



# Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

4/2019

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ  
С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛАГ-ВПС

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ  
НА СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ

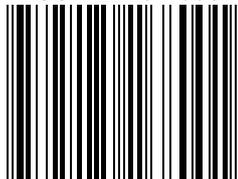
CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS  
AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS  
OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF PAH

THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY  
ON THE VASCULAR WALL

EURASIAN  
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



# EURASIAN HEART JOURNAL

## Евразийский кардиологический журнал

4/2019

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

### EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)  
А.И. Мартынов (Москва, Россия)  
А.Г. Мротчек (Минск, Беларусь)  
И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.  
Академик РАН, профессор, д.м.н.  
Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Академик РАН, профессор, д.м.н.

### DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)  
A.I. Martynov (Moscow, Russia)  
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)  
I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

### КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)  
А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.

### CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)  
A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)  
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)  
Р.С. Акчурин (Москва, Россия)  
А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)  
М.Х. Дадабаев (Бишкек, Кыргызстан)  
А.С. Джумагулова (Бишкек, Кыргызстан)  
Ю.А. Карпов (Москва, Россия)  
Ю.П. Островский (Минск, Беларусь)  
М.И. Попович (Кишинев, Молдова)  
З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)  
А.Н. Самко (Москва, Россия)  
С.К. Терновой (Москва, Россия)  
Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)  
Р.Р. Ярбеков (Ташкент, Узбекистан)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Академик РАН, профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Академик АН РМ, профессор, д.м.н.  
Доцент, к.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Академик РАН, профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Академик РАН, профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.

### ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)  
V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)  
R.S. Akchurin (Moscow, Russia)  
A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)  
M.H. Dadabaev (Bishkek, Kyrgyzstan)  
A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)  
Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)  
Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus)  
M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)  
Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)  
A.N. Samko (Moscow, Russia)  
S.K. Ternovoi (Moscow, Russia)  
B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)  
Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)  
R.R. Yarbekov (Tashkent, Uzbekistan)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)  
С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)  
А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)  
М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)  
П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)  
Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.  
К.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Д.м.н.  
Профессор, д.м.н.  
Профессор, д.м.н.

### EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)  
S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)  
A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)  
M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)  
P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)  
T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Евразийская ассоциация кардиологов  
Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5  
Тел.: +7 (495) 414-62-70  
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

Eurasian Association of Cardiology  
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5  
Tel: +7 (495) 414-62-70  
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»  
121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6  
e-mail: intermed\_08@mail.ru

Представлен в Российском индексе научного цитирования. Импакт-фактор РИНЦ –0,447

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.  
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.  
Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.

Publishing house LLC «InterMedservis»  
121069, Russia, Moscow, Stolovyy lane, 6  
e-mail: intermed\_08@mail.ru

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.  
Подписной индекс «Пресса «России» – 34137  
Периодичность издания – 4 раза в год  
Установочный тираж – 5 000 экз.

# Содержание

## Клинические рекомендации

1. *ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ* 4

## Оригинальные статьи

2. *Кандилова В.Н.  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ* 86
3. *Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н.  
ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ТЕХНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СОХРАННОСТЬ КОРОНАРНЫХ ШУНТОВ* 98
4. *Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В.  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ* 108
5. *Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Авалян А.А., Ощепкова Е.В.  
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЖЕСТКОСТЬ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПО ДАННЫМ ЭХО-ТРЕКИНГА* 122

## Обзор

6. *Васильцева О.Я., Иванов К.И., Девятьярова Е.А., Яковлева О.Э.  
МЕСТО РИОЦИГУАТА В ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ* 134

## Клинический случай

7. *Валиева З.С., Мартынюк Т.В.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА 1P-РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАЦИКЛИНА СЕЛЕКСИПАГ У ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ* 144

## Юбилейные даты

- К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ШЕВЧЕНКО О.П.* 156

## Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

158

## Сообщение об отзыве (ретракции) публикации

159

## Инструкция для авторов журнала

160

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов. Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 15.11.2019

Тираж 5000 экз.

# Table of contents

## Clinical guidelines

1. *DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION* 50

## Original articles

2. *Kandilova V.N.*  
*HEART AND VESSEL REMODELING IN DIFFERENT AGE GROUPS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION* 92
3. *Lisyutenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N.*  
*INFLUENCE OF THE ORIGINAL STATE OF THE LEFT VENTRICLE AND TECHNICAL FEATURES OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY ON THE FUNCTIONAL SAFETY OF GRAFTS* 104
4. *Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V.*  
*COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE, ACCORDING TO THE CLINICAL CLASSIFICATION* 116
5. *Zairova A.R., Rogoza A.N., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V.*  
*THE EFFECT OF COMBINED CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER ON THE STIFFNESS OF THE COMMON CAROTID ARTERY AND PULSE WAVE PARAMETERS STUDIED BY ECHO TRACKING* 128

## Review

6. *Vasiltseva O.Ya., Ivanov K.I., Devetyarova E.A., Iakovleva O.E.*  
*THE ROLE OF RIQCIGUAT IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES* 140

## Clinical case

7. *Valieva Z.S., Martynyuk T.V.*  
*CASE REPORT ON THE SUCCESSFUL USE OF A NEW SELECTIVE PROSTACYCLIN IP RECEPTOR AGONIST, SELEXIPAG, IN A PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION* 150

## Anniversaries

- IN HONOUR OF PROFESSOR OLEG SHEVCHENKO'S 70TH ANNIVERSARY* 156

## Current events, information, schedule of scientific activities

158

## Retraction of publication

159

## Instructions to authors

160

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion may be different from those of the authors. Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in print or electronic form from the Eurasian Heart Journal is allowed only with the written permission of the publisher OOO "InterMedservis" and the authors of the articles.

Signed to print 15.11.2019

Circulation 5000 copies

# ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Москва 2019 г.

## Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

**Голицын С.П. (д.м.н., Россия) – сопредседатель, Панченко Е.П. (д.м.н., Россия) – сопредседатель, Кропачева Е.С. (к.м.н., Россия), Лайович Л.Ю. (к.м.н., Россия), Майков Е.Б. (д.м.н., Россия), Мионов Н.Ю. (к.м.н., Россия) – координатор, Шахматова О.О. (к.м.н., Россия)**

**Комитет экспертов:** Абдрахманов А.С. (д.м.н., Казахстан), Азизов В.А. (д.м.н., Азербайджан), Джишамбаев Э.Д. (д.м.н., Киргизия), Закиров Н.У. (д.м.н., Узбекистан), Часнойть А.Р. (к.м.н., Беларусь)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:.....	4	9.2. Антитромботические препараты, применяющиеся для профилактики инсульта/тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.....	21
1. Предисловие.....	5	9.2.1. Ацетилсалициловая кислота.....	21
2. Этиология и эпидемиология фибрилляции предсердий.....	6	9.2.2. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.....	22
3. Определение и классификация фибрилляции предсердий.....	6	9.2.3. Антагонисты витамина К.....	22
4. Патогенетические механизмы фибрилляции предсердий.....	7	9.2.4. Прямые пероральные антикоагулянты.....	24
5. Клинические проявления у больных фибрилляцией предсердий.....	7	9.3. Алгоритм назначения пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий.....	25
6. Диагностика и скрининг фибрилляции предсердий.....	8	9.4. Оценка риска кровотечений.....	25
7. Обследование больных фибрилляцией предсердий.....	8	9.5. Немедикаментозные способы профилактики ишемического инсульта у больных фибрилляцией предсердий.....	28
8. Лечение.....	9	9.5.1 Хирургические методы изоляции УЛП.....	28
8.1. Общие принципы.....	9	9.5.2 Эндovasкулярные методы изоляции УЛП.....	28
8.2. Контроль частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов.....	10	9.6. Особые случаи антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий.....	29
8.3. Восстановление синусового ритма.....	10	9.6.1. Антитромботическая терапия у больных ФП и ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.....	29
8.4. Предупреждение рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов (поддерживающая антиаритмическая терапия).....	12	9.6.2. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента ФП, перенесшего внутримозговое кровоизлияние.....	30
8.5. Роль неантиаритмических препаратов в предупреждении рецидивов фибрилляции предсердий.....	13	9.6.3. Антитромботическая терапия у больных ФП, переживших острый коронарный синдром или подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам.....	31
8.6. Немедикаментозное лечение ФП.....	13	9.7. Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства.....	32
8.6.1. Показания к катетерной аблации.....	13	9.8. Кровоизлияния, возникшие на фоне приема пероральных антикоагулянтов.....	34
8.6.2. Подготовка больных к катетерной аблации.....	15	9.8.1. Лечение кровоизлияний, возникших на фоне приема пероральных антикоагулянтов.....	34
8.6.3. Техника катетерной аблации.....	15	9.8.2. Возобновление антитромботической терапии после кровоизлияния.....	36
8.6.4. Аблация атриовентрикулярного соединения и стимуляция желудочков.....	16	9.9. Антикоагулянтное сопровождение кардиоверсии.....	36
8.6.5. Фибрилляция и трепетание предсердий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).....	17	9.10. Антикоагулянтная терапия до, во время и после процедуры радиочастотной и криоаблации по поводу фибрилляции предсердий.....	39
8.6.6. Хирургическая и гибридная аблация при ФП.....	17	Библиография.....	43
8.6.7. Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП).....	18		
9. Профилактика инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий.....	21		
9.1. Стратификация риска инсульта и системных тромбоэмболий у больных фибрилляцией предсердий.....	21		

Перечень сокращений

CAFÉ – complex atrial fractionated electrograms – комплексные фрагментированные предсердные электрограммы  
 EHRA – European heart rhythm association – Европейская ассоциация специалистов по лечению нарушений ритма сердца  
 ESC – Европейское общество кардиологов  
 ААП – антиаритмический препарат  
 АВ – атриовентрикулярный  
 АВК – антагонисты витамина К  
 АВС – активированное время свертывания  
 АД – артериальное давление  
 АКГ – антикоагулянт  
 АКТ – антикоагулянтная терапия  
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
 АСК – ацетилсалициловая кислота  
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина  
 ВСС – внезапная сердечная смерть  
 ДПП – дополнительный проводящий путь  
 ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИИ – ишемический инсульт  
 ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор  
 КАГ – коронароангиография  
 КВ – кардиоверсия  
 КПК – концентрат протромбинового комплекса  
 ЛВ – легочные вены  
 ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 НМГ – низкомолекулярный гепарин  
 НОАК – новые оральные антикоагулянты  
 НФГ – нефракционированный гепарин  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты  
 РКИ – рандомизированные контролируемые испытания  
 РЧА – радиочастотная абляция  
 Синдром ВПУ – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СЭ – системные тромбоземболии  
 ТИА – транзиторная ишемическая атака  
 ТП – трепетание предсердий  
 ТЭО – тромбоземболические осложнения  
 УЛП – ушко левого предсердия  
 ФВ – фракция выброса  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 ЧП-ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭИТ – электроимпульсная терапия  
 ЭКС – электрокардиостимулятор  
 ЭФИ – электрофизиологическое исследование  
 ЭХОКГ – эхокардиография

**1. ПРЕДИСЛОВИЕ**

В настоящем документе представлены актуальные на сегодняшний день рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП). Рекомендации разрабатывались для помощи врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения ФП.

При разработке данных рекомендаций все участники рабочей группы руководствовались принципами доказательной медицины. Для оценки практической значимости и обоснованности предложенных подходов использованы следующие

классы рекомендаций и уровни доказательности данных (табл. 1 и 2).

Для получения более подробной информации участники рабочей группы рекомендуют читателям также ознакомиться с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП Всероссийского научного общества аритмологов [1], Европейского общества кардиологов (ESC) [2], Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов [3].

Различия систем здравоохранения оказания медицинской помощи в разных регионах, а также популяционно-демографические особенности затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться во всех странах.

**Таблица 1. Классы рекомендаций**

Класс	Определение
Класс I	Данный метод лечения/диагностический подход должен быть использован, польза от его применения существенно превышает сопутствующие риски
Класс IIa	Применение данного метода лечения/диагностического подхода целесообразно, польза от его применения превышает сопутствующие риски
Класс IIb	Данный метод лечения/диагностический подход может быть использован в определённых ситуациях, польза от его применения превышает сопутствующие риски или сопоставима с ними
Класс III	Данный метод лечения/диагностический подход не должен быть использован, т.к. он не оказывает пользы или может причинить вред.

Таблица 2. Уровни доказательности данных

Уровень	Доказательная база
Уровень А	Доказательства получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях или мета-анализах этих исследований
Уровень В	Доказательства получены в одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе клинической рекомендации лежит мнение (соглашение) экспертов/или результаты небольших исследований, данные регистров

Эти отличия включают в себя в том числе доступность лекарственных препаратов и средств немедикаментозного лечения, что является особенно актуальным для Российской Федерации и стран СНГ. В частности, в нашем распоряжении имеется ряд оригинальных отечественных антиаритмических препаратов: лаппаконитина гидробромид (торговое название «Аллапинин»), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (торговое название «Этацин»), 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил]бензамида гидрохлорид (торговое название «Рефралон»), которые не используются в других странах.

## 2. ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма тахикардии, встречающаяся в общей популяции в 2% случаев. Вероятность возникновения ФП существенно увеличивается с возрастом. ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет [4].

Выделяют ФП, связанную с поражением сердечных клапанов (чаще ревматический стеноз митрального клапана или протез митрального клапана, реже – поражение трикуспидального клапана), и не связанную с клапанной патологией.

При отсутствии клапанного поражения, основными причинами возникновения ФП являются: гипертоническая болезнь, ИБС, первичные заболевания миокарда, гипертиреоз, феохромоцитомы, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, апноэ сна, гипокалиемия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), а также другие суправентрикулярные реципрокные тахикардии [5-6]. Имеются сведения о генетической предрасположенности к ФП [7-10]. Описано более частое возникновение ФП у больных бронхолегочными заболеваниями [11]. При ФП в большинстве случаев развивается процесс структурного ремоделирования предсердий, проявляющийся увеличением размеров предсердий при эхокардиографическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, морфологически представленный фиброзом, воспалительной инфильтрацией, гипертрофией кардиомиоцитов и их некрозом [12-13]. В 30% случаев при тщательном клинико-инструментальном обследовании не удается выявить каких-либо кардиальных или несердечных факторов развития ФП [14-15].

## 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий представляет собой суправентрикулярную тахикардию, характеризующуюся хаотической электрической активностью предсердий с высокой частотой (от 300 до 700 в минуту – волны ff на рис. 1) и нерегулярным

ритмом желудочков (при условии отсутствия полной атрио-вентрикулярной [АВ] блокады).

В зависимости от частоты ритма желудочков во время бодрствования различают:

- нормосистолический вариант ФП (частота в диапазоне от 60 до 100 в минуту);
- тахисистолический вариант ФП (частота более 100 в минуту, см. рис. 1-А);
- брадисистолический вариант ФП (частота менее 60 в минуту, см. рис. 1-Б).

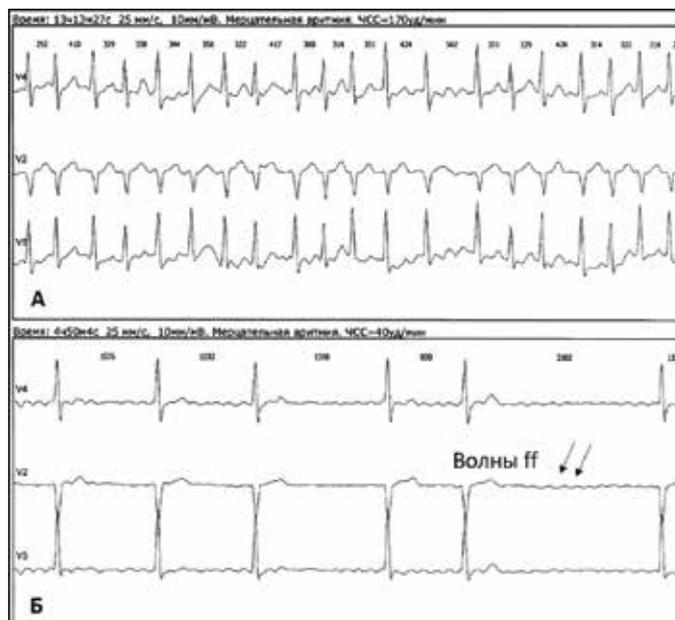


Рисунок 1. Фибрилляция предсердий.  
 А – тахисистолический вариант, Б – брадисистолический вариант. Стрелками обозначены волны ff.

В зависимости от уровня физической активности, степени эмоционального напряжения, а также под действием лекарственных препаратов и ряда других факторов, влияющих на функциональные характеристики АВ узла, обычно наблюдаются обратимые переходы одного варианта ФП в другой.

Современная классификация выделяет 5 типов ФП, из которых последние 4 обозначают еще и как формы клинического течения: (1) впервые диагностированная (выявленная), (2) пароксизмальная, (3) персистирующая, (4) длительно персистирующая и (5) постоянная или хроническая.

**1) Впервые диагностированная (выявленная) ФП** – любая впервые зарегистрированная ФП вне зависимости от длительности аритмии.

**2) Пароксизмальная ФП** – повторно возникающая (2 и более эпизода) ФП, самостоятельно прекращающаяся в течение

ние 7-и суток от начала приступа. К пароксизмальной также относят ФП, купированную с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии до 48 часов от начала аритмии.

**3) Персистирующая ФП** – впервые выявленная или повторно возникающая ФП длительностью более 7 суток, не способная к спонтанному прерыванию и требующая для своего устранения проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии.

**4) Длительно персистирующая** – ФП продолжительностью более года, если принимается решение о восстановлении синусового ритма с помощью кардиоверсии или радикального интервенционного (катетерная абляция) и/или хирургического лечения.

**5) Постоянная ФП** – аритмия продолжительностью более 7 суток, если попытки ее устранения неэффективны или по тем или иным причинам принимается решение об отсутствии необходимости восстановления и сохранения синусового ритма. Последнее подразумевает отказ от проведения кардиоверсии или других способов интервенционного или хирургического лечения, направленного на нормализацию сердечного ритма.

Обычно установлению постоянной формы предшествует период рецидивирования пароксизмов. Нередко у одного и того же больного на различных этапах заболевания могут сочетаться различные формы аритмии. В таких случаях в диагнозе указывается преобладающая форма ФП.

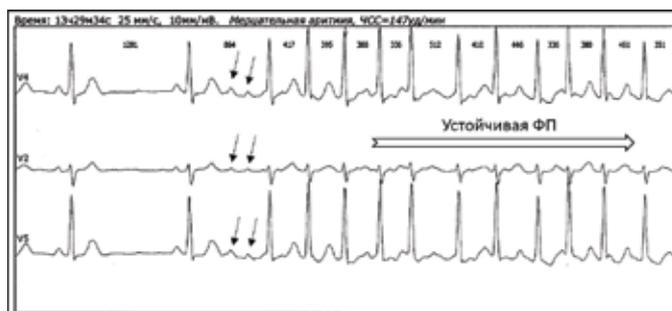
Нередки случаи, когда у лиц с ФП не удается выявить основного заболевания сердца или иных предрасполагающих факторов развития аритмии. Традиционно таким больным диагноз формулировался как идиопатическая ФП (или «*lone atrial fibrillation*» в англоязычной литературе) [15]. В настоящее время не рекомендуется прибегать к данной формулировке, а использовать указанную выше классификацию ФП.

#### 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Для возникновения устойчивой ФП необходимо наличие трёх составляющих: 1) пусковых (триггерных) факторов аритмии, 2) аритмогенного субстрата аритмии, обеспечивающего самостоятельное поддержание ФП, а также 3) индивидуальных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам ФП [16-17].

В подавляющем большинстве случаев (95%) пусковым фактором (триггером) ФП является патологическая электрическая активность в устьях легочных вен. Электрофизиологическими механизмами подобной очаговой активности является триггерная активность или повторный вход возбуждения (re-entry) в мышечных волокнах, выстилающих устья легочных вен в местах их впадения в предсердия [18-20]. На ЭКГ эта активность проявляется в виде частой ранней предсердной экстрасистолии по типу «Р на Т» и/или пробежками предсердной тахикардии (рис. 2).

Более редкими триггерными факторами ФП являются экстрасистолы из полых вен, а также предсердные экстрасистолы из различных отделов обоих предсердий. ФП может быть индуцирована электростимуляцией предсердий при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ).



**Рисунок 2. Возникновение фибрилляции предсердий вследствие частой эктопической активности из устья легочной вены. Обозначения: стрелками обозначена частая эктопическая активность из устья легочной вены**

Аритмогенный субстрат ФП представляет собой структурно и функционально изменённый (ремоделированный) миокард предсердий, обеспечивающий стойкое самостоятельное поддержание ФП. Под ремоделированием понимают совокупность патологических процессов, возникающих в предсердиях в ответ на возникновение ФП или/и в результате действия других этиологических факторов. Ремоделирование начинается с нарушения ионных клеточных механизмов формирования импульса и заканчивается структурно-функциональной деградацией предсердного миокарда и атриомегалией. Основными структурными изменениями миокарда предсердий, предрасполагающими к возникновению субстрата ФП, являются фиброз, воспаление, апоптоз и гипертрофия кардиомиоцитов. Функциональные нарушения в предсердном миокарде включают в себя возникновение неоднородности скоростей проведения импульсов в разных направлениях, а также дисперсию процессов реполяризации в предсердном миокарде. Прогрессирование ФП и резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению, как правило, определяется выраженностью процессов ремоделирования предсердий [21-22].

#### 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Типичными симптомами ФП являются: усиленное, как правило, неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок и потливость. Для оценки значимости клинических проявлений ФП рекомендуется использовать шкалу симптомов EHRA (European heart rhythm association – Европейской ассоциации специалистов по лечению нарушений ритма сердца; табл. 3 и 4) [23]. В соответствии с ней 25-40% пациентов имеют бессимптомное или мало симптомное течение ФП, в то время как 15-30% отмечают наличие сильно выраженной или лишающей трудоспособности симптоматики [24-25].

ФП является причиной трети всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций при ФП – необходимость неотложного купирования ФП в связи с тягостной симптоматикой, реже – в связи с острой гемодинамической нестабильностью, острым коронарным синдромом, появлением и нарастанием сердечной недостаточности, тромбоемболические осложнения. ФП сопряжена с двукратным возрастанием риска смерти, прежде всего кардиальной, независимо от наличия других факторов риска [28].

