной фракцией выброса ЛЖ. В то же время ИКД выявляют эпизоды ФП. По данным метаанализа 25 observational исследований (68 233 пациента с ИКД), в группе пациентов с ФП по сравнению с группой сравнения отмечалось большее количество обоснованных срабатываний и показатель смертности от всех причин был достоверно выше ($p < 0,001$)²³.

Представленный на российском рынке однокамерный ИКД VISIA AF MRI VR SureScan компании Medtronic предназначен для первичной профилактики внезапной смерти. Помимо этого он осуществляет непрерывное мониторирование ФП для раннего распознавания ФП. Доказанная высокая частота выявляемости ФП с помощью ИКД VISIA AF обусловлена специальным алгоритмом, который не требует предсердного электрода. Фибрилляция предсердий, распространяясь на желудочки, приводит

к изменению частоты сердечных сокращений и вариабельности тайминга зубцов R. Алгоритм детекции TruAF мониторирует вариабельность интервалов RR, чтобы определить паттерны, соответствующие ФП. Чувствительность устройства к продолжительности ФП и эпизодам ФП составляет 95%, положительная предиктивная значимость достигает 80–96%²⁴. Это подтверждается и результатами успешного применения ИКД VISIA AF в зарубежной клинической практике. В заключение профессор Н.М. Неминуший пояснил, что в ИКД с диагностикой ФП нуждаются прежде всего пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Заключение

Активная дискуссия, последовавшая за выступлениями экспертов, продемонстрировала большую значимость затронутых в рамках симпозиума проблем. Эксперты сошлись во мнении, что современные интервенционные методы лечения ФП представляют достойную альтернативу пожизненной антиаритмической и антикоагулянтной терапии и являются менее инвазивными и более безопасными по сравнению с хирургическим лечением. Выбор метода должен быть основан на оценке факторов риска и индивидуальных особенностях пациента. ☺

¹⁹ Healey J.S., Martin J.L., Duncan A. et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation // *Can. J. Cardiol.* 2013. Vol. 29. № 2. P. 224–228.

²⁰ Camm A.J., Corbucci G., Padeletti L. et al. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110. № 2. P. 270–276.

²¹ Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G. et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009. Vol. 2. № 5. P. 474–480.

²² Sanna T., Diener H.-C., Passman R.S. et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 26. P. 2478–2486.

²³ Mustafa U., Dherange P., Reddy R. et al. Atrial fibrillation is associated with higher overall mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillator: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7. № 22. P. e010156.

²⁴ Deshmukh A., Brown M.L., Higgins E. et al. Performance of atrial fibrillation detection in a new single-chamber ICD // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016. Vol. 39. № 10. P. 1031–1037.

ТОЧНОСТЬ -
НЕ ПРОСТО
СЛОВО
ТОЧНОСТЬ -
ЭТО ФАКТ

99.4%

Точность
определения
нагрузки ФП¹



Reveal LINQ

Имплантируемый кардиомонитор
с алгоритмом TruRhythm

ФП – фибрилляция предсердий.

Ссылки:

1. Sanders Prashanthan, Pürerfellner Helmut, Pokushalov Evgeny et al. Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study. Heart Rhythm. July 2016 13(7):1425-1430.

Только для медицинских специалистов. Весь товар сертифицирован.

«Система кардиомониторинга имплантируемая Reveal LinQ» РУ № РЗН 2018/7687 от 09.10.2018.

medtronic-cardiovascular.ru

Medtronic
Further, Together

ОПРЕДЕЛЯЙ. ПРОГНОЗИРУЙ. ДЕЙСТВУЙ.

Высокочувствительный тропонин I ARCHITECT STAT
High Sensitive Troponin I в практике **терапевта?**

Теперь – ДА!

Новое дополнительное назначение высокочувствительного теста на тропонин I Abbott для стратификации сердечно-сосудистого риска асимптомных индивидуумов в амбулаторной практике.

Больше информации
на www.corelaboratory.abbott
и www.ru.abbott

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Все упомянутые товарные знаки являются товарными знаками либо группы компаний Abbott, либо их соответствующих владельцев.
© 2021 Abbott. ADD-130462-RUS-RU



Abbott

Реклама