**Таблица 3. Шкала симптомов EHRA**

Класс EHRA	Описание
I	ФП не вызывает симптомов
IIa	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	Умеренно выраженные проявления – ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	Выраженные клинические проявления – нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	Инвалидизирующие клинические проявления. Нормальная повседневная активность невозможна

**Таблица 4. Рекомендации использования модифицированной шкалы симптомов EHRA**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Рекомендуется использование модифицированной шкалы EHRA в клинической практике и научной работе для оценки симптомов, вызванных ФП	I	C	26, 27

**Таблица 5. Рекомендации по диагностике и скринингу ФП**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для верификации диагноза ФП необходимо документирование аритмии с помощью ЭКГ	I	B	34
Целенаправленный скрининг для выявления ФП путем пальпаторной оценки пульса или регистрации ЭКГ рекомендуется у людей старше 65 лет	I	B	35-37
У пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт, рекомендуется скрининг помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 ч для выявления ФП	I	B	38-39
Рекомендуется изучение диагностической информации электрокардиостимуляторов (ЭКС) и имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) на регулярной основе для выявления эпизодов частого предсердного ритма. Пациентам с эпизодами частого предсердного ритма необходимо подтверждение диагноза ФП посредством регистрации ЭКГ/мониторирования ЭКГ перед назначением лечения по поводу ФП	I	B	40-41
Пациентам, перенесшим ишемический инсульт, целесообразно мониторинг ЭКГ с использованием неинвазивных мониторов или имплантируемых петлевых регистраторов для выявления бессимптомной ФП	IIa	B	42-43
Систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП, может быть использован у пациентов с высоким риском инсульта или старше 75 лет	IIb	B	44-46

Наиболее опасными осложнениями ФП являются тромбоэмболические, в том числе транзиторная ишемическая атака (ТИА) головного мозга, ишемический кардиоэмболический инсульт (возникновение ФП у больных без поражения клапанов сердца увеличивает риск инсульта в 5 раз, а при наличии клапанного порока – в 17 раз), тромбоэмболии сосудов конечностей и инфаркты внутренних органов. Кроме того, ФП может быть причиной когнитивных дисфункций, включая сосудистую деменцию. У больных с ФП ухудшается качество жизни, снижается толерантность к физическим нагрузкам, нередко появляется и/или прогрессирует дисфункция левого желудочка с развитием сердечной недостаточности [29-31].

## 6. ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Диагноз ФП ставится на основании регистрации аритмии на ЭКГ. Нередко для подтверждения диагноза пароксизмальной ФП требуется длительное мониторирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), использование портативных ЭКГ-регистраторов с возможностью передачи ЭКГ по телефону, а также имплантируемые регистраторы ЭКГ с «петлевой памятью». Для постановки диагноза необходима регистрация эпизода аритмии, продолжительностью более 30 секунд. Программная стимуляция

предсердий в условиях ЭФИ для подтверждения диагноза ФП не проводится в силу низкой чувствительности и специфичности метода в отношении воспроизводимости клинически значимой ФП [32-33].

Характерными ЭКГ-признаками ФП являются: отсутствие зубцов Р, наличие разноамплитудных, полиморфных волн ff, переходящих одна в другую без четкой изолинии между ними, а также абсолютная хаотичность и нерегулярность ритма желудочков (см. рис. 1). Последний признак не регистрируется при ФП на фоне АВ-блокады III степени (при т.н. феномене Фредерика).

Приблизительно в четверти случаев аритмия может протекать бессимптомно и выявляется случайно при медицинском осмотре, что указывает на целесообразность скрининга ФП у пациентов высокого риска. Клинические рекомендации по диагностике и скринингу ФП представлены в таблице 5.

## 7. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП часто развивается у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые ранее не были диагностиро-

ваны, поэтому всем пациентам с впервые выявленной ФП (за исключением, возможно, ситуаций, когда развитие ФП имеет чётко определённый причинный фактор, например, злоупотребление алкоголем, тиреотоксикоз), необходимо развёрнутое кардиологическое обследование.

У всех пациентов с ФП необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний, определение формы ФП и оценка риска инсульта (см. ниже), оценка выраженности клинических проявлений ФП и ее осложнений, таких как тромбоэмболии и дисфункция левого желудочка.

Регистрация ЭКГ в момент жалоб больного на неритмичное сердцебиение рекомендуется для уточнения предполагаемого, но неустановленного диагноза ФП. Изменение интервалов ЭКГ и их динамика имеют большое значение при оценке безопасности медикаментозной антиаритмической терапии.

Для уточнения возможной причины развития ФП целесообразны общеклинический анализ крови (исключение острого воспалительного процесса), биохимический анализ крови (оценка функции почек и электролитных нарушений), определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (исключение тиреотоксикоза).

Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов для выявления структурной патологии сердца (клапанные пороки) и оценки толщины миокарда, размера полости и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), размера предсердий, функции правых отделов сердца. Чреспищеводная эхокардиография используется для более детальной оценки клапанного аппарата сердца для исключения интракардиального тромбоза (особенно ушка левого предсердия) перед кардиоверсией [47].

Амбулаторное мониторирование ЭКГ проводится для выявления предполагающейся ФП, оценки эффективности и безопасности медикаментозной антиаритмической терапии и урежающей ритм терапии.

Пациентам с клиническими проявлениями стенокардии целесообразно проведение обследования для подтверждения или исключения диагноза ишемической болезни сердца, проводимое в соответствии с клиническими рекомендациями.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием целесообразна для оценки анатомии лёгочных вен перед планируемым инвазивным вмешательством (катетерной аблацией – см. ниже). Данный метод также позволяет дать оценку анатомии и атеросклеротических поражений коронарных артерий, обнаружить тромбы в полостях или ушках предсердий.

В целях исключения перенесённого ишемического инсульта, с учётом клинических проявлений, изменений в неврологическом статусе, может быть целесообразна МРТ головного мозга.

Рекомендации по первичному обследованию больных ФП представлены в таблице 6.

## 8. ЛЕЧЕНИЕ

### 8.1. Общие принципы

Лечение ФП включает в себя как мероприятия, направленные на улучшение прогноза пациента (антикоагулянтная терапия, коррекция сердечно-сосудистой патологии, так и мероприятия, направленные на облегчение симптомов (контроль частоты и контроль ритма)). Важно подчеркнуть, что наибольшее влияние на прогноз заболевания оказывают комплекс

Таблица 6. Рекомендации по первичному обследованию пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Полное обследование, включая тщательный сбор анамнеза, клиническое обследование и диагностику сопутствующих заболеваний рекомендуется у всех пациентов с ФП, особенно у пациентов с впервые выявленной аритмией и у больных, у кого отмечается резкая отрицательная динамика в виде увеличения частоты рецидивирования приступов и их продолжительности	I	C	48
Трансторакальная эхокардиография рекомендуется у всех пациентов с ФП для исключения/подтверждения структурного заболевания сердца, выявления систолической дисфункции ЛЖ, обусловленной ФП, а также для оценки размеров камер сердца	I	C	49
Для уточнения возможной причины развития ФП целесообразны общеклинический анализ крови (исключение острого воспалительного процесса), биохимический анализ крови (оценка функции почек и электролитных нарушений), определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона (исключение тиреотоксикоза)	I	C	50
Оценка функции почек по уровню креатинина сыворотки и клиренса креатинина рекомендуется у всех пациентов с ФП для выявления болезни почек и коррекции доз лекарственных препаратов	I	A	51-52
Для всех пациентов с ФП, получающих новые оральные антикоагулянты, целесообразна ежегодная оценка функции почек для выявления развития или оценки прогрессирования хронической болезни почек	IIa	B	53
Амбулаторное мониторирование ЭКГ целесообразно для уточнения связи клинических проявлений с пароксизмами ФП. Также оно рекомендуется для оценки эффективности и безопасности медикаментозной антиаритмической и урежающей ритм терапии;	IIa	C	54
Тщательный опрос для выявления клинических симптомов и, при необходимости, обследование для подтверждения/исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна должно проводиться у всех пациентов с ФП	IIa	B	55-56

общих рекомендаций и антикоагулянтная терапия, что обязательно должно быть разъяснено пациенту, так как польза от этих мероприятий может быть не очевидна для пациента. Следует отметить, что эффективность лекарственной антиаритмической терапии и интервенционных методов лечения ФП является умеренной, и существенно уступает эффективности катетерной аблации при пароксизмальных суправентрикулярных тахикардиях. Объяснение пациентам ожидаемой эффективности проводимого лечения позволяет предотвратить неоправданные ожидания и может повысить приверженность к лечению.

В случае установления потенциально обратимой причины ФП (например, выявление электролитных нарушений, обнаружение пороков клапанов сердца и др.), устранение этой причины может способствовать восстановлению синусового ритма и предупреждению рецидивов ФП в дальнейшем (табл. 7).

Принципиально, существуют две стратегии лечения больных ФП:

- 1) «контроль частоты» – снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся ФП, предполагающий воздержание от собственно противоаритмического лечения; при этом сама по себе ФП может иметь пароксизмальное, персистирующее или постоянное течение;
- 2) «контроль ритма» – восстановление (при необходимости) и как можно более длительное сохранение синусового ритма посредством лекарственного и/или немедикаментозного противоаритмического лечения. Проведение противоаритмического лечения не избавляет от необходимости «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должно протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Следует отметить, что крупные клинические исследования не показали преимуществ какой-либо из этих стратегий в отношении продолжительности жизни и сердечно-сосудистых осложнений. Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально, в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов и при обязательном учёте мнения лечащего врача и предпочтения пациента.

## 8.2. Контроль частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов

Такая тактика более предпочтительна у больных с бессимптомной или малосимптомной ФП, с неэффективностью предшествующих попыток профилактического антиаритмического лечения и затажном течении аритмии (персистирующая и постоянная формы). У пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП, имеющими установленную причину, данная тактика может способствовать выигрышу времени, улучшая самочувствие пациента, в то время как устранение причинного фактора (например, коррекция электролитных нарушений, компенсация дыхательной недостаточности, лечение тиреотоксикоза) может приводить к отсроченному восстановлению синусового ритма.

Препаратами первого ряда обычно являются бета-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов – верапамил и дилтиазем (противопоказаны при сниженной фракции выброса левого желудочка). При неэффективности возможно добавление дигоксина (необходимо учитывать, что совместное назначение с верапамилем увеличивает токсичность). Монотерапия дигоксином используется редко в связи с длительностью развития терапевтического эффекта и меньшим, по сравнению с бета-адреноблокаторами, снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне физической активности.

В случае неэффективности других лекарственных препаратов, а также в случае ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка возможно применение амиодарона (необходимо учитывать возможность восстановления синусового ритма, а также вероятность развития побочных эффектов препарата в случае длительного приёма).

Рекомендации по тактике медикаментозного контроля ЧСС представлены в таблице 8.

## 8.3. Восстановление синусового ритма

Восстановление синусового ритма целесообразно при выраженных клинических проявлениях и плохой переносимости аритмии, при невозможности адекватного контроля частоты желудочковых сокращений и в ситуациях, когда адекватный

Таблица 7. Рекомендации по этиотропному лечению фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пациентов с ФП, развившейся на фоне тиреотоксикоза, коррекция тиреоидного статуса способствует снижению частоты сердечных сокращений на фоне аритмии и восстановлению синусового ритма	I	B	60
Коррекция гипоксемии и ацидоза должна рассматриваться в качестве начального лечения у пациентов с ФП, развившейся на фоне острого или обострения хронического заболевания легких	IIa	C	57
У пациентов с ожирением и ФП меры по снижению массы целесообразны для уменьшения выраженности симптомов и частоты рецидивов ФП	IIa	B	58-59
Лечение обструктивного апноэ сна целесообразно для предупреждения рецидивов ФП	IIa	B	61-62
Ранняя оперативная коррекция порока митрального клапана целесообразна при тяжелой митральной регургитации, сохранной функции ЛЖ и впервые выявленной ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно, если возможна пластика клапана	IIa	C	63
Митральная вальвулотомия целесообразна у пациентов с тяжелым митральным стенозом, подходящей анатомией и впервые выявленной ФП	IIa	C	63

**Таблица 8. Рекомендации по тактике контроля частоты сердечных сокращений с использованием лекарственных препаратов**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем, или верапамил рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ .	I	B	64-66
Бета-адреноблокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$ .	I	B	64-66
В качестве начальной цели рекомендуется снижение частоты пульса в состоянии покоя $< 110$ уд./мин.; дальнейшее снижение ЧСС целесообразно при плохой переносимости аритмии и/или снижении ФВЛЖ, развитии клинических проявлений застойной сердечной недостаточности	IIa	B	67
Комбинированная терапия (включающая различные препараты, влияющие на ЧСС) целесообразна, если при использовании одного лекарственного препарата целевых значений ЧСС достичь не удаётся	IIa	C	64-66
У пациентов с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВ ЛЖ возможно применение амиодарона для контроля ЧСС при оказании неотложной помощи	IIb	B	3
У пациентов с постоянной формой ФП (т.е. тем, кому не планируется восстановление синусового ритма), антиаритмические препараты I и III классов не должны постоянно использоваться с целью контроля ЧСС	III	A	2
Верапамил, дилтиазем и дигоксин при внутривенном введении противопоказаны при пароксизмах ФП у больных синдромом ВПУ, поскольку они могут ухудшать проведение по пучку Кента	III	A	68-70

контроль частоты желудочковых сокращений не сопровождается улучшением состояния (например, сохраняются выраженные симптомы ФП или развиваются проявления сердечной недостаточности).

В относительно редких случаях неконтролируемой тахисистолии, сопровождающейся развитием прогрессирующей сердечной и/или коронарной недостаточности или сохранении этих проявлений, несмотря на обеспечение адекватного урежения частоты желудочковых сокращений, может возникнуть необходимость в восстановлении синусового ритма по жизненным показаниям, несмотря на длительность аритмии более 48 часов и отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии.

ФП сопровождается риском образования тромбов в ушках и полостях предсердий и развитием кардиоэмболических осложнений. Поэтому тактика оказания помощи определяется не только клиническими проявлениями, но и длительностью текущего пароксизма. Восстановление синусового ритма любым способом без предшествующей антикоагулянтной подготовки может быть проведено только в случае, если длительность текущего пароксизма не превышает 48 часов. У больных с бессимптомными пароксизмами ФП и в ситуациях, когда пациент затрудняется назвать длительность текущего пароксизма, рекомендуется воздержаться от незамедлительного восстановления синусового ритма.

Многие пароксизмы ФП могут купироваться самостоятельно в течение нескольких часов, поэтому при обращении пациента с недавно возникшим пароксизмом и отсутствии у него гемодинамической нестабильности, первоначальное применение препаратов, урежающих частоту сокращений желудочков, будет способствовать улучшению состояния пациента и может позволить избежать необходимости медикаментозной или электрической кардиоверсии. Поскольку одним из факторов, провоцирующих ФП, является нарушение электролитного баланса (например, вследствие кишечной инфекции,

алкогольного отравления или применения диуретических препаратов), на данном этапе может быть целесообразным внутривенное введение препаратов калия (при отсутствии противопоказаний — тяжёлой почечной недостаточности, гиперкалемии и др.).

В ситуациях, когда развитие ФП обусловлено каким-либо преходящим и потенциально обратимым фактором (высокая лихорадка, тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация и др.), лечение основного заболевания также может способствовать самостоятельному восстановлению синусового ритма. Восстановление синусового ритма посредством медикаментозной или электрической кардиоверсии при этом нецелесообразно в связи с высоким риском раннего рецидива ФП до устранения её причины (нормализации тиреоидного статуса, снижения температуры тела и т.д.).

Купирование затяжных пароксизмов ФП (длительностью более 48 ч.) и восстановление синусового ритма при персистирующей форме заболевания должно проводиться на фоне адекватной антикоагулянтной терапии (предшествующий приём не менее 3-х недель, либо необходимо исключение наличия тромбов в полостях и ушках по данным чреспищеводного эхокардиографического исследования). После восстановления синусового ритма существует риск формирования тромбов *de novo* на фоне временного нарушения функции предсердий (феномен «оглушенного предсердия»), в связи с чем все пациенты должны получать антикоагулянтную терапию не менее 4-х недель, независимо от риска кардиоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc (см. ниже).

Существуют 2 способа восстановления синусового ритма – электроимпульсная терапия (ЭИТ) и медикаментозная кардиоверсия. Эффективность ЭИТ составляет 70-90%. Процедуру проводят под кратковременным наркозом, в связи с чем её выполняют натошак. Чаще всего используют бифазные синхронизированные разряды, мощностью 150 Дж. При неэффективности возможно повторное нанесение разряда 170 Дж. Для

купирования трепетания предсердий (ТП) обычно используют разряды меньшей мощности (от 50 Дж). В связи с быстротой восстановления ритма ЭИТ является методом выбора в ситуациях, когда аритмия сопровождается гемодинамической нестабильностью. Применение ЭИТ на фоне поддерживающей антиаритмической терапии (чаще всего, антиаритмическими препаратами III класса) повышает эффективность процедуры и снижает риск рецидивов ФП после восстановления синусового ритма.

За исключением рефралона (см. ниже), эффективность большинства антиаритмических препаратов, используемых для медикаментозной кардиоверсии, уступает эффективности ЭИТ, однако при этом способе не требуется применение наркоза/седации. Выбор препарата должен осуществляться с учётом возможных противопоказаний и побочных эффектов препарата, сведений об эффективности препаратов в купировании предшествующих пароксизмов, информации о принимаемых пациентом лекарственных препаратах. Используемый для купирования препарат также обладает предотвращающим аритмию действием в отношении возможных ранних рецидивов. Используемые для купирования антиаритмические препараты могут способствовать трансформации ФП в ТП, что может сопровождаться повышением частоты желудочковых сокращений и ухудшением состояния пациента (вплоть до развития гемодинамической нестабильности), в связи с чем процедуру медикаментозной кардиоверсии предпочтительно проводить в условиях блока интенсивной терапии.

Прокаинамид (новокаинамид), препарат IA класса, чаще всего применяется в качестве препарата для купирования пароксизмов ФП. Несмотря на давность его использования, крупных клинических испытаний его эффективности и безопасности не было. Препарат противопоказан при наличии структурного заболевания сердца, тяжёлых нарушениях проводимости. Среди побочных эффектов следует отметить снижение АД, риск желудочкового аритмогенного действия. Имеются сведения о снижении эффективности при увеличении длительности времени купирования пароксизма.

Пропафенон, препарат IC класса, при внутривенном введении обладает высокой эффективностью в купировании пароксизмов ФП и достаточно быстрым действием (как правило, пароксизмы купируются в течение 30 минут - 2 ч. после введения препарата). Пероральный приём пропафенона в дозе 450-600 мг также эффективно купирует пароксизмы ФП, но в течение более длительного времени (обычно в течение 2-6 ч.). Такой способ применения пропафенона получил название «таблетка в кармане». Учитывая более высокий риск побочных эффектов препарата при приёме в большей дозе, применение стратегии «таблетка в кармане» рекомендуется только в том случае, если безопасность приёма большей дозы препарата была ранее оценена в условиях стационара. Пропафенон противопоказан больным ИБС и пациентам со структурным заболеванием сердца. В связи с бета-блокирующим действием у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в редких случаях может провоцировать бронхоспазмы. Может вызывать трансформацию ФП в ТП, что может сопровождаться повышением ЧСС и ухудшением состояния больного.

Внутривенная инфузия амиодарона, препарата III класса, также высоко эффективна (до 90% при пароксизмах, длительностью не более 48 часов) в восстановлении синусово-

го ритма, но купирование происходит на несколько часов позднее, чем при введении прокаинамида или пропафенона. Препарат обеспечивает снижение частоты сокращений желудочков во время пароксизма ФП, данный эффект развивается быстрее.

Рефралон – новый разработанный в России антиаритмический препарат III класса, вводимый внутривенно. Препарат применяют в стартовой дозе 10 мкг/кг (медленное введение в течение 3-5 минут). При сохранении аритмии в течение 15 минут возможны повторные введения препарата по схеме: 10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг через 15 минутные интервалы. Максимальная суммарная доза составляет 30 мкг/кг. В целях повышения безопасности возможно деление первой вводимой дозы на 2 введения (схема: 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг). Введение препарата прекращается на любом из этапов в случаях: восстановления синусового ритма; снижения ЧСС <50 уд./мин; увеличения длительности интервала QT≥500 мс; развития проаритмических эффектов.

Рефралон, в отличие от других антиаритмических препаратов, позволяет восстанавливать синусовый ритм не только при пароксизмальной, но и при персистирующей формах ФП, при этом эффективность препарата сопоставима с ЭИТ (около 90%). Действует около 24 ч. (в большинстве случаев купирование отмечается в течение 3-х часов). Основным нежелательным эффектом, как и у остальных препаратов III класса, – увеличение продолжительности интервала QT и риск аритмогенного действия (torsade de pointes; риск составляет около 1%) в связи с этим рефралон может быть использован только в условиях блока интенсивной терапии, с телеметрическим контролем ЭКГ до 24 часов.

Отдельного рассмотрения заслуживают пароксизмы ФП и ТП у больных синдромом ВПУ, поскольку в случае низкой рефрактерности добавочных путей проведения, пароксизмы протекают с очень высокой ЧСС, сопровождаются гемодинамической нестабильностью и могут трансформироваться в опасные для жизни желудочковые аритмии, в связи с чем могут потребовать незамедлительного проведения ЭИТ.

При пароксизмах ФП или ТП с проведением по пучку Кента, не сопровождающихся гемодинамической нестабильностью, внутривенное введение прокаинамида или амиодарона может быть использовано для купирования аритмии. Кроме того, угнетая проведение по добавочному пути проведения, эти препараты снижают ЧСС во время пароксизма, что также способствует улучшению состояния больного.

Поскольку верапамил, дилтиазем и дигоксин при внутривенном введении могут улучшать проведение по пучку Кента, данные препараты противопоказаны при пароксизмах ФП у больных синдромом ВПУ [68-70].

Рекомендации по восстановлению синусового ритма представлены в таблице 9.

#### **8.4. Предупреждение рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов (поддерживающая антиаритмическая терапия)**

Назначение антиаритмических препаратов (ААП) с целью предупреждения рецидивов ФП (пароксизмальной и персистирующей, после кардиоверсии) используется при наличии ярко выраженных симптомов аритмии, которые плохо поддаются устранению средствами контроля частоты сердечных

**Таблица 9. Рекомендации по восстановлению синусового ритма**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Электрическая кардиоверсия рекомендуется для восстановления синусового ритма у больных с острой гемодинамической нестабильностью	I	B	1-3
Восстановление синусового ритма (посредством ЭИТ или медикаментозной кардиоверсии) рекомендуется у пациентов с пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей формами ФП, при наличии клинических проявлений, как часть стратегии контроля ритма	I	B	1-3
Применение Рефралона может быть использовано, как альтернатива плановой ЭИТ с целью восстановления синусового ритма, в том числе при персистирующем и длительно персистирующем течении ФП и ТП	I	B	71-75
У пациентов без ИБС или структурной патологии сердца для фармакологической кардиоверсии непродолжительных пароксизмов ФП рекомендуется пропafenон	I	A	76-77
За исключением ФП, сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, при выборе между ЭИТ и медикаментозной кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача	IIa	C	1-3
Предварительное лечение амиодароном, соталолом или пропafenоном следует рассматривать для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП	IIa	B	1-3
У отдельных пациентов с непродолжительным (до 48 часов) пароксизмом ФП и без сопутствующего структурного заболевания сердца или ИБС для восстановления синусового ритма целесообразен однократный пероральный приём пропafenона в дозе 450-600 мг (подход «таблетка в кармане») при условии предварительной оценки безопасности такого лечения под контролем ЭКГ в условиях стационара	IIa	B	78-79
У больных с ИБС и/или структурным заболеванием сердца для медикаментозной кардиоверсии ФП рекомендуется амиодарон	I	A	80

сокращений. Такая профилактика проводится путем регулярного длительного применения антиаритмических препаратов I класса (аллапинин 75-150 мг/сут, пропafenон 450-1200 мг/сут, этацин 150 мг/сут и др.) и III класса (соталол 160-320 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут).

ААП I класса противопоказаны больным со структурными заболеваниями сердца, с нарушенной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 40% и менее), с любыми проявлениями сердечной недостаточности, любыми формами ишемической болезни сердца (независимо от клинических проявлений заболевания и проведения реваскуляризации), а также при гипертрофии миокарда левого желудочка, равной или превышающей 15 мм по данным эхокардиографического исследования.

Соталол может быть использован для профилактики рецидивов ФП у пациентов со структурным заболеванием сердца, ИБС. Препарат не рекомендуется применять при наличии выраженной гипертрофии миокарда (у этих пациентов часто отмечается увеличение продолжительности интервала QT, в связи с чем повышается риск желудочкового аритмогенного действия препарата), хронической сердечной недостаточности и почечной недостаточности.

Единственным препаратом, разрешённым к применению с целью профилактики рецидивов ФП у больных сердечной недостаточностью, является амиодарон. В остальных случаях амиодарон не должен использоваться в качестве препарата первого выбора вследствие значительного количества несердечных побочных эффектов.

ААП могут способствовать усугублению нарушений проводимости сердца и оказывать проаритмическое действие даже у пациентов, не имеющих противопоказаний к их примене-

нию. Вот почему при назначении медикаментозной антиаритмической терапии обязательно должен проводиться контроль эффективности и безопасности лечения, включающий серийный контроль ЭКГ в первые сутки лечения и, желательнее, холтеровского мониторирования ЭКГ.

Рекомендации по проведению поддерживающей антиаритмической терапии представлены в таблице 10.

### 8.5. Роль неантиаритмических препаратов в предупреждении рецидивов фибрилляции предсердий

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] и блокаторы рецепторов ангиотензина [БРА]) препятствуют развитию ФП у больных сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью (особенно при наличии гипертрофии левого желудочка). Имеются ограниченные сведения о том, что применение этих препаратов может способствовать повышению эффективности кардиоверсии и поддерживающей антиаритмической терапии. Назначение этих препаратов больным ФП без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности) не рекомендовано (табл. 11).

### 8.6. Немедикаментозное лечение ФП

С момента первого описания триггеров в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП [85], катетерная абляция ФП из специализированной экспериментальной процедуры превратилась в распространенный метод лечения и профилактики рецидивов ФП [86-87].

#### 8.6.1. Показания к катетерной абляции

Катетерная абляция рекомендуется больным с симптомной

**Таблица 10. Рекомендации по предупреждению рецидивов фибрилляции предсердий с использованием антиаритмических препаратов**

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Выбор ААП должен быть тщательным, учитывающим наличие сопутствующих заболеваний, риск побочных эффектов препаратов и предпочтения пациента	I	A	1-3
Аллапинин, этацин, пропafenон или соталол рекомендуются для предупреждения рецидивов ФП у пациентов без структурного заболевания сердца	I	A	1-3
Амиодарон рекомендуется для предупреждения рецидивов ФП у пациентов с сердечной недостаточностью	I	B	1-3
Амиодарон является более эффективным в предотвращении рецидивов ФП, чем другие ААП, но обладает внесердечными побочными эффектами, риск развития которых увеличивается по мере увеличения дозы препарата и сроков его приёма. По этой причине другие ААП и интервенционное лечение ФП следует рассматривать в первую очередь	IIa	C	1-3
Пациенты, принимающие поддерживающую антиаритмическую терапию, должны проходить периодическое обследование с целью оценки безопасности проводимого лечения	IIa	C	1-3
Для оценки безопасности лечения в первые сутки приёма антиаритмической терапии рекомендуется серийный контроль ЭКГ с оценкой длительности интервалов PQ, QRS и QT, предпочтительно также проведение холтеровского мониторирования ЭКГ на 2-3 сутки лечения	IIa	B	1-3
Имплантация ЭКС и назначение поддерживающей антиаритмической терапии целесообразно у пациентов с рецидивирующим течением ФП, сопровождающейся выраженными клиническими проявлениями, при наличии дисфункции синусового узла или нарушении предсердно-желудочкового проведения, при наличии противопоказаний или отказу от интервенционного лечения ФП	IIa	B	1-3
Проведение поддерживающей антиаритмической терапии в «слепом периоде» (90 дней) после интервенционного лечения ФП целесообразно для поддержания синусового ритма в связи с высоким риском ранних рецидивов ФП	IIa	B	1-3
Поддерживающая антиаритмическая терапия противопоказана пациентам со значимой дисфункцией синусового или АВ узлов (без постоянного ЭКС), удлинением интервала QT (>480мс для ААП III класса)	III (вред)	C	1-3

**Таблица 11. Рекомендации по использованию неантиаритмических препаратов с целью предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий**

Рекомендация	Класс	Уровень	Источники
Ингибиторы АПФ, БРА и бета-блокаторы целесообразны для профилактики ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка	IIa	A	81-82
Ингибиторы АПФ или БРА целесообразны для профилактики ФП у пациентов с гипертонической болезнью, особенно при гипертрофии левого желудочка	IIa	B	83
Лечение ингибиторами АПФ или БРА может рассматриваться у больных с ФП, рецидивирующей после кардиоверсии или на фоне приёма ААП	IIb	B	84
Ингибиторы АПФ или БРА не рекомендуются для предупреждения рецидивов ФП у больных без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности)	III (вред)	B	1-3

пароксизмальной ФП [класс показаний I, A] или симптомной персистирующей ФП [класс показаний IIa, B], резистентной по крайней мере к одному антиаритмическому препарату I или III класса [88]. Подобная практика обосновывается результатами рандомизированных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами. При мета-анализе исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП, также было продемонстрировано явное преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией [89-90].

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную радиочастотную абляцию (РЧА) в качестве методов лечения первой линии

у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены [91], однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность абляции [92]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется в центре, имеющем достаточный опыт), абляция может рассматриваться как метод лечения первого ряда, т.е. без предшествующего приема ААП [класс рекомендаций IIa, B/C]. Недостаточно данных об эффективности катетерной абляции при длительно персистирующей (более 1 года) ФП [класс рекомендаций IIb, C] [88].

Исследования CASTLE [93], AATAC [94], CAMERA-MRI [95] показали преимущество катетерной абляции перед медика-

ментозным лечением у больных с ФП со сниженной фракцией выброса ЛЖ и сердечной недостаточностью. У пациентов после катетерной абляции достоверно повышалась ФВ, снижались число госпитализаций и смертность. У данной категории больных катетерная абляция показана с классом рекомендаций IIa (B) [96]. Следует отметить, что в последнем крупном рандомизированном исследовании SABANA, в котором у 1/3 пациентов с ФП была сердечная недостаточность II-III класса по Нью-Йоркской классификации, преимуществ катетерной абляции по снижению рисков смерти, инсульта и кровотечений, по сравнению с антиаритмической терапией, продемонстрировано не было [97].

В настоящее время наиболее распространёнными видами интервенционного лечения ФП является внутрисердечная катетерная РЧА и баллонная криоабляция (криоизоляция) легочных вен.

### 8.6.2. Подготовка больных к катетерной абляции

Предоперационная подготовка к изоляции легочных вен имеет важнейшее значение для безопасного проведения процедуры и должна включать:

- 1) Обязательные методы обследования пациента (жалобы, анамнез, клинические и биохимические анализы крови, коагулограмму, ЭКГ, эхокардиографию (ЭХОКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ).
- 2) Дополнительные методы обследования – анализ крови на гормоны щитовидной железы, компьютерную томографию сердца с контрастированием (при возможности), ЭКГ стресс-тест или стрессэхокардиографию, а также коронароангиографию, при необходимости.
- 3) Обязательная антикоагулянтная терапия – антагонисты витамина К (целевые значения МНО 2-2,5) или новые оральные антикоагулянты (НОАК) (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) за 3-4 недели до операции. У молодых пациентов с эктопической (фокусной) формой ФП и невысоким риском тромбоэмболических осложнений (CHADS2VASc (см. ниже) – 0-2 балла) длительность антикоагулянтной терапии может быть сокращена, при условии исключения тромбоза левого предсердия с помощью чреспищеводного или внутрисердечного ЭХОКГ или компьютерной томо-ангиографии. С целью уменьшения риска кровотечений возможна отмена НОАК за 24 часа (ривароксабан) или за 12 часов (апиксабан, дабигатран) [98-100].
- 4) Катетерная абляция может выполняться на фоне приема препаратов группы НОАК: дабигатрана [класс рекомендаций I, A] и ривароксабана [класс рекомендаций I, B]. В ходе катетерной абляции применяется в/в гепарин под контролем АСТ (время образования кровяного сгустка) не менее 300-350 сек.

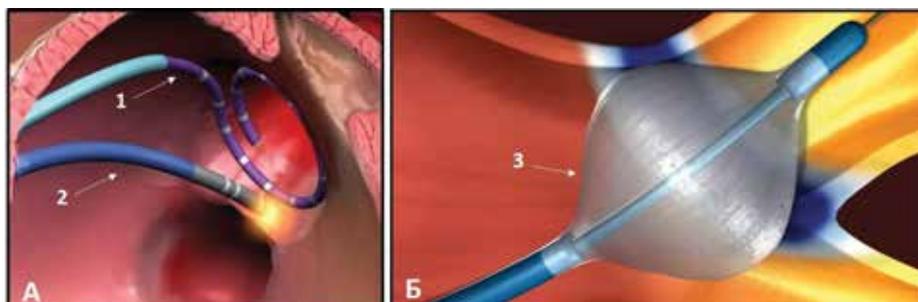
- 5) Возобновление терапии НОАК рекомендуется не позднее 3-5 часов после окончания катетерной абляции после исключения гемоперикарда и риска других потенциальных кровотечений [88].

### 8.6.3. Техника катетерной абляции

Важнейшей, а в значительном числе случаев и достаточной целью катетерной абляции как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП, является полная изоляция устьев легочных вен (ЛВ) [класс рекомендаций I, A] как основного триггерного фактора ФП [88]. Эта цель может быть достигнута с использованием катетерной изоляции устьев легочных вен с использованием радиочастотной энергии (РЧА) или баллонной криоабляции (рис. 3). Также изоляция легочных вен может быть достигнута при расширенной (антральной) циркулярной изоляции легочных вен с использованием систем навигационного нефлюороскопического 3D-картирования.

При пароксизмальной форме ФП использование как радиочастотной энергии, так и криоабляции в сравнительном исследовании «FIRE&ICE» (2016 г.) демонстрирует одинаковую эффективность – около 65% случаев сохранения синусового ритма без использования антиаритмических средств в течение года после вмешательства [101]. В случае рецидива ФП, что в большинстве случаев связано с неполной изоляцией легочных вен или отсроченным восстановлением проведения триггерной активности из лёгочных вен в левое предсердие, может быть выполнена повторная катетерная изоляция устьев легочных вен. Это повышает суммарную эффективность в сохранении синусового ритма до 80% и более. Больным с персистирующей формой ФП в качестве первого катетерного вмешательства (радиочастотного или криоабляции) также рекомендуется изоляция легочных вен [88].

У больных с персистирующей и длительно персистирующей ФП эффективность катетерной изоляции легочных вен ниже, чем у больных с пароксизмальной формой. С целью повышения эффективности вмешательств у этой категории больных предпринимались попытки расширенных воздействий в левом предсердии (помимо изоляции ЛВ), включающих в себя линейную абляцию (модификацию) субстрата (миокарда ЛП), зон т.н. CAFÉ «комплексных фрагментированных электрограмм» в ЛП, абляции парасимпатических ганглиев, роторов. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях (STARAF, REAFIRM) [102-103] эффективность подобных вмешательств не была подтверждена. В настоящее время данные воздействия на «субстрат» ФП с целью повышения эффективности РЧА в качестве рутинной практики убедительного обоснования не имеют [класс рекомендаций IIb, B/C].



**Рисунок 3. Изоляция устья легочной вены методом: А – радиочастотной катетерной абляции; Б – баллонной катетерной криоабляции**

Стрелками обозначены: 1 – циркулярный катетер для регистрации электрической активности из устья легочной вены; 2 – катетер для РЧА; 3 – баллонный катетер для криоабляции, установленный в устье легочной вены.

Эффективность катетерной аблации наиболее высока у лиц моложе 65 лет, без признаков органического поражения сердца, гипертонической болезни и апноэ сна, имеющих нормальный или незначительно увеличенный объем левого предсердия. У этих пациентов катетерная аблация может рассматриваться в качестве первого этапа противоаритмического лечения. Эффективность вмешательства у таких категорий больных может превышать 80%.

Вопрос о пользе катетерной аблации у лиц с бессимптомным течением ФП любой формы до конца не решен. У данной категории больных вопрос о вмешательстве должен решаться с учетом индивидуальных рисков и предпочтений пациента [класс рекомендаций IIб,С].

Рекомендации по катетерной и хирургической аблации при ФП обобщены в таблице 12.

Проведение катетерной аблации ФП сопряжено с риском тяжелых и потенциально фатальных осложнений, включая инсульт (<1%), тампонаду сердца (1-2%), повреждения сосудов (2-4%), хронический парез диафрагмального нерва (1-2%), стенозы лёгочных вен (<1%), предсердно-пищеводные фистулы (<0.5%) и др. Частота летальных исходов <0,2%. Кроме того, в 5-20% по данным МРТ после аблации выявляются бессимптомные эмбологенные очаги в головном мозге. В связи с этим катетерная аблация ФП должна выполняться специалистами, имеющими достаточный опыт проведения подобных вмешательств, которые смогут своевременно диагностировать и корригировать возможные осложнения процедуры, а сама операция должна проводиться в специализированном медицинском центре на регулярной основе.

В периоперационном периоде и не менее 3 месяцев после вмешательства всем больным, даже в случае отсутствия рецидивов ФП, должна проводиться антикоагулянтная терапия. Перед принятием решения об инвазивном вмешательстве пациент должен получить полную и достоверную информацию о пользе, рисках и альтернативных возможностях лечения ФП.

У больных с ФП, направляемых на хирургическое лечение сердечной патологии (замена клапанов, аортокоронарное шунтирование и др.), в качестве дополнительного вмешательства «на открытом сердце» может выполняться т.н. операция «Лабиринт», предполагающая хирургическую изоляцию лёгочных вен и фрагментацию миокарда обоих предсердий при помощи т.н. техники «разреза и шва», или интраоперационная аблация с использованием специальных биполярных радиочастотных катетеров или специальных катетеров для внутрисердечных криотермических воздействий (см. табл. 12). Хирургические методы лечения ФП позволяют обеспечивать более надежный контроль ритма при персистирующей и длительно персистирующей ФП (в 70-90% случаев в отдаленной перспективе) по сравнению с традиционными катетерными вмешательствами. В то же время, интраоперационные вмешательства сопряжены с более высоким риском осложнений (до 6-10%).

#### 8.6.4. Аблация атриовентрикулярного соединения и стимуляция желудочков

Аблация атриовентрикулярного (АВ) соединения и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) обеспечивает высокоэффективный контроль частоты ритма желудочков у больных с ФП, улучшая качество жизни этих пациентов, но не оказывая значимого влияния на прогноз. Создание полной или частич-

Таблица 12. Рекомендации по катетерной и хирургической аблации при ФП

Рекомендации по катетерной аблации	Класс	Уровень	Источник
Катетерная аблация показана при симптомной пароксизмальной ФП, резистентной к 1 или более ААП I или III класса	I	A	88
Катетерная аблация целесообразна при симптомной персистирующей ФП, резистентной к 1 или более ААП I или III класса	IIa	B	88
Катетерная аблация целесообразна у больных с сердечной недостаточностью и сопутствующей ФП	IIa	B	96
Катетерная аблация может рассматриваться при симптомной длительно персистирующей (>1 года) ФП	IIb	C	88
Аблация «субстрата ФП» (линейная аблация, аблация SAFE – комплексных фрагментированных электрограмм, ганглиев ЛП) могут рассматриваться в качестве дополнительных этапов катетерной аблации	IIb	B	102-103
Катетерная аблация может рассматриваться при бессимптомном течении пароксизмальной и персистирующей ФП	IIb	C	88
<b>Рекомендации по хирургической аблации</b>			
Хирургическая аблация показана при операциях на «открытом сердце», т.к. протезирование митрального клапана, аортокоронарное шунтирование и др. при неэффективности антиаритмических препаратов	I	B	88
Хирургическая аблация целесообразна при персистирующей и длительно персистирующей ФП в отсутствие иных показаний для операции на «открытом сердце» при неэффективности предшествующих 1 или более внутрисердечных катетерных аблаций	IIa	B	88
Хирургическая аблация может рассматриваться при пароксизмальной ФП в отсутствие иных показаний для операции на «открытом сердце» при неэффективности предшествующих 1 или более внутрисердечных катетерных аблаций	IIб	B	88

ной (модификация АВ проведения) предсердно-желудочковой блокады достигается с помощью катетерной деструкции атриовентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока.

Абляция АВ соединения обоснована, когда контроль за частотой сердечных сокращений при ФП не достижим с использованием препаратов, оказывающих влияние на предсердно-желудочковую проводимость (с.м. выше). Абляция АВ соединения может выполняться при любом варианте клинического течения ФП, но наиболее часто проводится при постоянной (перманентной) форме ФП, т.е. в тех случаях, когда сохранение синусового ритма невозможно или признано нецелесообразным.

Импантируемый ЭКС должен быть наделен частотно-адаптивной функцией. Однокамерная стимуляция желудочков в режиме VVIR применяется при постоянной форме ФП, двухкамерная стимуляция предсердий и желудочков (DDDR) – у пациентов с периодами синусового ритма. Решение о необходимости имплантации ресинхронизирующего устройства или автоматического кардиовертера-дефибриллятора определяется наличием соответствующих дополнительных показаний (табл. 13).

**8.6.5. Фибрилляция и тепетание предсердий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)**

Наличие синдрома ВПУ повышает вероятность возникновения пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий. Кроме того, наличие дополнительного проводящего пути (ДПП) решающим образом сказывается на характере электрокардиографических и клинических проявлений этих аритмий.

Пациенты с предвозбуждением желудочков и ФП/ТП имеют повышенный риск ускоренного проведения через ДПП, приводящий к высокой частоте сокращения желудочков (рис. 4), с потенциальной вероятностью трансформации ФП/ТП в фибрилляцию желудочков и развитию внезапной сердечной смерти (ВСС). Частота ВСС у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта составляет от 0,15 до 0,39% в течение 3-22 лет. При ФП у пациентов с признаками антеградного проведения по ДПП, рекомендуется катетерная абляция дополнительного пути [109-110]. Эта процедура является безопасной и эффективной и может рассматриваться как стратегия профилактики ВСС [I, B] [111-112]. У больных с ФП и наличием ДПП, перенесших ВСС, рекомендуется экстренная катетерная абляция ДПП [109]. Документированные эпизоды ФП с коротким RR интервалом (<250 мс) являются одним из факторов риска ВСС при синдроме ВПУ. Целесообразность абляции должна обсуждаться у пациентов с синдромом ВПУ и высоким риском ФП, у спортсменов, занимающихся соревновательными видами спорта, а также у представителей опасных видов профессий, таких как водители общественного транспорта, пилоты и др.

**8.6.6. Хирургическая и гибридная абляция при ФП**

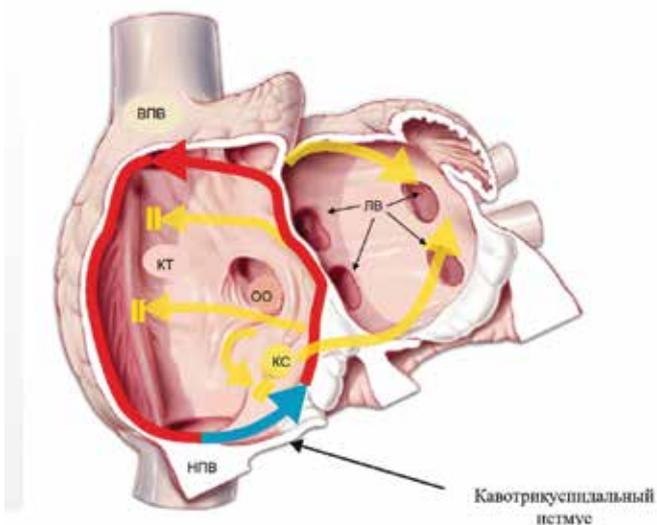
Хирургическая абляция показана при симптомной ФП, резистентной к антиаритмической терапии препаратами I или III классов (любой формы течения, кроме постоянной) в случае, если больному планируется оперативное лечение «на открытом сердце» (табл. 12а): протезирование митрального, аортального, трикуспидального клапанов; закрытие септальных дефектов, аортокоронарное шунтирование или их комбинация [класс рекомендаций I, B]. Хирургическая абляция в ходе операции «на открытом сердце» может быть выполнена и у

**Таблица 13. Рекомендации по абляции атриовентрикулярного соединения больных с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность абляции АВ узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов, или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность была отвергнута	IIa	B	105-106
Абляция АВ узла целесообразна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при величине ФВЛЖ≤35% и продолжительности комплекса QRS≥130мс)	IIa	B	104
Целесообразность абляции АВ узла следует рассматривать у больных, резистентных к ресинхронизирующей терапии, у которых высокая ЧСС при ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон неэффективен или противопоказан	IIa	C	107-108
Абляция АВ узла целесообразна у пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (ФВ≤35%) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA). После абляции АВ узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции	IIa	C	107-108
Абляция АВ узла может рассматриваться для контроля ЧСС у пациентов с предполагаемой аритмогенной кардиомиопатией, невозможностью контроля частоты желудочковых сокращений лекарственными средствами, если абляция триггеров/ субстрата ФП не показана, оказалась неэффективной или невозможной	IIb	C	1-3, 88
Целесообразность абляции АВ узла с последующей ресинхронизацией может быть рассмотрена у больных спостоянной ФП, фракцией выброса ЛЖ≤35% и сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывает побочные реакции	IIb	C	1-3, 88
Катетерная абляция АВ узла не показана без предшествующих попыток медикаментозного лечения с целью контроля ЧСС или катетерной абляции ФП с целью поддержания синусового ритма	III	C	1-3



**Рисунок 4.** Фибрилляция предсердий у больного с синдромом ВПУ с проведением по п. Кента. Частота сокращений желудочков 160-250 в минуту.



**Рисунок 5.** Схема типичного трепетания в правом предсердии. Красными и синими стрелками обозначено распространение волны ре-энтри типичного трепетания «против часовой стрелки», синяя стрелка – область замедленного проведения в области КТИ, желтыми стрелками – распространение возбуждения в правом и левом предсердиях. Обозначения: ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, КТ – терминальный гребень (*crista terminalis*), ОО – овальное окно, КС – устье коронарного синуса, ЛВ – легочные вены.

пациентов с любой формой ФП и без опыта приема антиаритмических препаратов [класс рекомендаций IIa, B].

Хирургическая абляция при отсутствии иных показаний для хирургического вмешательства на открытом сердце у больных с персистирующей и длительно персистирующей, симптомной ФП может быть рекомендована в случае неэффективности ААП, предшествующих безуспешных попыток (1 или более) катетерных абляций [класс рекомендаций IIa, B]. При тех же условиях у больных с пароксизмальной симптомной ФП хирургическая абляция может рассматриваться с классом рекомендаций IIb, B (табл. 12a).

Показания и классы рекомендаций при гибридных торако-скопических вмешательствах у больных с различными формами ФП идентичны показаниям для хирургических вмешательств, перечисленным выше [88].

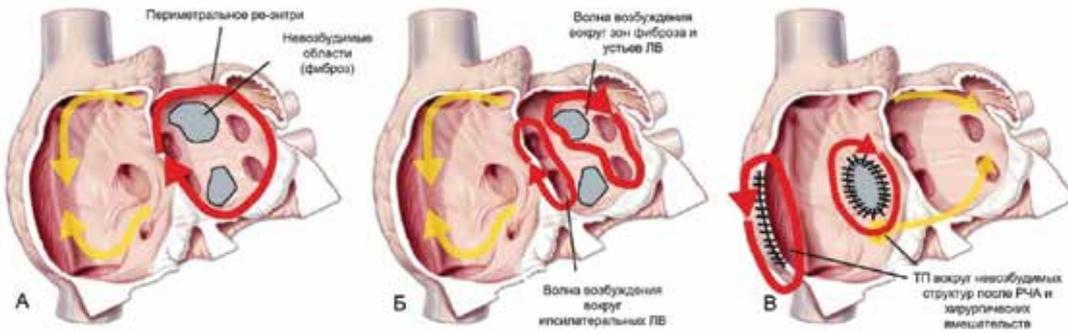
#### 8.6.7. Лечение пациентов с трепетанием предсердий (ТП)

Цели ведения пациентов с ТП схожи с лечением ФП [113]. На основе имеющихся данных, риск инсульта у пациентов с трепетанием предсердий сопоставим с таковым при ФП [114]. Кроме того, многие пациенты с ТП имеют сопутствующую ФП [115-116].

ТП относится к предсердным тахикардиям, обусловленным циркуляцией волны возбуждения по топографически обширному контуру (т.н. «макро-риэнтри»), как правило, вокруг крупных анатомических структур в правом или левом предсердии. В зависимости от топографии макро-риэнтри аритмии выделяют два основных вида ТП:

- **типичное или «истмус-зависимое» ТП,**
- **атипичное ТП.**

При **типичном ТП** циркуляция импульса происходит вокруг кольца трикуспидального клапана (рис. 5). Характерной особенностью данного типа ТП является обязательное повторное прохождение волны возбуждения по так называемому «кавотрикуспидальному истмусу» (КТИ) – области правого предсердия между местом впадения в него нижней полой вены и фиброзным кольцом трикуспидального клапана, что послужило основанием называть типичное ТП «истмус-зависимым». При наиболее частом варианте типичного ТП волна ре-энтри вокруг трикуспидального клапана распространяется против часовой стрелки (при взгляде из правого желудочка). При более редком варианте типичного ТП волна возбуждения



**Рисунок 6. Варианты атипичного трепетания: А – перимитральное трепетание, Б – трепетание вокруг легочных вен, В – т.н. «инцизионное трепетание», возникающее после катетерных и хирургических вмешательств.**

распространяется в обратном направлении – т.е. по часовой стрелке.

К атипичному или «истмус-независимому» ТП относятся все остальные виды предсердного макро-риентри, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область кавотрикуспидального истмуса. Примерами атипичного ТП являются циркуляция электрических импульсов вокруг митрального клапана, лёгочных вен, зон фиброза, а также вокруг других невозбудимых структур в предсердиях, сформировавшихся, в том числе, после РЧА и оперативных вмешательств на открытом сердце (рис. 6).

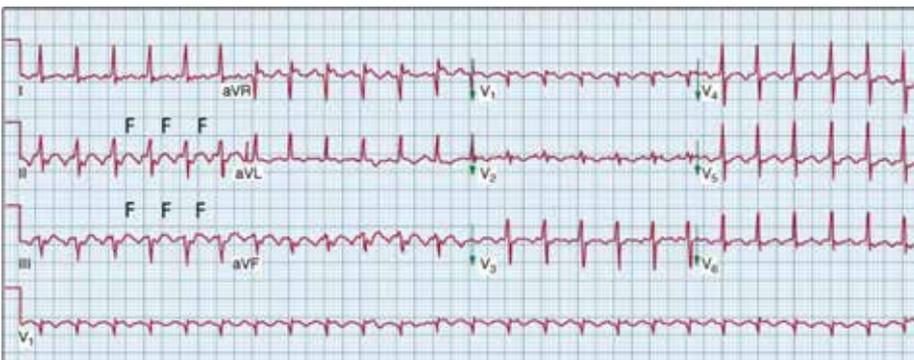
Из-за высокой частоты предсердной импульсации, которая, как правило, превышает уровень «точки Венкебаха» АВ-узла, ТП практически всегда протекает с АВ-блокадой II степени и определённой, нередко меняющейся кратностью предсердно-желудочкового проведения. При постоянной кратности АВ-проведения говорят о правильной форме ТП (рис. 7), при непостоянной кратности – о неправильной форме ТП (рис. 8).

В зависимости от частоты ритма желудочков выделяют нормосистолический вариант ТП (средняя частота в диапазоне от 60 до 100 в минуту), брадисистолический вариант ТП (частота менее 60 в минуту) и тахисистолический варианты ТП (частота более 100 в минуту).

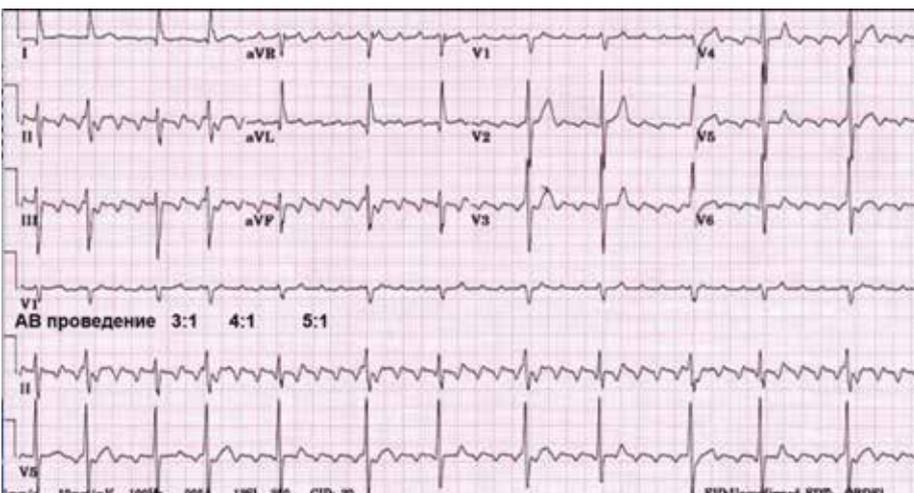
Возникновение ТП является следствием нарушения процессов проведения электрического возбуждения по миокарду правого или левого предсердия, вызванного, в свою очередь, различными патологическими процессами, создающими условия для стойкой циркуляции электрического импульса по большой петле повторного входа возбуждения (макрори-ентри).

На ЭКГ трепетание предсердий представляет собой правильный высокоамплитудный предсердный ритм с высокой частотой (обычно от 250 до 400 в минуту) и отсутствием чёткой изоэлектрической линии между предсердными комплексами (волнами F) хотя бы в одном ЭКГ-отведении.

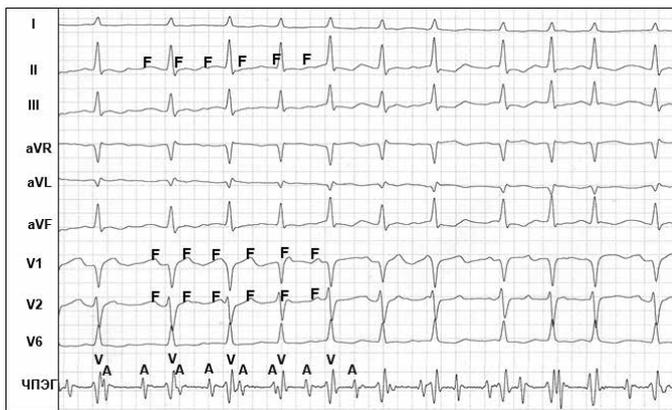
Ведущим электрокардиографическим признаком типичного ТП являются «пилообразные» предсердные волны «F» с наи-



**Рисунок 7. Типичное истмус-зависимое ТП (вариант «по часовой стрелке») с частотой (волн F) до 260 в минуту и проведением на желудочки 2:1.**



**Рисунок 8. Типичное истмус-зависимое ТП с частотой волн FF 250 в минуту (вариант «против часовой стрелки») с изменяющейся кратностью предсердно-желудочкового проведения от 3:1 до 5:1 - т.н. «неправильная» форма ТП.**



**Рисунок 9. Атипичное трепетание предсердий, неправильная форма с частотой предсердной импульсации FF=300 в минуту и проведением на желудочки 2:1 и 3:1.**

Обозначения: ЧПЭГ – чреспищеводная электрограмма, А – осцилляции предсердий, V – осцилляции желудочков.

большой амплитудой в отведениях II, III и aVF, а также с отсутствием изолинии между ними в этих или других отведениях ЭКГ. Важно отметить, что при частом варианте циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана – по направлению «против часовой стрелки», волны F в отведениях II, III и aVF – отрицательные (рис. 8), при редком варианте циркуляции импульса в направлении «по часовой стрелке» – они положительные в этих же ЭКГ отведениях (см. рис. 7).

Атипичное ТП обычно представляет собой волнообразную, реже – пилообразную предсердную активность, отличающуюся по своей ЭКГ-морфологии от типичного ТП (рис. 9). В некоторых случаях атипичного ТП дискретные волны F могут вообще отсутствовать на стандартной ЭКГ, для точной диагностики типа ТП требуется проведение чреспищеводного или внутрисердечного ЭФИ.

Спонтанные пароксизмы ТП инициируются предсердными экстрасистолами, а при проведении ЭФИ они могут быть индуцированы и прекращены электрическими стимулами.

Трепетание предсердий (как и фибрилляция предсердий) по характеру течения подразделяется на пароксизмальную, персистирующую или постоянную форму. Клинические проявления ТП зависят от частоты ритма желудочков и тяжести основной сердечной патологии и аналогичны выше описанным для предсердных тахикардий.

При длительности ТП (как и ФП) свыше 48 часов у пациентов увеличивается вероятность тромбообразования в предсердиях (прежде всего в ушке левого предсердия), что создаёт угрозу развития тромбоэмболических осложнений. При наличии сопутствующих факторов риска тромбоэмболических осложнений (по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASC<sub>2</sub>) этим больным показана длительная терапия непрямymi антикоагулянтами. Вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с

ФП и ТП подробно представлены в соответствующем разделе данных рекомендаций.

Для купирования приступов ТП используют внутривенное введение прокаинамида, пропafenона, рефралона, соталола или амиодарона, а также чреспищеводную электростимуляцию предсердий. Для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ТП (как и при персистирующей ФП) может применяться медикаментозная кардиоверсия с использованием антиаритмического препарата III класса рефралона. В случаях, когда ТП сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики (артериальная гипотензия, острая коронарная или сердечная недостаточность), методом выбора для прекращения аритмии является неотложная электрическая кардиоверсия. Электрическая кардиоверсия также используется в плановом порядке при неэффективности попыток медикаментозного восстановления ритма сердца (см. выше). При продолжительности эпизода ТП более 48 часов восстановление синусового ритма требует профилактики развития «нормализационных» тромбоэмболических осложнений. Используемые с этой целью профилактические подходы аналогичны применяемым при фибрилляции предсердий и рассмотрены ниже.

В целях снижения частоты ритма желудочков при тахистолитическом варианте ТП используются β-адреноблокаторы, дигоксин и их комбинация, а также верапамил, которые в острых ситуациях используются внутривенно, а также внутрь, с целью длительного обеспечения контроля частоты работы сердца.

Методом выбора при лечении больных с повторными пароксизмами типичного ТП и при персистирующем типичном ТП является проведение катетерной абляции кавотрикуспидального истмуса. Данное вмешательство позволяет доби-

**Таблица 14. Рекомендации по профилактике и лечению трепетания предсердий (ТП)**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется антитромботическая терапия с тем же профилем риска, что используется для ФП	I	A	117
Абляция кавотрикуспидального перешейка в лечении типичного ТП рекомендуется для пациентов с неэффективной антиаритмической лекарственной терапией или в качестве первой линии лечения с учетом предпочтений пациента	I	B	119
Учащающую стимуляцию предсердий при трепетании следует рассматривать как альтернативу электрической кардиоверсии при наличии в лечебном учреждении соответствующей аппаратуры и опыта	IIa	B	117
Если ТП было зарегистрировано до абляции ФП, целесообразно выполнение одномоментной катетерной абляции кавотрикуспидального перешейка и катетерной абляции ФП	IIa	C	120

ваться радикального устранения аритмии у подавляющего большинства (около 95%) пациентов с типичным трепетанием предсердий. Не менее чем у 15-20% пациентов после успешной абляции кавотрикуспидального истмуса наблюдаются другие наджелудочковые тахикардии, чаще всего – пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП).

Абляция кавотрикуспидального перешейка при истмус-зависимых ТП (по часовой стрелке или против часовой стрелки) позволяет предотвращать рецидивы ТП у 90-95% больных [117]. Эта процедура эффективно снижает рецидивы ФП у отдельных пациентов [118-119] и поможет избежать ненужных госпитализаций [120]. Абляция перешейка является относительно безопасным и более эффективным методом, чем антиаритмическая лекарственная терапия, и рекомендуется при рецидивирующем течении трепетания предсердий. Катетерная абляция левопредсердной макро-риентри тахикардии является более сложной процедурой, с более низким уровнем эффективности и высоким уровнем послеоперационных рецидивов.

Рекомендации по лечению трепетания предсердий представлены в таблице 14.

### 9. ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Важнейшей проблемой для больных с ФП является повышение риска ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбозов (СЭ), которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже полости левого предсердия [121-122]. Механизмами, способствующими развитию тромбоза, являются замедление кровотока, дисфункция эндотелия, а также системная и локальная активация системы свёртывания крови [123-125]. В структуре всех тромбозов осложненных у больных с ФП более 90% приходится на ИИ.

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в мире, а около 80% инсультов имеют ишемическую природу. Среди ишемических инсультов кардиоэмболический имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [126-128].

#### 9.1. Стратификация риска инсульта и системных тромбозов у больных фибрилляцией предсердий

Для принятия решения о необходимости профилактики инсульта у каждого пациента необходимо оценить риск развития данного осложнения. Подходы к стратификации риска

инсульта за последние годы претерпели ряд изменений. Основной стратификации на сегодняшний день является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [1-2]. Возраст ≥75 лет и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе оцениваются в 2 балла, а остальные факторы риска (хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст 65-74 года, сахарный диабет и наличие сосудистого заболевания: инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте) – в 1 балл (табл. 15).

Риск инсульта считается низким у больных ФП, не набравших ни одного балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Эти пациенты не нуждаются в антикоагулянтной терапии (АКТ).

В целом, пользу от назначения антикоагулянтной терапии можно ожидать при наличии 1 балла у мужчин и 2-х баллов у женщин. Однако в исследованиях, доказавшие эффективность антикоагулянтов (АКГ) у больных ФП, включали больных с более высоким риском инсульта, поэтому в настоящее время мы располагаем строгими доказательствами эффективности АКТ для мужчин с суммой баллов ≥2, а для женщин ≥3.

Среди потенциальных факторов риска инсульта для пациентов мужского пола, имеющих 1 балл, и женщин, имеющих 2 балла, в настоящее время изучается роль биомаркеров (высококочувствительных тропонинов Т и I и N-концевого предшественника мозгового натриуретического пептида) в качестве дополнительных факторов риска инсульта [2].

#### 9.2. Анти тромботические препараты, применяющиеся для профилактики инсульта/тромбозов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

##### 9.2.1. Ацетилсалициловая кислота

Первичная профилактика ИИ у больных ФП с помощью ацетилсалициловой (АСК) оценивалась в восьми крупных рандомизированных исследованиях, [AFASAK-1, BAATAF, SPAF I-III, SPINAF, CAFA], объединенный метаанализ которых [129] показал, что АСК снижает относительный риск ишемического инсульта, системных эмболий и смерти на 28% по сравнению с отсутствием анти тромботической терапии.

Однако по своей эффективности АСК проигрывает пероральным антикоагулянтам, как варфарину, так и апиксабану, сравнение с которым было предусмотрено исследованием AVERROES [130], показавшим, что апиксабан на 55% эффективнее АСК в отношении предотвращения риск ИИ/СЭ

Таблица 15. Факторы риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)

Факторы риска	Баллы
«С» Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
«Н» Артериальная гипертензия	1
«А» Возраст ≥75 лет	2
«D» Диабет	1
«S» Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
«VASc» Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Таблица 16. Шкала SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> для оценки прогноза поддержания TTR >70% у больных, принимающих АВК.

Аббревиатура	Показатель		Баллы
S	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст <60 лет	1
ME	Medical history	Более 2-х сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ХСН, ИИ в анамнезе, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие лекарства (амиодарон)	1
T	Tobacco use (doubled)	Курение	2
R	Race (doubled)	Раса (не белая)	2

Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИИ – ишемический инсульт

при практически сравнимой частоте крупных кровотечений. Результаты этого исследования послужили последним основанием для исключения аспирина из перечня рекомендуемых антитромботических препаратов для профилактики ИИ/СЭ у больных с клапанной ФП в европейских и российских рекомендациях 2016-2017 гг. [1-2].

### 9.2.2. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела

Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрелем и АСК изучалась в исследовании ACTIVE, ветвь «А» которого предполагала сравнение двойной антиагрегантной терапии с монотерапией АСК, а в ветви «W» комбинация клопидогрела с АСК сравнивалась с варфарином [131-132].

В ветви «W» было продемонстрировано преимущество варфарина над двойной антитромбоцитарной терапией в отношении снижения риска инсульта, тромбоэмболий, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин, при сопоставимой частоте кровотечений, в том числе и крупных. Двойная антитромбоцитарная терапия по сравнению с монотерапией АСК оказалась на 11% эффективнее, в первую очередь за счет уменьшения частоты ишемических инсультов, однако частота крупных кровотечений в группе двойной терапии была существенно выше. В связи с упомянутыми данными, а также принимая во внимание появление эффективных и безопасных прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), применение двойной антитромбоцитарной терапии с целью профилактики инсульта и системных эмболий у больных ФП не рекомендуется [1-2].

### 9.2.3. Антагонисты витамина К

Долгое время антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин, являлись единственными пероральными антикоагулянтами, доказавшими свою эффективность в профилактике инсульта у больных ФП.

Убедительные доказательства были получены в шести рандомизированных клинических исследованиях [AFASAK-1, SPAF-1, BAATAF, SPINAF, EAFT и CAFA], объединенный мета-анализ которых [129] выявил снижение относительного риска инсульта на 2/3, а риск смерти на 1/4 по сравнению с плацебо или назначением АСК.

Механизм действия АВК связан с угнетением образования в печени четырёх витамин К зависимых факторов свёртывания крови, что в итоге результируется уменьшением образования тромбина – ключевого фермента свёртывания крови.

Однако наличие узкого терапевтического окна, необходимость мониторинга и трудности с поддержанием Международного Нормализованного Отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне ограничивают применение варфарина в широкой клинической практике. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином. Показатель TTR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%.

С целью прогнозирования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне европейскими экспертами в 2016 году было предложено использовать индекс SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, см. таблицу 16 [133].

Перед выбором антикоагулянта у больного ФП, без опыта их приёма, предлагается подсчитать сумму баллов по шкале SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. По мнению авторов, сумма баллов выше 2-х ассоциирована с высокой вероятностью возникновения сложностей с подбором МНО, и таким пациентам стоит сразу назначить ППАКГ (см. рис 10). Следует отметить, что данный индекс не был валидизирован в крупных когортах, и насколько оправдано его широкое использование, до конца не ясно.

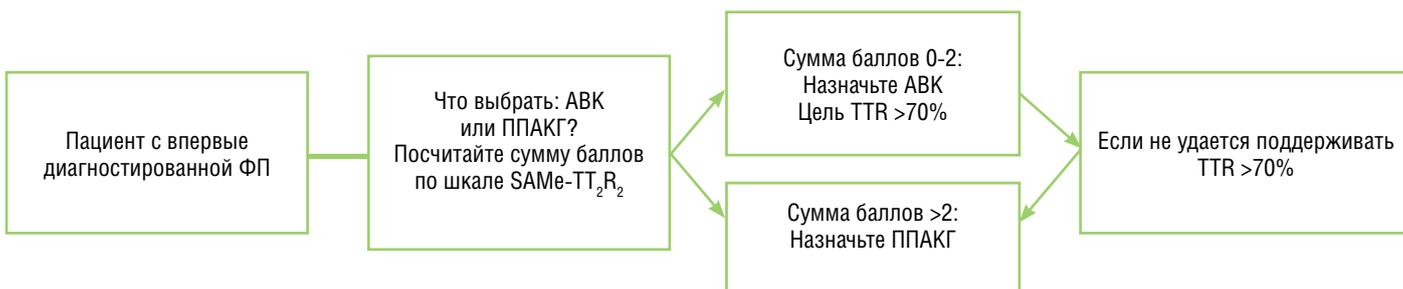


Рисунок 10. Алгоритм выбора антикоагулянта у больного ФП без опыта антикоагулянтной терапии [133]

**9.2.3.1. Практические аспекты терапии варфарином**

Терапия варфарином требует подбора индивидуальной терапевтической дозы с достижением целевых значений МНО. Алгоритм подбора доз варфарина приведен в таблице 17. Варфарин принимают один раз в день, в одно и то же время. Первый раз контроль МНО необходимо осуществлять на 3-4 сутки, далее контроль МНО необходимо осуществлять каждые 2-4 дня. Доза варфарина считается подобранной при получении двух близких последовательных значений МНО в целевом диапазоне. Значения МНО в разных лабораториях (в том числе и при измерении портативным коагулометром) могут отличаться друг от друга, при этом допустимая степень отличия составляет не более 20%. Целесообразно на этапе подбора дозы пользоваться одной и той же лабораторией. Меньшие стартовые дозы (2,5-3,75 мг) рекомендуются больным: старше 75 лет, имеющим низкую массу, хроническую сердечную/почечную недостаточность, в раннем послеоперационном периоде, при исходном нарушении функции печени, при совместном приеме амиодарона. После подбора индивидуальной дозы варфарина контроль МНО можно осуществлять 1 раз в месяц. Настоящие рекомендации позволяют удлинить период между изменениями МНО у больного, находящегося длительно на постоянной дозе варфарина и не имеющего колебаний МНО до 1 раза в 6 недель.

Необходимо стремиться к поддержанию МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0 у всех, в том числе у пожилых пациентов. Принятые ранее безопасными значения равные 1,6-2,2 для пожилых больных в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска инсульта при значениях МНО <2,0.

К более низким значениям МНО (2,0-2,5) следует стремиться при приеме варфарина в комбинации с антитромбоцитар-

ными препаратами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) или при возобновлении терапии после кровотечения.

Такого понятия как «средняя доза варфарина» не существует. Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы, что обусловлено целым рядом как клинических, так и генетических факторов.

Говорить об истинной резистентности к варфарину возможно, если доза варфарина  $\geq 20$  мг в сутки не приводит к достижению целевых значений МНО. Число таких случаев по литературным данным среди больных, принимающих варфарин, не превышает 1%. Практические врачи часто боятся увеличивать дозу варфарина более 7,5 мг, что является неоправданным, поскольку риск кровотечений не зависит напрямую от величины дозы варфарина, а обусловлен наличием потенциальных источников кровотечений и чрезмерной гипокоагуляцией. Более опасными в отношении развития геморрагических осложнений являются пациенты, которым для достижения целевых значений МНО требуются небольшие дозы варфарина (не более 2,5 мг), что связано с генетически обусловленным нарушением метаболизма варфарина.

**9.2.3.2. Лекарственные взаимодействия варфарина**

Варфарин является препаратом, которому присущи множественные межлекарственные взаимодействия, поэтому при назначении сопутствующей терапии, с целью исключения нежелательных лекарственных взаимодействий, предпочтение следует отдавать препаратам, не влияющим на антикоагулянтный эффект варфарина (табл. 18.).

Однако, если препарат, влияющий на метаболизм варфарина, заменить нечем, то назначить его можно. В этом случае необходимо проконтролировать МНО через 3-5 дней после

**Таблица 17. Алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)**

Первые 2-3 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно в одно и то же время		
3-4 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО $\geq 2,0$	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня.
	МНО >3,0	Пропустить 2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1-2 дня.
5-6 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,5-3,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
7-8 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО >3,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5. Уменьшить дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 1-2 дня.
В дальнейшем контроль МНО 1 раз в 2-3 дня с использованием алгоритма 7-8-го дня.		

*Примечание. Наряду с ассоциацией с рядом клинических параметров (пожилой возраст, нарушение функции печени/почек, сопутствующая терапия амиодароном), выявлена связь дозы варфарина с этнической принадлежностью, что позволяет рассматривать снижение стартовой дозы варфарина для этих пациентов с 5 до 2,5-3,75 мг в сутки.*

**Таблица 18. Межлекарственные взаимодействия варфарина**

Усиливают действие варфарина	Ослабляют действие варфарина
АНТИБИОТИКИ Пенициллины, цефалоспорины 2-3-го поколения, монолактамы, эритромицин Тетрациклин, метронидазол	СЕДАТИВНЫЕ и ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ барбитураты карбамезепин
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Амиодарон, пропafenон, хинидин Дизопирамид	
НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	ЦИТОСТАТИКИ азатиоприн циклоспорин
АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ	
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ циметидин омепразол	ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ сукральфат антациды
ИЗОНИАЗИД ЛОВАСТАТИН	РИФАМПИЦИН
АЛЛОПУРИНОЛ	
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ Гинко Билоба, экстракт чеснока, дягиль, экстракт папаи, витамин Е, дьяволов коготь (входит в состав БАД для лечения артрита), шалфей краснокорневищный (входит в состав Болюсов Хуато), зверобой	БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ Женьшень, Коэнзим Q10

начала терапии и при необходимости изменить дозу варфарина. Важно помнить, что ряд биологически активных добавок может взаимодействовать с варфарином, поэтому во избежание риска развития чрезмерной гипокоагуляции их лучше их избегать. Принимать поливитамины можно, за исключением препаратов, содержащих большую дозу витамина К (в РФ такие препараты не зарегистрированы).

Однократное употребление большого количества алкоголя усиливает действие варфарина и повышает риск геморрагических осложнений. Хроническое употребление алкоголя наоборот снижает антикоагулянтный эффект. В связи с этим пациенту, принимающему варфарин, лучше воздерживаться от употребления алкоголя.

### 9.2.3.3. Пищевые взаимодействия варфарина

Употребление в пищу продуктов, богатых витамином К, снижает эффективность варфарина, что проявляется снижением МНО. К продуктам с высоким содержанием витамина К (300-600мкг/100гр) относятся темно-зеленые овощи, особенно верхние свежие листочки: молодая капуста, шпинат, листья мангольда, салат-латук, брюссельская капуста. Значительное количество витамина К содержится в майонезе за счет растительных масел (соевого, пальмового). Промежуточное положение по содержанию витамина К занимают продукты, содержащие от 100 до 300 мкг витамина К на 100 грамм продукта (фасоль, салат Айсберг, зеленый лук). Молочные продукты, хлебобулочные изделия, чай, кофе, остальные овощи (огурцы, помидоры) и фрукты содержат незначительное количество витамина К (менее 100 мкг/100 грамм продукта) и их можно употреблять без специальных ограничений. При термической обработке большая часть витамина К разрушается. Практический опыт говорит о том, что наиболее важным является не отказ от употребления в пищу свежих овощей, а соблюдение примерно одинакового пищевого рациона на протяжении всего периода лечения варфарином.

### 9.2.4. Прямые пероральные антикоагулянты

К прямым пероральным антикоагулянтам (ППАКГ) относят ингибиторы Ха фактора свёртывания крови (ривароксабан, аписабан и незарегистрированный в РФ эдоксабан) и прямой ингибитор тромбина дабигатран.

Все ППАКГ отличаются от АВК быстротой наступления (около двух часов) предсказуемого антикоагулянтного эффекта, близким периодом полужизни в крови (около 12 часов), фиксированной дозой и отсутствием необходимости в рутинном лабораторном контроле. У всех ППАКГ имеется почечный путь выведения из организма, наиболее выраженный у дабигатрана (до 80%).

Дабигатрана этаксилат (далее дабигатран) был сравнен с варфарином в исследовании RE-LY, ривароксабан в исследовании ROCKET-AF, а аписабан в исследовании ARISTOTLE, и именно результаты этих исследований легли в основу существующих рекомендаций по антитромботической терапии у больных ФП [134-136]. При наличии особенностей у каждого ППАКГ, все три зарегистрированные в РФ препарата в исследованиях 3 фазы продемонстрировали общие черты, заключающиеся, как минимум, в сравнимой с варфарином эффективности в отношении профилактики инсульта и тромбозов, лучшей безопасности в виде снижения риска геморрагических инсультов и в наличии тенденции к снижению общей смертности. Следует подчеркнуть, что дизайн исследований предусматривал сравнение с варфарином, а между собой ППАКГ не сравнивались, что не дает возможности утверждать о преимуществах какого либо из них.

Результаты исследований показали, что эффективность дабигатрана 150 мг и аписабана в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбозов имеет преимущества перед варфарином, а эффективность Дабигатрана 110 мг и ривароксабана не отличается от варфарина. Частота круп-

ных кровотечений у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг и ривароксабан, была одинакова с варфарином. Преимущества по сравнению с варфарином в отношении крупных кровотечений были отмечены у больных, принимавших апиксабан и дабигатран в дозе 110 мг.

Анализ структуры больших кровотечений показал, что обе дозы дабигатрана, ривароксабан и апиксабан имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты развития внутричерепных кровотечений, т.е. данное преимущество отмечается у всех ППАКГ. Тем не менее, у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг x 2р и ривароксабан, отмечено больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта по сравнению с варфарином.

Апиксабан оказался единственным ППАКГ, достоверно снижающим риск смерти от всех причин по сравнению с варфарином. Данное преимущество, скорее всего, было обусловлено одновременным превосходством перед варфарином в отношении риска инсультов, СЭ и крупных кровотечений.

### 9.3. Алгоритм назначения пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий

Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных ФП представлен на рисунке 11.

Ключевые положения по вопросам профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий

- Пероральные антикоагулянты рекомендованы больным мужского пола с суммой баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2
- Пероральные антикоагулянты рекомендованы больным женского пола с суммой баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥3
- Необходимость назначения пероральных антикоагулянтов следует рассмотреть у мужчин с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 и у женщин с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения больного

<sup>a</sup> – включая женщин без других факторов риска

<sup>b</sup> – ППАВ для женщин с 1-м дополнительным фактором риска инсульта

<sup>c</sup> – АВК для больных с механическим клапаном или митральным стенозом

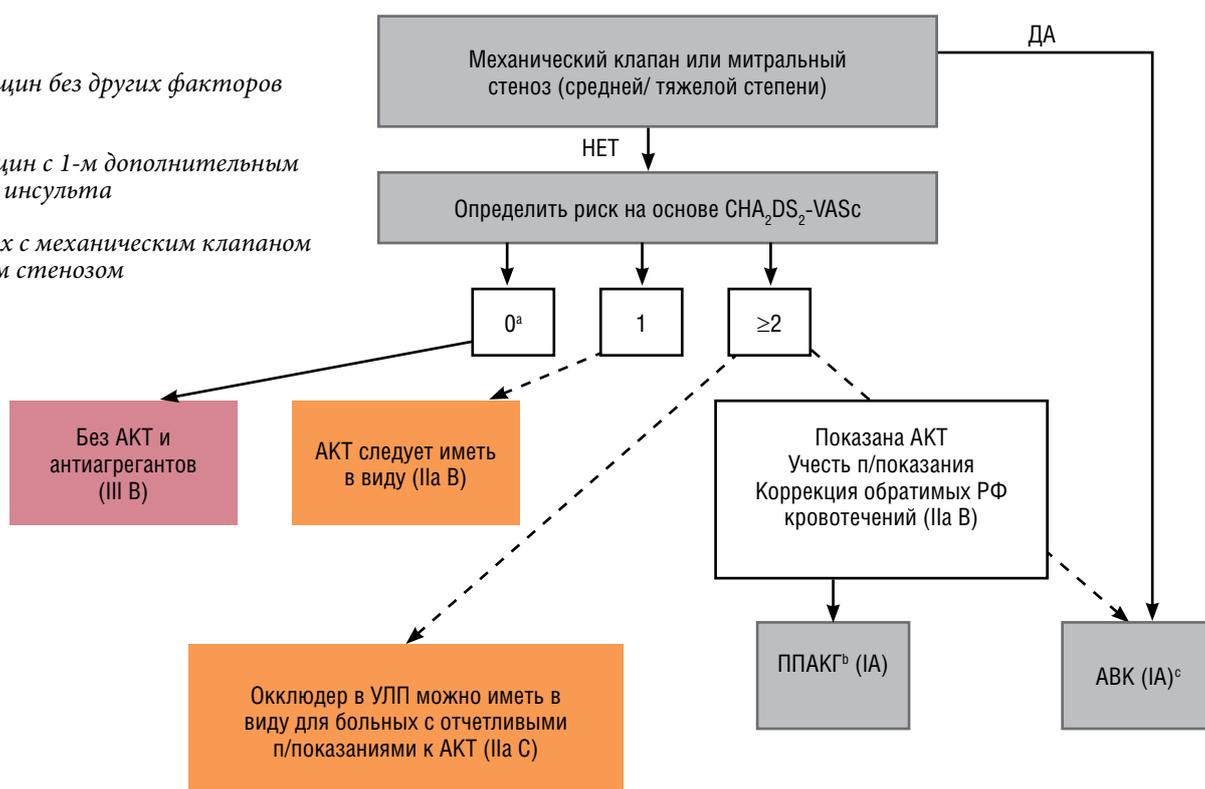


Рисунок 11. Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. ФП – факторы риска, АКТ – антикоагулянтная терапия, УЛП – ушко левого предсердия, АВК – антагонисты витамина К, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты

- При отсутствии факторов риска инсульта и системных эмболий у мужчин и женщин с ФП следует избегать назначения пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов
- В случае назначения АВК следует стремиться к тщательному контролю ТТР. В случае низких значений ТТР (менее 70%) вопреки хорошей приверженности к лечению, при отсутствии противопоказаний (искусственные клапаны) следует перейти на ППАКГ
- ППАКГ (при отсутствии противопоказаний к их назначению) предпочтительнее АВК у больных неклапанной ФП без опыта приёма антикоагулянтов
- У больных со средним и тяжёлым митральным стенозом или механическим искусственным клапаном рекомендованы только антагонисты витамина К (МНО≥2,0-3,0)
- Монотерапия антитромбоцитарными препаратами не рекомендована для профилактики инсульта у больных ФП, не смотря на имеющийся риск инсульта
- Комбинация пероральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечений и при отсутствии иных показаний к её назначению, данную комбинацию следует избегать

### 9.4. Оценка риска кровотечений

Основной проблемой при длительной терапии антикоагулянтами являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества от антикоагулянтов у больных с ФП. Поэтому при принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутричерепных, являющихся наиболее опасными осложнениями АКТ, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента.

**Таблица 19. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED**

Буква*	Клиническая характеристика#	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

\* Первые буквы английских названий

**Таблица 20. Факторы риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты [138]**

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертония (особенно если САД >160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих антагонисты витамина К (АВК))
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (≥8 порций в неделю)
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Не модифицируемые факторы риска
Возраст (>65 лет), (≥75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Высококочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

Сокращения: АД – артериальное давление, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, TTR – время нахождения в целевом диапазоне, GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15.

Для оценки риска кровотечений у больных ФП предлагались разные шкалы, среди которых наиболее известна шкала HAS-BLED (табл. 19) [1-2].

До 2016 года шкала HAS-BLED рекомендовалась экспертами для оценки риска кровотечений у больных ФП перед началом терапии антикоагулянтами. Больные, набравшие ≥3 баллов, считались больными с высоким риском кровотечений. В 2016 году европейские эксперты отказались от шкалы HAS-BLED в пользу оценки модифицируемости факторов риска кровотечений, что связано с неоправданным неназначением антикоагулянтов в рутинной клинической практике [137]. Основная

задача врача перед назначением АКТ – скорректировать модифицируемые факторы риска, а при наличии не модифицируемых факторов – выбрать наиболее безопасный антикоагулянт (табл. 20).

Перед назначением любого антитромботического препарата необходимо оценить потенциальные источники кровотечений. Особое внимание стоит обращать на наличие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, миомы матки, аневризмы аорты и ее ветвей, включая

Таблица 21. План обследования больного перед назначением антикоагулянтной терапии

Обязательные исследования	Дополнительные исследования
1. Общий анализ крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов).	1. Эзофагогастродуоденоскопия, при необходимости колоноскопия
2. Биохимический анализ крови (гепатоспецифические ферменты, креатинин, мочевины, общий белок).	2. УЗИ почек в случае выявления эритроцитурии
3. Коагулограмма (протромбин с расчетом МНО, АЧТВ)	3. Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография для больных, недавно перенесших инсульт, а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците с целью исключения геморрагического инсульта и сосудистых мальформаций
4. Анализ кала на скрытую кровь (как скрининг кровопотери через ЖКТ).	4. Осмотр гинеколога
5. Общий анализ мочи (для исключения эритроцитурии)	5. Осмотр окулиста (для исключения геморрагических осложнений на сетчатке глаза)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

интракраниальные артерии и т.п. (план обследования перед назначением АКТ указан в таблице 21). В сложных случаях решение о назначении антитромботических препаратов должно приниматься консилиумом специалистов заинтересованных специальностей.

**Как снизить риск кровотечений больных, получающих пероральные антикоагулянты?**

1. Обязательное обследование для верификации потенциальных источников кровотечений, исключения анемии и определения функции печени и почек.
2. У пациентов с ФП и стабильной ИБС в большинстве случаев достаточно монотерапии антикоагулянтами.
3. ППАКГ продемонстрировали меньшую частоту геморрагических осложнений в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, поэтому больным, не имеющим опыта лечения пероральными антикоагулянтами, следует отдавать предпочтение назначению ППАКГ, а не варфарина.
4. У пациентов с анамнезом кровотечения из верхних отделов ЖКТ, эрозивно-язвенным поражением этих отделов целесообразно применять апиксабан или варфарин, а не ривароксабан или дабигатран 150 мг.
5. Всем пациентам, принимающим антикоагулянты, необходима оценка функции почек исходно и в динамике. Экспертами для оценки функции почек рекомендовано пользоваться формулой расчета Кокрофта-Гаулта. Опираясь на значение клиренса креатинина, необходимо выбирать оптимальный ППАКГ или корректировать дозу.
6. При величине клиренса креатинина менее 15 мл/мин ППАКГ противопоказаны, варфарин разрешён, однако его использование также затруднено в связи с крайне высоким риском кровотечения у данной категории больных. Дабигатран противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.
7. Контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 1 раза в год необходимо регулярно осуществлять у всех больных, получающих пероральные антикоагулянты, а пациентам  $\geq 75$  лет не реже 1 раза в 6 месяцев. У больных с величиной СКФ  $< 60$  мл/мин рекомендовано пользоваться формулой расчета кратности контроля функции почек: 1 раз в N месяцев, где N = клиренс креатинина/10. Необходимо предусмотреть дополнительное

- проведение анализов, если какое-либо интеркуррентное заболевание могло повлиять на функцию почек.
8. У получающих АВК добиваться целевых значений МНО. Разъяснять пациентам особенности пищевых и фармакологических взаимодействий варфарина. При отсутствии возможности поддерживать величину ТТТ (время пребывания в терапевтическом диапазоне МНО)  $\geq 70\%$  переводить пациентов на ППАКГ.
  9. Первый контрольный визит к врачу пациента, начинающего прием ППАКГ, должен быть осуществлен через 1 месяц для оценки переносимости препарата, риска кровотечений, принятия решения о дополнительных анализах и при необходимости корректировки дозы препарата. Дальнейшее наблюдение осуществляется с интервалом 1-6 месяцев, принимая во внимание возраст, функцию почек, риск кровотечений и сопутствующие заболевания.
  10. При назначении ППАКГ необходимо стремиться к назначению полной дозы препаратов (дабигатран 150 мг x 2 раза/день, ривароксабан 20 мг в сутки, апиксабан 5 мг x 2 раза/день), ограничивая использование сниженной дозы специальными показаниями: дабигатран 110 мг x 2 раза/день в случае возраста  $\geq 80$  лет, сопутствующего приема верапамила, повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений и у больных с СКФ  $< 50$  мл/мин при повышенном риске кровотечений; ривароксабан 15 мг в сутки при значении СКФ  $\leq 50$  мл/мин, апиксабан 2,5 мг x 2 раза/день при наличии, по крайней мере, 2-х признаков из трех – возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг или СКФ 15-29 мл/мин).
  11. У получающих антитромботическую терапию пациентов необходимо строго контролировать АД.
  12. Необходимо активно разъяснять пациентам опасность злоупотребления алкоголем.
  13. В случае применения антикоагулянтов противопоказаны внутримышечные инъекции.
  14. Необходимо минимизировать сопутствующее применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств (с высоким риском кровотечений связано использование напроксена/пироксикама, а наименьшим ulcerогенным действием обладает парацетамол и ибупрофен).

15. Выбор правильной периоперационной тактики, избегая немотивированной смены антикоагулянтов, в том числе в качестве «терапии моста» (см. главу «Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства»).

### 9.5. Немедикаментозные способы профилактики ишемического инсульта у больных фибрилляцией предсердий

Чаще всего источником кардиоэмболии является ушко левого предсердия (УЛП; до 91% случаев при неклапанной ФП, 57% – при клапанной форме ФП) [139], что является основанием для разработки все новых инвазивных вмешательств, направленных на исключение УЛП из кровотока. Выделяют хирургические, эндоваскулярные и гибридные методы изоляции УЛП.

#### 9.5.1. Хирургические методы изоляции УЛП

К настоящему моменту разработаны различные оперативные техники изоляции УЛП. Все они предполагают закрытие устья УЛП с или без иссечения самого УЛП. Закрытие устья УЛП проводится эндокардиально или эпикардиально, в том числе с использованием дополнительных устройств [140]. Однако все эти процедуры имеют ряд ограничений, в первую очередь – возможная неполная изоляция УЛП. Остаточное соустье между ушком и полостью ЛП в среднем сохраняется у трети больных. Образовавшееся соустье сохраняет риск тромбоэмболий, как минимум на прежнем уровне или даже повышает его. Более надежным методом считается ампутация УЛП, однако это вмешательство может осложняться тампонадой сердца и ишемией миокарда. Повышение эффективности изоляции УЛП достигается за счет внедрения в практику специальных устройств, например – атравматичных клипс ArtiClip (Atricure, WestChester, OH, USA), которые могут использоваться как при хирургическом вмешательстве на открытом сердце, так и при миниинвазивных торакоскопических вмешательствах [141]. Также для резекции УЛП могут использоваться

хирургические степплеры (например, EndoGIA, Medtronic, USA) [142]. Чаще всего они применяются при комбинированном торакоскопическом вмешательстве – изоляции легочных вен и резекции УЛП.

На сегодняшний день доказательства преимуществ хирургической изоляции УЛП в отношении развития тромботических осложнений у пациентов с ФП крайне ограничены [143]. Более того, есть данные, что подобное вмешательство может даже увеличивать риск послеоперационной ФП (без увеличения риска ТЭО) [144].

Таким образом, у пациентов с ФП, которым проводится кардиохирургическая операция, может быть рассмотрен вопрос о хирургической изоляции УЛП [2]. Выбранный метод должен обеспечивать максимально полную изоляцию УЛП без формирования остаточного соустья.

#### 9.5.2. Эндоваскулярные методы изоляции УЛП

Данный тип вмешательств предполагает имплантацию в УЛП специального устройства – окклюдера, закрывающего соустье между ЛП и УЛП. В настоящее время в РФ для коммерческого использования доступно два типа устройств – Watchman (BostonScientific, Natick, MA, USA) и AmplatzerCardiacPlug в модификации Amulet (Abbot, USA), Plymouth, MA, USA). Следует отметить, что результаты РКИ, оценивающие эффективность и безопасность имплантации окклюдеров в сравнении с варфарином (PROTECT-AF, PREVAIL), доступны только для устройства Watchman [145].

Имплантация окклюдера может быть рассмотрена при наличии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений [2].

#### Отбор и предварительное обследование пациентов.

Перед имплантацией окклюдера необходимо выполнить ЧП-ЭхоКГ для исключения тромбоза, а также уточнения строения

**Таблица 22. Показания к имплантации устройств, окклюдирующих ушко левого предсердия у пациентов с ФП (по [146] с изменениями)**

Невозможность длительной антикоагулянтной терапии	
Высокий риск кровотечений	
Анамнез большого кровотечения, причины которого не могут быть устранены (на фоне антикоагулянтной терапии или без нее)	Например: <ul style="list-style-type: none"> <li>• внутричерепные кровоизлияния</li> <li>• кровотечения в жизненно важные органы (спинной мозг, полость перикарда, глазное яблоко и т.п.)</li> <li>• иные большие кровотечения (чаще всего желудочно-кишечные)</li> </ul>
Высокий риск кровотечения в связи с наличием сопутствующих заболеваний	Например: <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузная амилоидная ангиопатия интракраниальных артерий</li> <li>• ангиодисплазия в кишечнике</li> <li>• тяжелая почечная недостаточность/гемодиализ</li> <li>• ряд заболеваний крови, характеризующихся повышенным риском кровотечения</li> </ul>
Невозможность назначения пероральных антикоагулянтов по иным причинам (не связанным с повышенным риском кровотечений)	
	Например: <ul style="list-style-type: none"> <li>• непереносимость препаратов</li> <li>• документированная низкая приверженность к лечению, несмотря на все необходимые разъяснения со стороны врача</li> <li>• документированная вариабельность МНО у пациента, который может принимать только АВК (несмотря на коррекцию потенциальных причин колебания МНО)</li> <li>• профессии высокого риска, связанные с большой вероятностью травматизации</li> <li>• выбор пациента</li> </ul>

и размеров УЛП. Тромбоз УЛП является противопоказанием к имплантации окклюдера. При ЧП-ЭхоКГ, в том числе, оцениваются такие параметры, как ориентация и длина УЛП, форма и размер устья УЛП, количество долей и особенности строения гребенчатых мышц. В ряде ситуаций при наличии технической оснащенности выполняют трехмерную ЧП-ЭХОКГ. Во многих клиниках в стандартный протокол предоперационного обследования входит также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением. В последнее время появились работы о целесообразности проведения 3D-МСКТ с печатью слепка УЛП на 3D-принтере.

Строение УЛП определяет возможность имплантации окклюдера и потенциальную успешность этой процедуры. В настоящее время на основании КТ-картины описано несколько вариантов строения УЛП, из которых наиболее распространенными являются следующие: 'куриное крыло' (48%), 'кактус' (30%), 'ветряной носок' (19%) и 'брокколи' (или «цветная капуста») [147]. Последний вариант строения ассоциируется с наибольшими трудностями при установке окклюдера.

Размер окклюдирующего устройства определяется максимальным диаметром устья УЛП. Диаметр устройства должен быть на 10-20% больше диаметра устья УЛП, что обеспечивает достаточную компрессию на стенки камеры и, соответственно, большую стабильность окклюдера.

#### **Имплантация окклюдирующего устройства**

Имплантация окклюдеров производится в условиях рентгеноперационной под контролем рентгеноскопии и ЧП-ЭхоКГ (или внутрисердечной Эхо-КГ). Во время процедуры после пункции межпредсердной перегородки вводят гепарин (стартовая доза 100 Ед/кг, целевые значения активированного времени свертывания >250 сек); при необходимости этот показатель следует контролировать каждые 30 минут. После имплантации введение гепарина не показано. Есть данные об успешном применении бивалирудина в качестве антикоагулянтной поддержки имплантации окклюдеров.

Критерии технического успеха имплантации окклюдеров: 1) изоляция УЛП; 2) отсутствие осложнений, связанных с устройством (эмболизация устройством, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца – митрального клапана, легочных вен, легочной артерии, огибающей коронарной артерии, поражение иных структур сердца при миграции устройства, тромбоз устройства, разрушение устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита и т.п.); 3) отсутствие краевого потока крови более 5 мм по данным цветного доплеровского картирования при ЧП-ЭхоКГ [146].

#### **Ведение пациентов после имплантации окклюдеров**

После вмешательства пациенту показано интенсивное наблюдение; следует оценить неврологический статус, контролировать местный статус, учитывая возможность формирования гематомы или кровотечения из места пункции бедренной вены. Непосредственно перед переводом пациента из рентгеноперационной оценивают состояние перикардальной полости. Следует назначить антибиотикопрофилактику в соответствии с локальным протоколом. В течение последующих 6 месяцев показано проведение стандартной профилактики бактериального эндокардита.

Окклюдер является инородным телом, на поверхности ко-

торого могут формироваться тромбы. До момента эндотелизации устройства пациенту следует получать антитромботическое лечение.

После имплантации устройства WATCHMAN пациентам следует принимать варфарин (МНО 2,0-3,0) и аспирин 75 мг/сутки в течение как минимум 45 дней после процедуры (длительность определяется сроками эндотелизации поверхности устройства). Через 45 дней с помощью ЧП-ЭхоКГ проверяют позиционирование окклюдера. В случае оптимальной установки устройства (полная окклюзия устья УЛП, краевой поток не более 5 мм) и отсутствия тромботических масс на поверхности окклюдера варфарин может быть отменен. В период до 6 месяцев после имплантации следует назначать клопидогрел 75 мг в сочетании с аспирином, далее – аспирин неопределенно долго. В случае неадекватного позиционирования устройства следует продолжить лечение варфарином до уменьшения потока менее 5 мм [148]. Таким образом, если следовать стандартному протоколу, устройство Watchman предназначено для пациентов, которым варфарин может быть назначен на непродолжительное время.

После имплантации устройства ACP Amulet назначают комбинацию аспирина 75 мг и клопидогрела 75 мг на срок от 3 до 6 месяцев с дальнейшим переходом на монотерапию антиагрегантом [147].

Учитывая, что окклюдирующие УЛП устройства предназначены для пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам, в реальной клинической практике после имплантации окклюдеров пациентам зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, ограничиваются монотерапией антитромбоцитарными препаратами или даже вовсе не назначают антитромботическое лечение [150]. В качестве антикоагулянтной поддержки в некоторых центрах назначают ППАКГ [151]. Все эти подходы пока не изучены в рамках рандомизированных исследований, что требует разработки локальных протоколов для каждой клиники.

Независимо от типа устройства, через 45 суток от момента имплантации для оценки позиционирования устройства, степени окклюзии УЛП, величины краевого потока, наличия тромба на поверхности устройства проводят контрольную ЧП-ЭхоКГ. В случае спорных результатов ЧП-ЭхоКГ можно выполнить МСКТ с контрастированием, которая позволяет уточнить величину краевого потока, а также определить степень эндотелизации устройства для решения вопроса об оптимальных сроках отмены антикоагулянтов. При выявлении тромба или большой величины краевого потока целесообразно продлить проводимую антитромботическую терапию. Вероятность наличия тромба на поверхности окклюдера говорит о том, что перед выполнением кардиоверсии у таких пациентов следует проводить ЧП-ЭхоКГ.

### **9.6. Особые случаи антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий**

#### **9.6.1. Антитромботическая терапия у больных ФП и ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой**

Опыт применения антикоагулянтов у больных ФП в первые дни ишемического инсульта невелик. В основу принятия решения о времени начала / возобновления терапии пероральными антикоагулянтами положена оценка величины очага пораже-

ния мозга и тяжести неврологического дефицита (уровень сознания, двигательную активность, чувствительность, речь и т.д.), определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального Института Здоровья США [1-2]. В соответствии с такой позицией эксперты рекомендуют не прерывать прием антикоагулянтов у больных с ТИА и начинать/ возобновлять АКТ у больных с подтвержденным ИИ в период от 3 до 12 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Эксперты подчёркивают необходимость проведения нейровизуализации в динамике для исключения геморрагической трансформации у больных тяжёлыми и инсультами средней тяжести (см. рисунок 12).

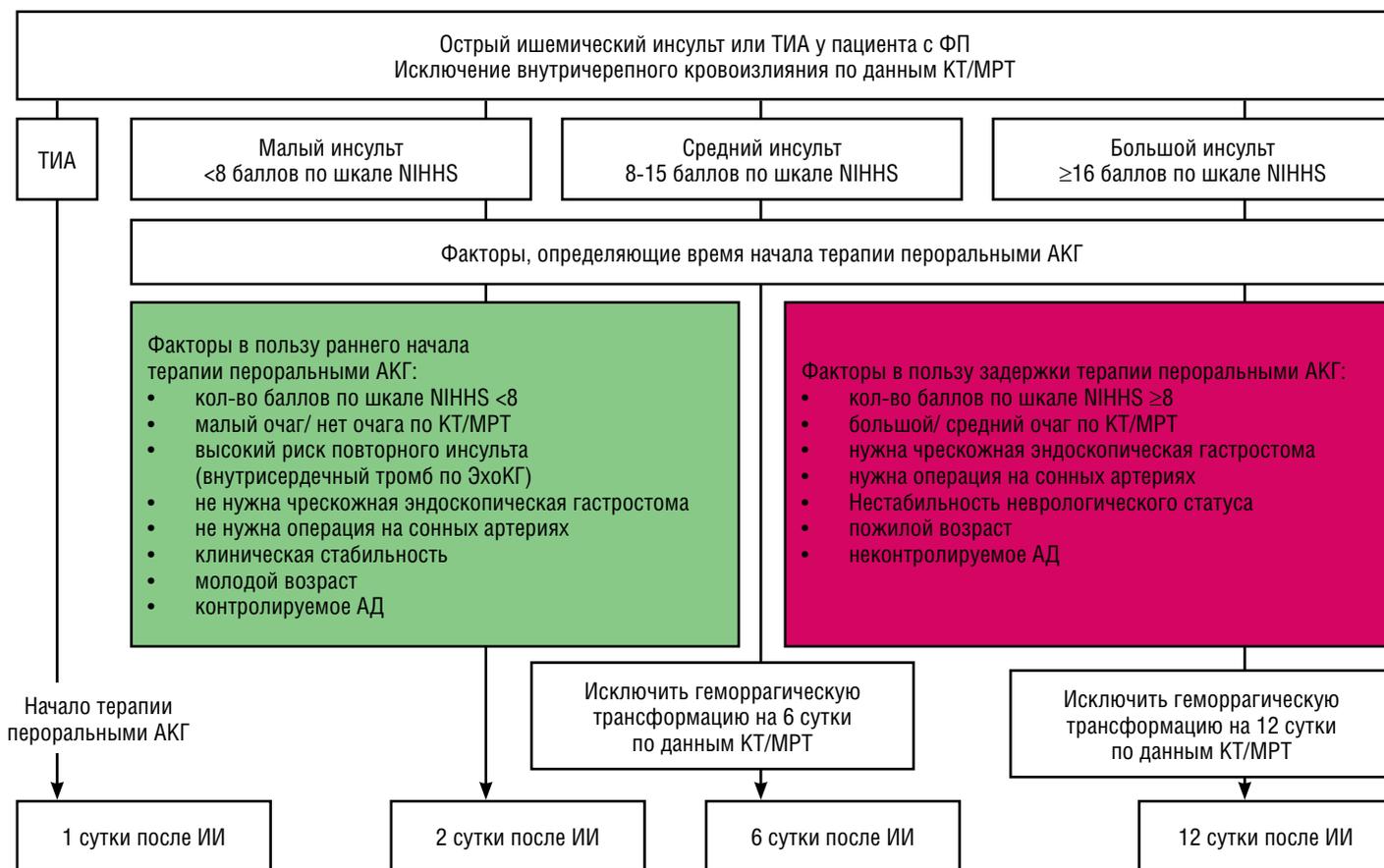
У пациентов с противопоказанием к назначению антикоагулянтов в ранние сроки ишемического инсульта следует помнить о возможности назначения аспирина. В случае развития инсульта у больного, принимавшего антикоагулянты, следует оценить его приверженность к терапии антикоагулянтами в момент возникновения инсульта, и если инсульт развился вопреки адекватной терапии антикоагулянтом, его следует поменять. По мнению экспертов, у пациентов ФП, перенесших ишемический инсульт, назначение ППАКГ имеет преимущество перед АВК или аспирином.

### 9.6.2. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента ФП, перенесшего внутричерепное кровоизлияние

Специально организованных исследований, целью которых был бы ответ на вопрос можно ли и если можно, то когда воз-

обновлять антикоагулянтную терапию после внутричерепного кровоизлияния, нет. Пациенты с анамнезом внутричерепного кровоизлияния исключались из рандомизированных клинических исследований, сравнивавших варфарин и ППАКГ.

Мнение экспертов, отраженное в последних европейских рекомендациях по лечению больных ФП [1-2], говорит о том, что после внутричерепного кровоизлияния АКТ у больного с ФП может быть возобновлена через 4-8 недель при наличии установленной причины кровотечения, или когда фактор риска, послуживший причиной кровотечения, можно лечить и контролировать. Принимать решение о возобновлении антикоагулянтной терапии следует мультидисциплинарной командой, состоящей из неврологов, кардиологов, нейрохирургов и специалистов по нейровизуализации. Кроме того, необходимо информировать пациента и членов его семьи о риске и пользе от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно выбрать препарат, обладающий минимальным риском кровотечений. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного внутричерепного кровоизлияния ППАКГ могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с антиагрегантами, у получающих АВК поддерживать уровень МНО в пределах 2-2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65-70%; ППАКГ следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. Следует тщательно контролиро-



**Рисунок 12. Алгоритм начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами у больных ФП и острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.**

Сокращения и обозначения: NIHSS – шкала оценки тяжести инсульта национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale), АКГ – антикоагулянты, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, АД – артериальное давление, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий

вать уровень артериального давления, особенно у пациентов с локализацией кровоизлияния, типичной для гипертонической ангиопатии (базальные ганглии, таламус, ствол головного мозга). Также пациентам необходимо исключить прием алкоголя, который значительно увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния.

Алгоритм принятия решения о возобновлении терапии антикоагулянтами после внутримозгового кровотечения, рекомендованный европейскими экспертами в 2016 году, представлен на рисунке 13.

**9.6.3. Антитромботическая терапия у больных ФП, переживших острый коронарный синдром или подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам**

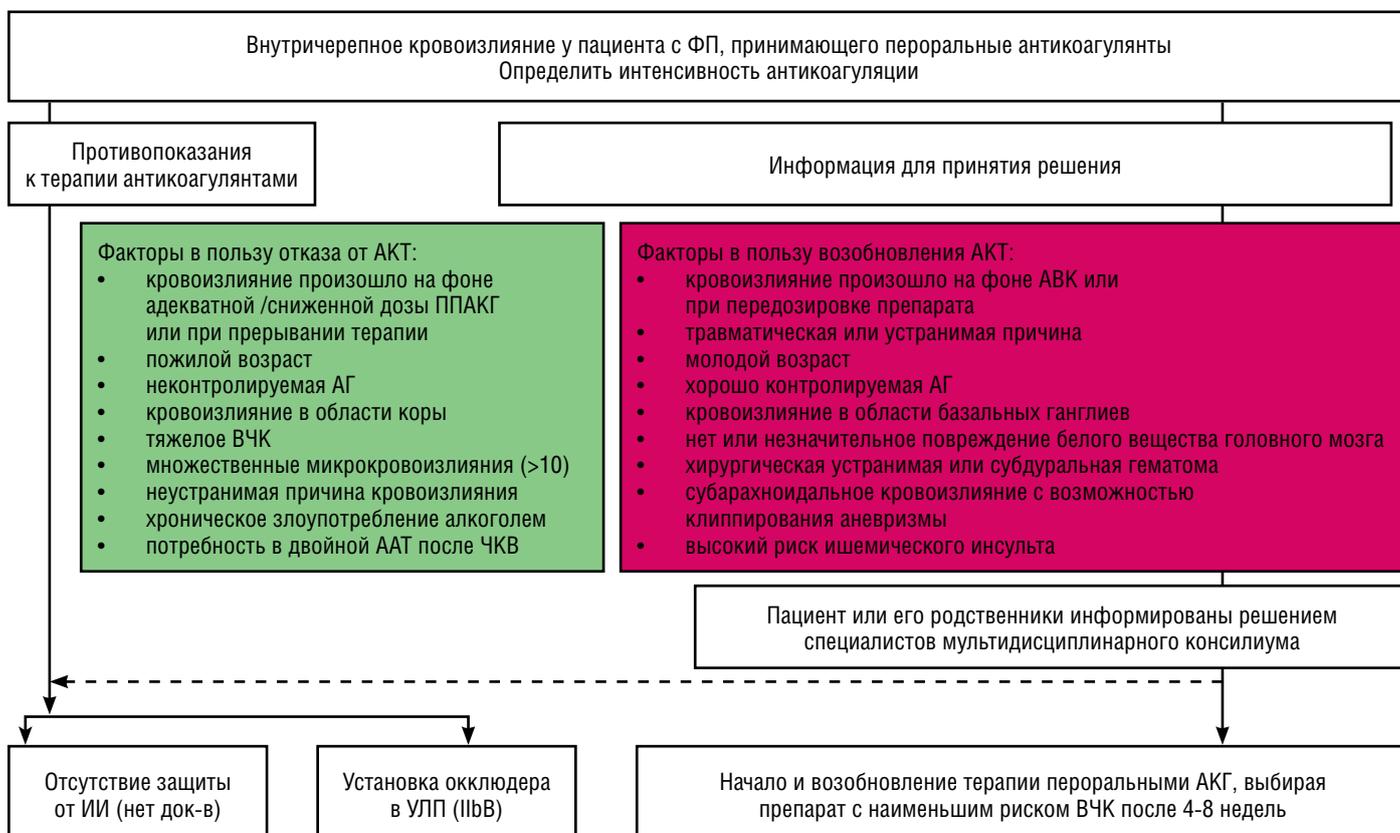
ФП тесно связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Анализ регистра REACH, включившего более 60.000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет 10,7% [152]. С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антитромбоцитарную терапию, включающую аспирин и блокатор P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Антитромбоцитарной терапии недостаточно для снижения риска инсульта у больных ФП, что является основанием для того, чтобы больному ФП, перенесшему ОКС или подвергнутому плановому ЧКВ, была назначена тройная антитромботическая терапия. Результаты многочисленных мета-анализов, объеди-

нивших пациентов с ФП, установили, что тройная антитромботическая терапия, состоящая из ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2-4 раза опаснее двойной антитромботической терапии в отношении риска крупных и фатальных кровотечений [153-155]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутримозговые и желудочно-кишечные геморрагии встречаются почти с одинаковой частотой.

Празугрел и тикагрелор в составе тройной терапии не изучены, есть основания полагать, что более мощные антиагреганты потенциально более опасны в отношении риска кровотечений, и поэтому в составе тройной терапии рекомендован только клопидогрел [156].

Доза АВК в составе тройной антитромботической терапии должна быть минимально эффективной (МНО 2,0-2,5), а TTR (время пребывания МНО в целевом диапазоне) не менее 65-70%.

До 2014 г. в составе тройной антитромботической терапии в качестве антикоагулянтного препарата рассматривался только варфарин. С 2014 г. применение ППАКГ у пациентов с ФП, подвергнутых плановому ЧКВ, было официально допущено европейскими экспертами, а начиная с 2016 г. публикуются результаты рандомизированных исследований (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS), оценивающих безопасность различных стратегий применения ППАКГ в составе много-



**Рисунок 13. Алгоритм принятия решения о возможности возобновления антикоагулянтной терапии у пациента, перенесшего внутримозговое кровоизлияние**

Сокращения: АКТ – антикоагулянтная терапия, АКГ – антикоагулянты, АГ – артериальная гипертония, АВК – антагонисты витамина К, ВЧК – внутримозговое кровоизлияние, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты, ИИ – ишемический инсульт, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий.

компонентной антитромботической терапии [157-159]. При использовании ППАКГ в составе тройной антитромботической терапии следует выбирать минимальные дозы, подтвердившие свою эффективность в рандомизированных исследованиях, послуживших основанием для их применения. Дабигатран следует использовать в дозе 110 мг 2 раза в день пожилым пациентам, больным, получающим ингибиторы гликопротеина Р (например, верапамил), а также пациентам с высоким риском кровотечений; ривароксабан следует использовать в дозе 15 мг, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений или клиренсом креатинина 30-49 мл/мин; аписабан назначается в дозе 5 мг 2 раза в день, а у лиц, имеющих, по крайней мере, два из трех ниже перечисленных признаков (возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, клиренс креатинина  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л)) – 2,5 мг 2 раза в день [156-157].

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на то, что дизайн исследования PIONEER AF-PCI [158] предусматривал сравнение тройной терапии (варфарин + клопидогрел + АСК) с двойной терапией (ривароксабан 15 мг + клопидогрел), назначение двойной антитромботической терапии всем пациентам ФП сразу после ЧКВ не поддерживается действующими рекомендациями. Эксперты допускают использование сразу двойной терапии (сочетание перорального антикоагулянта и клопидогрела только в случаях очень высокого риска кровотечения, примером которого является перенесенное большое кровотечение).

Мнение об оптимальной длительности тройной антитромботической терапии (ТАТ) после планового ЧКВ у больного ФП претерпело ряд существенных изменений за последние годы и продолжает оставаться предметом дискуссии. Факторами, способствующими удлинению ТАТ, являются использование стентов с лекарственным покрытием 1-го поколения и наличие

факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ говорят высокий риск кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе, с использованием шкал REACH или SYNTAX). По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном документе 2018 г., длительность ТАТ может быть от 1 до 6 месяцев, а минимальный срок может быть ограничен временем госпитализации с назначением двойной антитромботической терапии (комбинация полной дозы ППАКГ и клопидогреля) сразу после выписки больного из стационара [156]. Независимо от выбранной стратегии аспирин и клопидогрел назначаются после получения данных КАГ, непосредственно перед ЧКВ. При назначении комбинированной антитромботической терапии разумно профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса.

Алгоритм выбора стратегии многокомпонентной антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий после ОКС или перенесших плановое ЧКВ представлена на рисунках 14 и 15.

### 9.7. Антикоагулянтная терапия и инвазивные вмешательства

Современные позиции в отношении периоперационной тактики претерпели ряд изменений.

Небольшие инвазивные вмешательства (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты), многие инвазивные кардиологические вмешательства (коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство лучевым доступом,

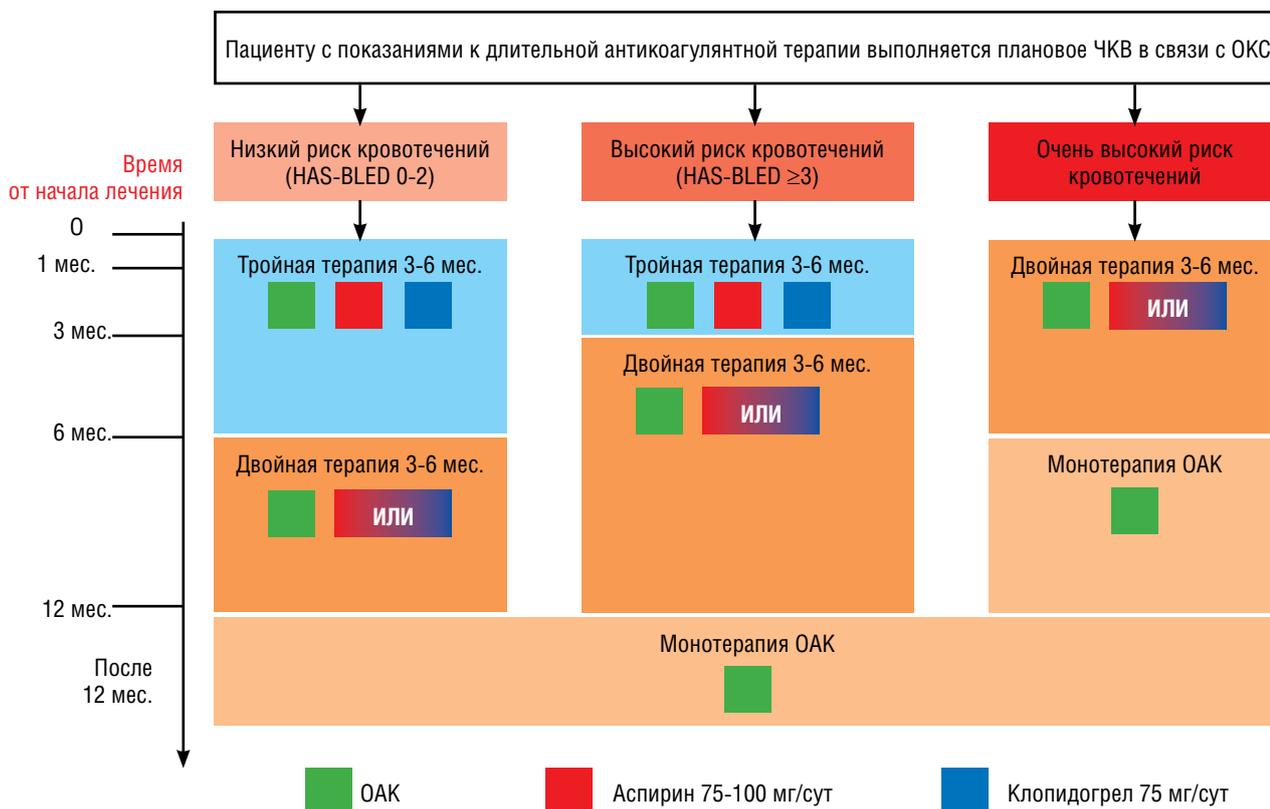


Рисунок 14. Алгоритм назначения антитромботической терапии после ЧКВ у пациентов с ОКС, получающих пероральные антикоагулянты [2,155]

Таблица 23. Рекомендации по периоду отмены ППАКГ при плановых инвазивных/ хирургических вмешательствах

Риск кровотечения	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан	
	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия
КК ≥80 мл/мин	≥24 часа	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 50-80 мл/мин	≥36 часов	≥72 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 30-50 мл/мин	≥48 часов	≥96 часов	≥24 часов	≥48 часов	≥24 часов	≥48 часов
КК 15-30 мл/мин	Не показан	Не показан	≥36 часов	≥48 часов	≥36 часов	≥48 часов
КК <15 мл/мин			Не показан		Не показан	

Примечание: КК – клиренс креатинина

имплантация кардиостимулятора) можно осуществлять, не отменяя пероральные антикоагулянты и применения местных гемостатических средств. В этом случае следует рассмотреть возможность временной отмены варфарина на срок до 48 часов (с достижением значений МНО до нижней границы терапевтического диапазона) без перехода на гепарин. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение варфарином следует возобновить в “обычной” для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

При необходимости проведения хирургической или диагностической процедуры, сопряжённой с риском кровотечения у больного с ФП и ревматическим пороком/механическим протезом клапана сердца или высоким риска тромбозболи-

ческих осложнений (ИИ или ТИА в ближайшие 3 месяца или сумме баллов по шкале CHADS2 5-6), следует рассмотреть возможность временного прекращения использования антагонистов витамина К с переходом на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза (применить “терапию моста”). После операции парентеральное введение антикоагулянтов можно возобновить, как только будет обеспечен стабильный гемостаз (оптимально в первые 12-24 ч после операции, но после крупных вмешательств и высоком риске кровотечений этот срок можно увеличить до 48-72 ч). При отсутствии кровотечения следует возобновить и прием антагониста витамина К в подобранной ранее дозе. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее, чем через 5 суток от

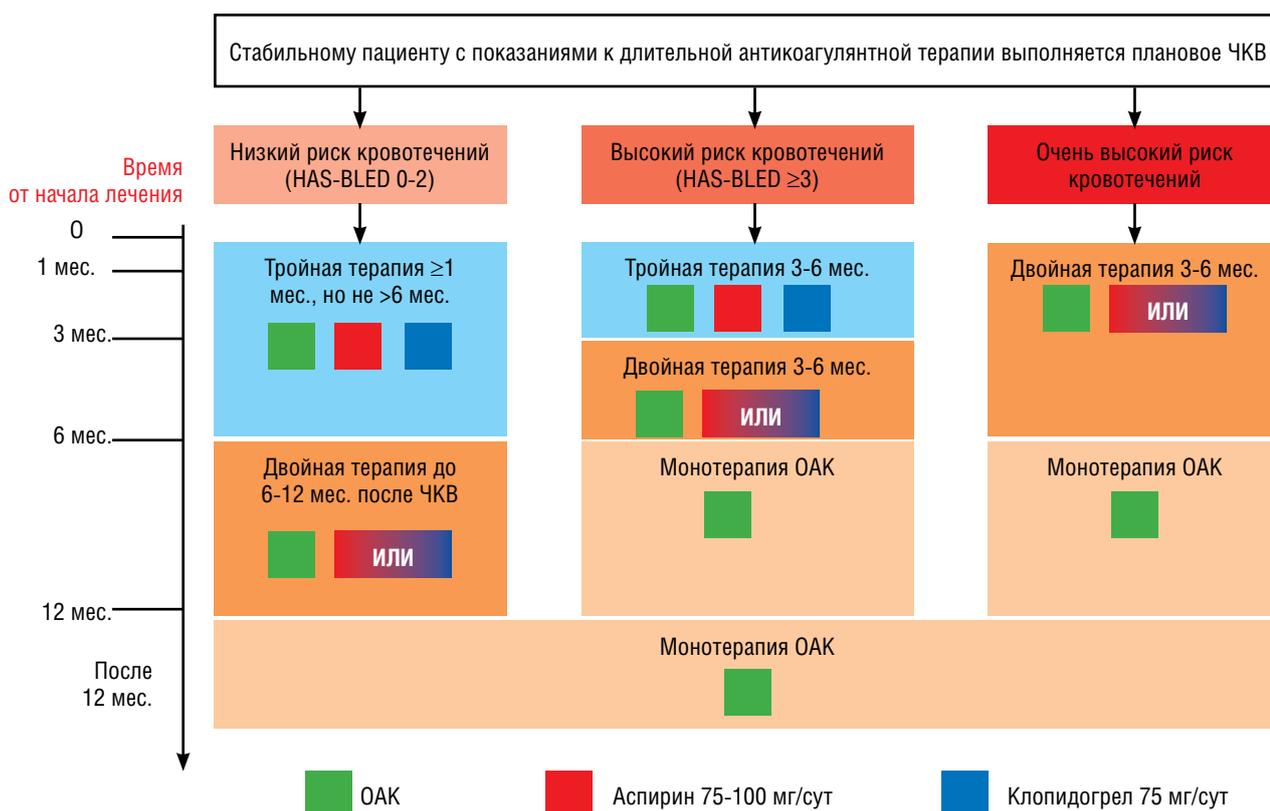


Рисунок 15. Алгоритм назначения антитромботической терапии после плановой ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС, получающих пероральные антикоагулянты [2, 155]

возобновления приема антагонистов витамина К, и не ранее, чем два последовательных дня МНО будет находиться хотя бы на нижней границе терапевтического диапазона [1-2].

С учетом быстрого начала и предсказуемого временного интервала прекращения действия, ППАКГ не требуют переходной терапии низкомолекулярными гепаринами [156]. Однако, с учетом риска периоперационных кровотечений, при хирургических вмешательствах, ППАКГ также должны быть отменены, при этом длительность отмены зависит от риска кровотечения во время хирургического вмешательства и от функционального состояния почек (см. алгоритм в таблице 23).

При наличии сомнений в прекращении антикоагулянтного эффекта ППАКГ, могут быть использованы некоторые лабораторные тесты (АЧТВ или тромбиновое время в разведении для дабигатрана, или протромбиновое время и тест анти-Ха активности с хромогенными субстратами для ривароксабана и апиксабана). Однако такая стратегия никогда не изучалась в клинических исследованиях и не может быть рекомендована для рутинного применения [156].

После операции прием новых пероральных антикоагулянтов можно возобновить сразу же после достижения эффективного гемостаза.

### 9.8. Кровотечения, возникшие на фоне приема пероральных антикоагулянтов

#### 9.8.1. Лечение кровотечений, возникших на фоне приема пероральных антикоагулянтов

Несмотря на длительный клинический опыт, кровотечения у больных, принимающих пероральные антикоагулянты, по-прежнему остаются основной опасностью терапии. Для больных, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, для оценки безопасности лечения наряду с фатальными и жизнеугрожающими, важен учет малых и клинически значимых небольших геморрагий. В крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD-AF было предложено деление кровотечений на большие, небольшие клинически значимые и малые [160].

Следует подчеркнуть, что частота больших кровотечений на фоне АКТ по данным последних лет не превышает 2-5% в год [161], при этом надо отметить, что частота кровотечений по данным клинических исследований, как правило, ниже таковых при использовании тех же антитромботических препаратов в реальной клинической практике. Однако априорно высокий риск кровотечений не должен быть единственным

основанием для отказа от антикоагулянтов у больных ФП высокого риска.

В случае возникновения кровотечений на терапии пероральными антикоагулянтами необходимо выявить источник кровотечения, уточнить давность его существования и оценить тяжесть кровотечения. Также необходимо уточнить время последнего приема антикоагулянта и оценить наличие других факторов, повышающих риск кровотечения (сопутствующая терапия, хроническая болезнь почек, злоупотребление алкоголем) и сопутствующую терапию. Из лабораторных показателей необходимо оценить гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, клиренс креатинина. У больных, принимающих АВК, необходимо определить МНО и АЧТВ. Коагуляционные тесты при лечении ППАКГ не дают полноценной информации, тем не менее, увеличенное значение АЧТВ в случае приема дабигатрана говорит о его присутствии в крови. Также при лечении дабигатраном определенную пользу может оказать разведённое тромбиновое время (тест Гемоклот), а при лечении ингибиторами Ха фактора – определение анти Ха фактор активности [156].

В основе лечения любого кровотечения лежит поиск и устранение его источника. В случае острого кровотечения речь может идти о хирургическом или эндоскопическом гемостазе, механической компрессии сосуда. В случае большого кровотечения часто требуется восстановить показатели гемодинамики путём возмещения объема жидкости, реже – применения инотропной поддержки. Гемотрансфузию не следует проводить без критической необходимости. Переливание компонентов крови не является методом коррекции показателей гемодинамики. Основанием для переливания эритроцитарной массы является снижение уровня гемоглобина менее 7 г/дл, гематокрита – менее 25%. В случае продолжающегося жизнеугрожающего кровотечения, несмотря на все выше перечисленные мероприятия, снижения уровня тромбоцитов менее 60 тыс./мкл, может быть перелита тромбоцитарная масса. В случае массивного кровотечения в дальнейшем показана длительная терапия препаратами железа. Введение эритропоэтина не оправдано с учетом повышения риска тромбозомболических осложнений.

Оптимальным способом нейтрализации действия АВК является парентеральное введение или пероральный прием витамина К1, которого в РФ нет. Доступный на отечественном фармацевтическом рынке Викасол является предшественником витамина К2, действие которого наступает очень медлен-

**Таблица 24. Определение типа кровотечений, предусмотренное регистром GARFIELD-AF [160]**

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из ниже перечисленного: <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижением гемоглобина на <math>\geq 2</math> г/дл или</li> <li>• потребностью в гемотрансфузии <math>\geq 2</math> доз крови</li> <li>• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)</li> <li>• фатальное</li> </ul>
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»

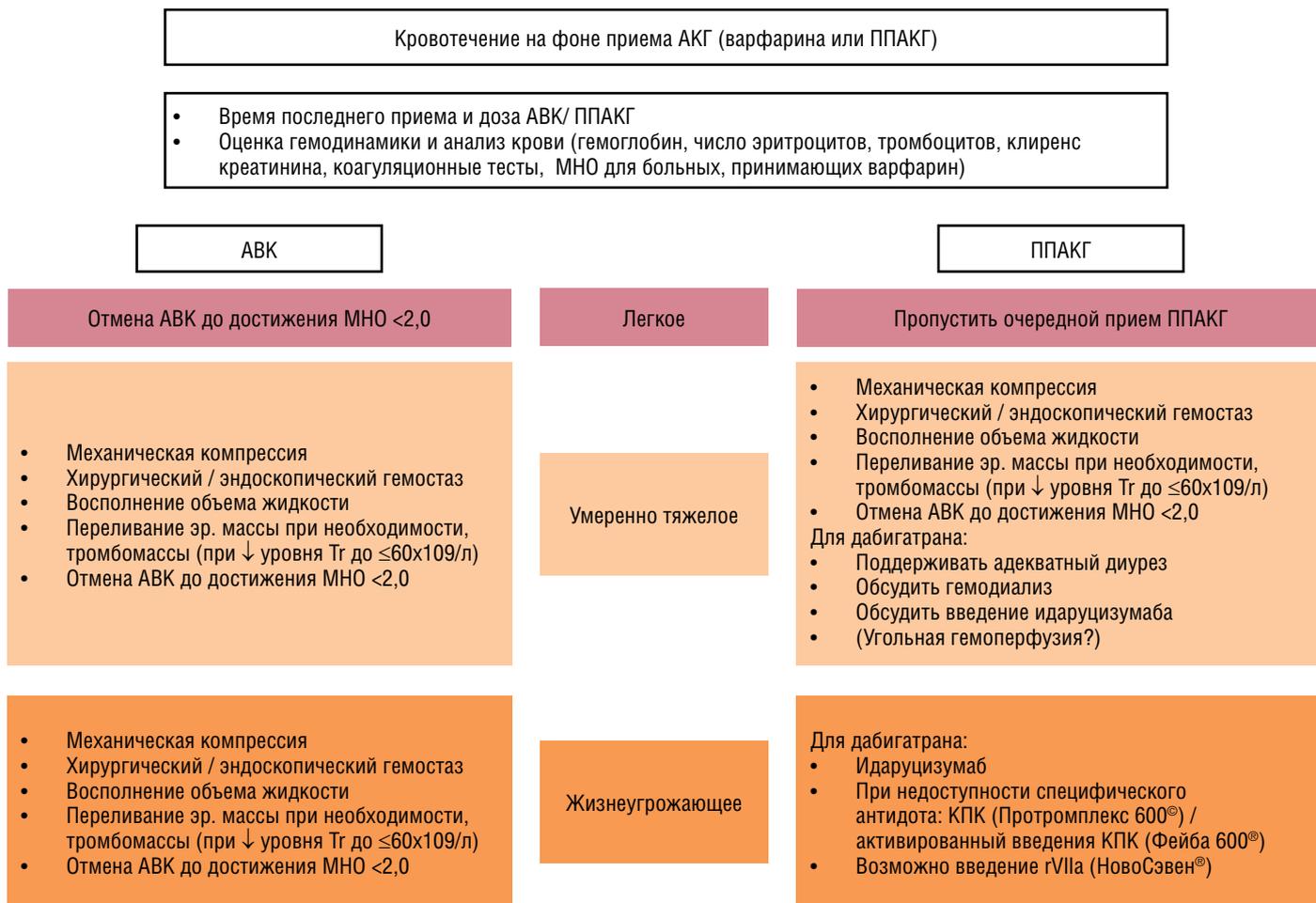
но, поэтому введение Викасола для лечения острого кровотечения на фоне АВК не эффективно. Пероральный прием имеющегося в РФ препарата фитоменадион делает больного резистентным к действию непрямых антикоагулянтов в течение 7-10 дней и поэтому не должен использоваться в данных клинических ситуациях.

Предпочтительным подходом является введение концентрата протромбинового комплекса (КПК), содержащего факторы свертывания, синтез которых блокируют АВК, а также протеины С и S. Концентрация факторов свертывания в КПК в 25 раз выше, чем в плазме. Для полной нейтрализации действия АВК ( $MNO \leq 1,2$ ) доза КПК составляет 25 МЕ/кг при исходном  $MNO 1,9-3,5$ , 35 МЕ/кг – при  $MNO 4,0-6,0$  и 50 МЕ/кг – при  $MNO$  более 6,0.

Показано, что прием 50 г активированного угля снижает всасывание дабигатрана (если он был принят не более 2 часов назад) и, возможно, ривароксабана и аписабана (если они были приняты не более 4-6 часов назад). Элиминацию дабигатрана можно в значительной степени увеличить путем проведения гемодиализа. Если антикоагулянт был принят недавно, или подозревается передозировка ППАКГ, может быть проведено промывание желудка.

Тяжелые кровотечения, в том числе требующие экстренно-хирургического вмешательства, требуют прекращения дей-

ствия антикоагулянтов. В настоящее время одобрены к применению два препарата – специфический антидот к дабигатрану идаруцизумаб и андексанет альфа, являющийся специфическим антагонистом ингибиторов Ха фактора. Идаруцизумаб зарегистрирован в РФ с конца 2018 г. Рекомендованный режим дозирования идаруцизумаба – два болюса или две последовательные инфузии по 2,5 г препарата. Также на этапе клинических испытаний находится еще один специфический антагонист ингибиторов Ха фактора – цирапарантаг. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат протромбинового комплекса, предпочтительно – активированный, в дозе 50 Ед/кг массы тела (суточная доза не должна превышать 200 Ед/кг массы тела). В качестве препарата второй линии может быть использован активированный рекомбинантный фактор VII в дозе 90 мкг/кг [162-164]. Вводить специфический антидот или КПК без каких-либо предварительных анализов оправдано только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (например, внутричерепными) или у тех больных, которым показано экстренное хирургическое вмешательство в связи с жизнеугрожающим состоянием (например, по поводу разрыва аневризмы аорты). Во всех прочих ситуациях следует оценить, присутствует ли антикоагулянт в крови в достаточном количестве, т.е. есть ли субстрат для введения препарата, прекращающего действие ППАКГ. Если такой препарат введен, проведение коагуло-



**Рисунок 16. Стратегия лечения больного ФП с активным кровотечением, возникшем на фоне приема пероральных антикоагулянтов**

АКГ – антикоагулянты, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты,  $MNO$  – международное нормализованное отношение, АВК – антагонисты витамина К,  $Tr$  – тромбоциты, КПК – концентрат протромбинового комплекса, СЗП – свежемороженая плазма

ческих тестов в динамике позволяют оценить эффективность прекращения действия антикоагулянта [165].

Малые кровотечения требуют лишь временной отмены антикоагулянтов (АВК до снижения МНО < 2,0, а ППАКГ на 1 день). Важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема АКТ даже в случае рецидивирования малых кровотечений.

### **9.8.2. Возобновление антитромботической терапии после кровотечения.**

В соответствии с консенсусом рабочей группы по тромбозам Европейского Общества Кардиологов от 2017 г., тактика проведения антитромботической терапии после состоявшегося кровотечения определяется соотношением риска ишемических и геморрагических осложнений [165].

К категории высокого риска рецидива кровотечений относят внутричерепное или жизнеугрожающие экстракраниальные кровотечения, возникшие без видимых провоцирующих факторов (например, травма, инвазивное вмешательство, артериальная гипертония, передозировка антитромботических препаратов), когда какие-либо методы лечения невозможны либо неэффективны или источник кровотечения найден, но неустраним. Пациенты с очень высоким риском тромбоза и одновременным очень высоким риском повторных кровотечений наиболее сложны и требуют индивидуального коллегиального принятия решения мультидисциплинарной командой. Тем не менее, если риск тромбоза выше риска повторного кровотечения, антитромботический препарат отменять не следует. К категории пациентов с высоким/ очень высоким риском ишемического инсульта относятся пациенты ФП с индексом CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4, больные с механическими протезами клапанов сердца или устройствами для вспомогательного кровообращения.

В случае сопоставимого риска тромбоза и кровотечения антитромботический препарат можно отменить лишь на короткий период времени до стабилизации состояния пациента. Если риск кровотечения выше вероятности ишемических осложнений, нужно отменить препарат до стабилизации состояния пациента, а в дальнейшем – обдумать снижение числа и/или дозы длительно принимаемых антитромботических препаратов. Ниже рассмотрены наиболее распространенные в клинической практике частные случаи в соответствии с рекомендациями экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества Кардиологов [165].

Антикоагулянтная терапия после внечерепного кровотечения.

- После перенесенного экстракраниального кровотечения в большинстве случаев АКТ может быть возобновлена через 1 неделю (к этому времени риск тромбоэмболических осложнений чаще всего уже превышает вероятность повторного кровотечения).
- Если для прекращения действия ППАКГ применялся антидот (например, идаруцизумаб), возобновить АКТ следует как можно раньше (предпочтительно, через 3-4 дня, если индивидуальный профиль риска это позволяет).
- При возобновлении ППАКГ следует оценить функцию почек во избежание избыточного накопления препарата и повышения риска кровотечения.
- Прием дабигатрана и ривароксабана ассоциируется с повышенным риском ЖКК. Если пациент перенес ЖКК на фоне приема этих препаратов, следует рассмотреть

переход на АВК или апиксабан.

- У пациентов с механическим протезом клапана сердца (особенно в митральной позиции) отмена АВК связана с очень высоким риском тромбоза клапана и СЭ, поэтому АКТ у таких пациентов в большинстве случаев отменять не следует.

### **Тройная антитромботическая терапия после экстракраниального кровотечения.**

- Если кровотечение происходит у пациента с неклапанной ФП, который после ЧКВ получает АКТ и два антиагреганта, следует отменить один из антиагрегантов (в первый месяц после ЧКВ не следует отменять клопидогрел). У больных, получающих варфарин, МНО следует поддерживать в диапазоне 2,0-2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65-70%. ППАКГ следует назначать в минимальных дозах, эффективных для профилактики инсульта (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, остальные препараты – в полной дозе, если нет дополнительных критериев для ее снижения согласно инструкции по применению).
- У пациентов с неклапанной ФП и низким риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 у мужчин или 2 у женщин), получавшим комбинированную терапию, включающую антикоагулянты, в течение 12 месяцев после ЧКВ/ОКС, после развития кровотечения может быть назначена двойная антиагрегантная терапия.

### **9.9. Антикоагулянтное сопровождение кардиоверсии**

Восстановление синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий может осложниться инсультом или системной тромбоэмболией [166]. Частота таких осложнений, составляет, в среднем, 5-7%, тогда как применение профилактической антикоагулянтной терапии может снизить этот риск до уровня менее 1%. Наибольший риск тромбоэмболических осложнений наблюдается в первые 72 часа после кардиоверсии (КВ), преобладающая часть неблагоприятных событий происходит в первые 10 суток [166-167]

Чаще всего тромбоэмболия происходит в момент восстановления синусового ритма за счет отрыва ранее возникших в левом предсердии и его ушке тромботических масс. Тромб отделяется от стенки предсердия по причине усиления сократительной способности миокарда на фоне синусового ритма по сравнению с фибрилляцией предсердий. Несколько реже тромбоз может развиваться в левом предсердии после восстановления синусового ритма за счет «оглушения» («stunning») миокарда предсердия, который некоторое время все еще плохо сокращается и выделяет паракринные факторы, повышающие тромбогенность эндокарда левого предсердия. Выраженность подобной транзиторной дисфункции миокарда зависит от длительности эпизода ФП.

Именно поэтому с практической точки зрения следует разделять эпизоды ФП по длительности – менее 48 часов и более 48 часов (или неизвестной длительности). Пароксизм ФП длительностью менее 48 часов ассоциируется с относительно низким риском тромбоэмболии, поэтому КВ в таком случае может быть выполнена без предварительной долгосрочной терапии антикоагулянтами.

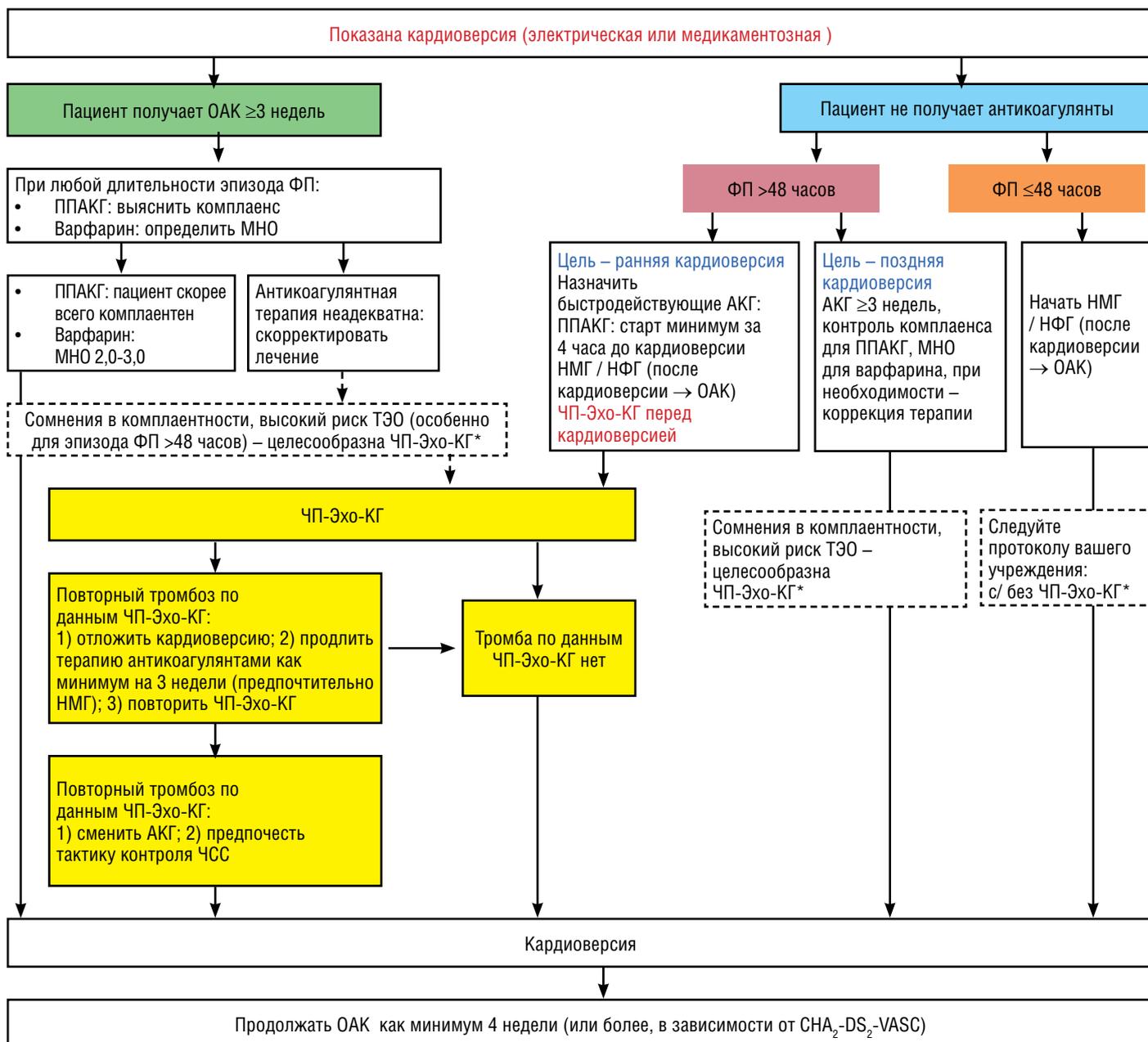
Новые данные показывают, что КВ значительно реже осложняется тромбоэмболическими событиями, если была выполнена в промежуток времени менее 12 часов от нача-

ла эпизода нарушения ритма. Так, в исследовании I.Nuotio и соавт [168] частота тромбозмболических осложнений при кардиоверсии, проведенной в первые 12 часов без антикоагулянтов, составила 0,3%, а в промежутках 12-24 часа и 24-48 часов – по 1,1% (p=0,004). Даже у пациентов низкого риска инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0-1) были зарегистрированы тромбозмболические осложнения – при кардиоверсии в первые 12 часов с частотой 0,2%, в интервале 12-24 часа – 0,4%, 24-48 часов – 0,9% (для различий между группами p=0,06). В ретроспективном анализе FinCV [166] частота развития инсульта во время кардиоверсии у пациентов с величиной индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≤1 и продолжительностью эпизода ФП менее

48 часов, не получивших антикоагулянты, составила 0,4% (10 случаев на 2772 пациентов); в то время как у получавших антикоагулянты инсультов не было. Исходя из представленных данных, любая КВ должна проводиться на фоне антикоагулянтной поддержки.

**Эпизод фибрилляции предсердий длительностью более 48 часов или неизвестной давности.**

Если эпизод фибрилляции предсердий длится более 48 часов или давность его возникновения не известна, то в этом случае существуют два подхода к профилактике тромбозмболических осложнений при кардиоверсии (рис. 17).



**Рисунок 17. Алгоритм антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с ФП (по [170] с изменениями)**

\* - согласно действующим рекомендациям Европейского Общества Кардиологов 2016 [2], выполнение ЧП-ЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбозмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧП-ЭхоКГ перед кардиоверсией.

ОАК – пероральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НФГ – нефракционированный гепарин, ТЭО – тромбозмболические осложнения, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты.

Первый – назначение антикоагулянтной терапии как минимум на 3 недели до КВ и на 4 недели после нее. На этот срок антикоагулянты назначаются независимо от риска инсульта и системной тромбоэмболии по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  и метода восстановления синусового ритма (электрического или медикаментозного). Используются пероральные антикоагулянты (ППАКГ или варфарин). Крайне важно убедиться, что в течение всего периода лечения обеспечивается оптимальный уровень антикоагуляции. У принимающих варфарин пациентов МНО должно находиться в целевом диапазоне 2,0-3,0. Получающие ППАКГ пациенты должны быть подробно опрошены о приверженности к лечению, их ответы следует фиксировать в медицинской документации. Если за 3 недели, предшествующие кардиоверсии, пациент пропустил хотя бы одну суточную дозу ППАКГ (для ривароксабана – 1 прием, для апиксабана и дабигатрана – 2 приема), он считается не приверженным к лечению, и 3 недели следует заново отсчитывать от того момента, когда он начал принимать препарат без пропуска суточной дозы. Если возникают сомнения в отношении приверженности к лечению, то перед кардиоверсией следует выполнить ЧП-ЭХОКГ, даже если формально предшествующая терапия ППАКГ была длительной ( $\geq 3$  недель) [2, 169].

Если пациент уже принимает какой-либо пероральный антикоагулянт, следует продолжить его прием и оценить адекватность антикоагуляции в предшествующие 3 недели. Если пациент принимал антикоагулянты в этот период времени, и степень антикоагуляции оптимальна, кардиоверсию можно проводить сразу. В ситуации, когда пациент не получал ранее антикоагулянты, либо прервал их прием, антикоагулянт должен быть назначен *de novo*. Варфарин назначается одновременно с парентеральным введением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в дозах, рекомендованных для лечения венозного тромбоза (например, эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день, НФГ – 450 Ед/кг массы тела в сутки на 2-3 введения подкожно). Совместный приём гепарина и варфарина продолжается не менее 5 суток до тех пор, пока МНО в двух последовательных измерениях не достигнет значений  $\geq 2$ . После этого гепарин отменяют, продолжают лечение варфарином. Поскольку ППАКГ начинают действовать в полном объеме через несколько часов после приема препарата, их назначают без гепарина [2].

По имеющимся на сегодня данным (субанализы исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGEAF-TIMI 48, а также исследования X-VerT, ENSUREAF, EMANATE) варфарин и ППАКГ сопоставимы по эффективности в отношении предотвращения системных эмболий во время кардиоверсии [171].

При этом ППАКГ имеют преимущество в виде большей предсказуемости действия, отсутствия потери времени на подбор дозы препарата. Даже в специализированных антикоагулянтных клиниках время до кардиоверсии у «наивных» в отношении антикоагулянтов пациентов, которым были назначены ППАКГ, на 20-30% ниже, чем у больных, получавших варфарин. В среднем, с учетом данных разных клиник, время, затраченное на подбор адекватной дозы варфарина до кардиоверсии, может затягиваться до 12 недель. Таким образом, выбор ППАКГ может сократить время ожидания процедуры, делает возможным четко планировать дату ее проведения, что, в свою очередь, снизит психоэмоциональную нагрузку на пациента.

Альтернативой относительно длительному предварительному лечению антикоагулянтами может служить выполнение ЧП-ЭХОКГ для исключения наличия тромбов в левом предсердии [172]. Кроме того, КВ под контролем ЧП-ЭХОКГ может применяться в тех случаях, когда состояние пациента требует быстрого восстановления синусового ритма или укорочения длительности антикоагулянтной терапии (в связи с отказом пациента или риском кровотечений), при сомнениях в приверженности пациента к лечению антикоагулянтами либо при высокой клинической вероятности наличия тромба в ЛП и его ушке [2].

При отсутствии тромбов в полости и ушке ЛП может быть выполнена КВ. Отсутствие тромбов до кардиоверсии не отменяет необходимости проведения антикоагулянтной терапии до, во время и после восстановления ритма, поскольку тромб может сформироваться вновь в условиях «оглушения» миокарда ЛП. Для обеспечения адекватной антикоагуляции во время кардиоверсии может быть назначен варфарин (минимум за 5 суток до планируемой кардиоверсии; процедура должна проводиться на фоне МНО в диапазоне 2,0-3,0), ППАКГ (хотя бы одна доза не менее чем за 4 часа до кардиоверсии), а также НФГ в виде внутривенной инфузии или НМГ в виде подкожных инъекций в дозах, применяемых для лечения венозного тромбоза [173].

Важно подчеркнуть, что сначала обеспечивается адекватная антикоагуляция, затем проводится ЧП-ЭХОКГ, при отсутствии тромбоза как можно быстрее выполняется КВ.

Если при ЧП-ЭХОКГ выявлен тромб (или феномен спонтанного эхо-контрастирования III-IV степени), КВ не проводится. Антикоагулянтная терапия продолжается еще не менее 3 недель. Если тромб в ЛП сформировался на фоне предшествующей антикоагулянтной терапии, следует оценить ее адекватность (время пребывания МНО в целевом диапазоне для варфарина, приверженность к лечению для ППАКГ). По результатам некоторых исследований, а также на основании опыта нашей клиники, оптимальных результатов в отношении растворения тромба удается достичь при использовании НМГ (эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в день подкожно). По истечении повторного периода лечения (не менее 10-14 дней при использовании эноксапарина) повторяют ЧП-ЭХОКГ [174].

Если тромб растворен, может быть выполнена КВ. Если тромб сохраняется, может быть проведена кардиоверсия нельзя. В этом случае можно выбрать тактику контроля частоты сердечных сокращений, особенно, если не достигнуты целевые показатели ЧСС. Следует обдумать смену антикоагулянта [96].

Вопрос о необходимости проведения ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией после адекватной трехнедельной антикоагуляции, остается открытым. Формально эта манипуляция не является необходимой. Однако есть данные, что при таком обследовании тромб ушка ЛП выявляется в 6% случаев [175]. Важно, что в указанном исследовании тромб в ушке ЛП выявлялся через 3 недели адекватной антикоагулянтной терапии только у пациентов со сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $< 40\%$ ), у всех этих пациентов индекс  $CHA_2DS_2-VASc$  был  $\geq 5$ . У этой категории пациентов частота тромбоза ушка ЛП, несмотря на лечение, составляла 17,9%. По нашему мнению, при наличии возможности выполнить ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией, в особенности плановой, это следует сделать, в первую очередь – у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Независимо от того, какую стратегию выберет лечащий врач (ранняя КВ после ЧП-ЭХОКГ или поздняя КВ после приема антикоагулянтов в течение 3 недель), как только выявляется эпизод ФП длительностью более 48 часов, пациенту следует как можно быстрее обеспечить адекватную антикоагуляцию с помощью ППАКГ или НМГ/НФГ с дальнейшим переходом на антагонисты витамина К.

У пациентов с пароксизмом ФП и нестабильной гемодинамикой или острой ишемией миокарда, вызванной пароксизмом, вне зависимости от его длительности начало антикоагулянтной терапии не должно задерживать проведения экстренной кардиоверсии. В этом случае по нашему мнению целесообразно внутривенно ввести парентеральные антикоагулянты (НФГ или НМГ), а в дальнейшем осуществить переход на пероральные антикоагулянты. Тем не менее, следует отметить, что специальных клинических исследований, посвященных поиску оптимальной стратегии антикоагуляции в этой ситуации, не проводилось.

После проведения кардиоверсии антикоагулянтную терапию продолжают в течение 4 недель. По истечении этого срока оценивают необходимость дальнейшей длительной антикоагулянтной терапии на основании стратификации риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. При высоком риске тромбоэмболий (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 у женщин) антикоагулянтную терапию продолжают неопределенно долго (пожизненно) даже в случае сохранения синусового ритма после кардиоверсии, при низком риске антикоагулянты можно отменить [2].

#### Эпизод ФП длительностью менее 48 часов

В случае продолжительности эпизода ФП менее 48 часов КВ может быть выполнена без предварительной длительной антикоагулянтной подготовки и ЧП-ЭХОКГ. [176].

Тем не менее, перед кардиоверсией **всем пациентам** (как высокого, так и низкого риска инсульта) должны быть назначены антикоагулянты. Если пациент не получал пероральных антикоагулянтов, то, как правило, в этой ситуации используется парентеральное введение гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) с последующим плановым переходом на пероральные антикоагулянты [2]. Данные о том, насколько безопасно было бы назначить пациенту одну дозу ППАКГ и выполнить кардиоверсию без ЧП-ЭХОКГ, на данный момент ограничены небольшой выборкой таких пациентов из исследования EMANATE (n=753) [177]. Европейскими экспертами такой подход пока не рекомендуется [2], тогда как рекомендации АНА/АСС 2019 г. по ведению пациентов с ФП допускают использование ППАКГ в такой клинической ситуации [96].

Если пациент уже получает пероральные АКГ, необходимо оценить адекватность антикоагуляции (оценить приверженность пациента к лечению ППАКГ, для варфарина – определить МНО), при необходимости скорректировать лечение и провести кардиоверсию.

Как мы уже писали выше, некоторый риск тромбоэмболических осложнений присутствует и в случае относительно малой продолжительности эпизода ФП. Поэтому у пациентов с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений, сниженной ФВ ЛЖ, при сомнениях в комплаентности, по-видимому, оправдано проведение ЧП-ЭХОКГ перед кардиоверсией даже

при длительности пароксизма ФП менее 48 часов.

Целесообразно разработать стандартный протокол проведения кардиоверсии в каждой конкретной клинике с учетом ее оснащенности, технических возможностей и опыта персонала, и придерживаться этого протокола в дальнейшем.

Данные о риске тромбоэмболических осложнений при трепетании предсердий ограничены. Однако есть сведения о формировании тромбов в ЛП на фоне этого нарушения ритма, а также о переходе трепетания предсердий в ФП, поэтому, по мнению большинства экспертов, при трепетании предсердий тактика назначения антикоагулянтной терапии аналогична таковой при ФП [2].

Алгоритм антикоагулянтной профилактики не зависит от способа восстановления синусового ритма – медикаментозного или электрического.

Пациентам с имплантированными устройствами для окклюзии ушка ЛП, изоляцией ушка ЛП хирургическими способами перед КВ предпочтительно выполнять ЧП-ЭХОКГ. Это связано с тем, что у перенесших эти процедуры пациентов может сохраняться соустье между полостью ЛП и его ушком. Наличие резидуального потока крови может значительно повышать риск тромбоэмболических осложнений (даже в большей степени, чем до процедуры изоляции УЛП), особенно если пациенты не получают антикоагулянтной терапии. Кроме того, при ЧП-ЭХОКГ нередко выявляется бессимптомный тромб на поверхности окклюдера, который также может быть причиной системных эмболий при кардиоверсии [178].

#### 9.10. Антикоагулянтная терапия до, во время и после процедуры радиочастотной и криоабляции по поводу фибрилляции предсердий

Если пациент, которому планируется абляция, не получает пероральные антикоагулянты, их следует назначить минимум за 3 недели до планируемого вмешательства (особенно пациентам с высоким риском ТЭО, персистирующей формой ФП) [88]. Перед абляцией необходимо выполнить ЧП-ЭХОКГ: тромбоз ушка или полости ЛП, высокая степень спонтанного ЭХО-контрастирования является противопоказанием к абляции.

Абляция по поводу ФП ассоциируется, с одной стороны, с высоким риском тромбоэмболических осложнений, с другой – с высоким риском кровотечений (особенно, если пункция межпредсердной перегородки осуществляется без дополнительной визуализации) [88]. Такой профиль риска предполагает проведение вмешательства без отмены пероральных антикоагулянтов. Если абляция проводится на фоне терапии варфарином, МНО в день вмешательства должно составлять 2,0-2,5. Результаты исследований VENTURE-AF [179], RE-CIRCUIT [180], AXAFA-AFNET 5 [181] и ELIMINATE-AF [182] указывают на то, что абляция может быть также выполнена на фоне лечения ППАКГ. Последний прием препарата должен произойти не менее чем за 12 часов до вмешательства.

Непосредственно во время абляции следует вводить НФГ с достижением активированного времени свертывания (АВС) 300-350 сек [183]. Следует помнить, что на фоне терапии ППАКГ для достижения целевых значений АВС доза гепарина и время от момента его введения могут быть больше (что обусловлено прямым взаимодействием между ППАКГ и тестом для определения АВС). По окончании процедуры целесообразно ввести протамина сульфат. Возобновить терапию ППАКГ

можно через 3-5 часов после удаления интродьюсера при условии адекватного гемостаза и отсутствия признаков гемоперикарда [155]. Следует отметить, что проведение аблации без отмены пероральных антикоагулянтов – оптимальная тактика, минимизирующая риск тромбозов и кровотечений (в том числе, по сравнению с тактикой «терапии моста») [184].

После аблации пероральные антикоагулянты следует принимать минимум в течение 2 месяцев. В дальнейшем необходимость в приеме антикоагулянтов определяется стандартным алгоритмом для пациентов с ФП исходя из значений индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc независимо от успешности аблации, т.е. проведение аблации у пациента с высоким риском тромбозов

лических осложнений не отменяет необходимости принимать антикоагулянты [180]. Это обусловлено тем, что эффективность аблаций в среднем не превышает 70%, зачастую ФП приобретает бессимптомное течение, что не исключает вероятности развития инсульта или системной тромбоэмболии. Если пациент настаивает на отмене антикоагулянтов вследствие отсутствия симптомной ФП, следует провести многосуточное мониторирование ЭКГ для исключения рецидива ФП.

Основные положения по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий изложены в таблице 25.

**Таблица 25. Основные рекомендации по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Рекомендация	Класс	Уровень	источник
<b>Общие положения</b>			
Для оценки риска инсульта у больных при неклапанной фибрилляции предсердий рекомендовано использовать шкалу CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	I	A	1,2
Выбор антитромботической терапии должен быть основан на соотношении абсолютных рисков инсульта/ тромбоэмболии и кровотечений, а также на оценке совокупного клинического преимущества для данного пациента	I	A	1,2
Перед назначением антитромботической терапии целесообразна оценка риска кровотечения у всех пациентов с целью выявления модифицируемых факторов риска геморрагических осложнений	IIA	B	1,2,138
Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	I	A	1,2
Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥3	I	A	1,2
Назначение пероральных АКГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений можно рекомендовать мужчинам с CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента	IIa	B	1,2
Назначение пероральных АКГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений можно рекомендовать женщинам с CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациентки	IIa	B	1,2
В случае назначения АВК рекомендовано достижение максимального времени нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0-3,0), которое следует регулярно оценивать.	I	A	1,2
Пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени либо с механическим искусственным клапаном рекомендованы только АВК (МНО ≥2,0-3,0)	I	B	1,2
Если антикоагулянтная терапия назначается впервые, прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) имеют преимущество перед варфарином (при отсутствии противопоказаний к их назначению)	I	A	1,2,134-136
Если на фоне терапии варфарином МНО часто находится за пределами целевого диапазона (<65%), необходимо рассмотреть назначение ППАКГ (если нет противопоказаний). Также переход с АВК на ППАКГ возможен в соответствии с пожеланиями пациента	IIb	A	1,2,134-136
Рутинное сочетание АКГ с антитромбоцитарными препаратами повышает риск кровотечений, поэтому не рекомендовано пациентам в отсутствии дополнительных показаний	III	B	1,2
Не рекомендовано назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии у мужчин и женщин с ФП при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений	III	B	1,2
Монотерапия антитромбоцитарными препаратами не рекомендована для профилактики инсульта у больных ФП	III	A	1,2
ППАКГ не рекомендованы пациентам с механическими клапанами сердца	III	B	1,2
ППАКГ не рекомендованы пациентам с умеренным и тяжёлым митральным стенозом	III	C	1,2

<b>Профилактика тромбозмболических осложнений при кардиоверсии</b>			
В случае планирования кардиоверсии всем пациентам, которые не получают антикоагулянты длительно, необходимо как можно быстрее начать терапию НМГ, НФГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза) или ППАКГ	IIa	B	1,2
Если длительность эпизода ФП составляет 48 часов и более, либо если продолжительность эпизода нарушения ритма неизвестна, длительность антикоагулянтной терапии перед кардиоверсией должна составлять не менее 3 недель. С этой целью следует использовать пероральные антикоагулянты – варфарин (МНО 2,0-3,0), апиксабан, дабигатран или ривароксабан. Начало терапии варфарином должно сочетаться с лечением НФГ или НМГ до достижения МНО целевого диапазона (не менее 5 суток). Антикоагулянтная терапия показана независимо от значения индекса CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc и метода восстановления синусового ритма (медикаментозного или электрического)	I	B	1,2
Если планируется ранняя кардиоверсия пациенту с эпизодом ФП менее 48 часов, который не получает антикоагулянтную терапию, необходимо как можно быстрее начать введение НФГ или НМГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза)	I	C	1,2
Если у пациента, который не получает антикоагулянтную терапию, есть показания к экстренной кардиоверсии в связи с гемодинамической нестабильностью или острой ишемией миокарда, следует как можно быстрее начать введение НФГ или НМГ (в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза)	I	C	1,2
После проведения любой кардиоверсии длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 4 недель. Если исходно назначались НФГ или НМГ, целесообразно перевести пациента пероральные антикоагулянты.	I	B	1,2
По истечении 4 недель после кардиоверсии следует принять решение о необходимости постоянной антикоагулянтной терапии, основываясь на риске инсульта (индекс CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc). У больных с факторами риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно, даже в случае стойкого сохранения синусового ритма после кардиоверсии	I	B	1,2
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий схема антикоагуляции аналогична таковой у пациентов с ФП	I	C	1,2
Альтернативой длительной антикоагуляции перед кардиоверсией служит исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции	I	B	1,2
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб в левом предсердии, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует продлить антикоагулянтную терапию как минимум на 3 недели	I	C	1,2
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии тромб не выявляется, следует провести кардиоверсию и продолжить антикоагулянтную терапию еще как минимум 4 недели	I	C	1,2,174
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует рассмотреть вопрос об альтернативной тактике лечения (контроле частоты сердечных сокращений)	I	C	1,2,174
Ранняя кардиоверсия у пациента с эпизодом ФП менее 48 часов может быть выполнена без проведения ЧП-ЭХОКГ	IIa	B	1,2
Прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не могут быть использованы для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с механическим протезом клапана сердца (уровень доказательности В) или митральным стенозом умеренно тяжелой или тяжелой степени (уровень доказательности С)	III	B/C	1,2,169, 171
<b>Окклюзия и изоляция ушка левого предсердия</b>			
После выполнения хирургической изоляции или окклюзии ушка ЛП пациенту с ФП и высоким риском инсульта следует продолжать прием антикоагулянтов	I	B	1,2
Окклюзия УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих противопоказания к длительной антикоагулянтной терапии (например, больные с анамнезом жизнеугрожающих кровотечений, причину которых невозможно устранить)	IIb	B	1,2
Хирургическая окклюзия или изоляция УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов с ФП, которым планируется кардиохирургическое вмешательство	IIb	B	1,2,143
Хирургическая окклюзия или изоляция УЛП может рассматриваться как метод профилактики инсульта у пациентов, которым планируется торакоскопическая операция по поводу ФП	IIb	B	1,2,143

<b>Вторичная профилактика инсульта у больных ФП</b>			
Пациентам с ФП не рекомендуется назначение НФГ или НМГ сразу после ишемического инсульта	III	A	1,2
У больных ФП, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне антикоагулянтной терапии, должна быть оценена и оптимизирована приверженность терапии	IIa	C	1,2
У получающих антикоагулянты пациентов, перенесших умеренно тяжелый или тяжелый инсульт, следует прервать лечение АКГ на 3-12 дней (в зависимости от результатов оценки риска кровотечения и повторного инсульта мультидисциплинарной командой специалистов)	IIa	C	1,2
Больным ФП, перенесшим ишемический инсульт, следует рассмотреть вопрос о назначении аспирина в качестве препарата для вторичной профилактики до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами	IIa	B	1,2
Не рекомендуется проведение системного тромболитика с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, если МНО превышает 1,7 (или АЧТВ находится за пределами референсных значений у пациентов, получающих дабигатран)	III	C	1,2
ППАКГ являются более предпочтительными препаратами, чем АВК или аспирин, у пациентов с ФП, ранее перенесших инсульт	I	B	1,2
Назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами больным ФП после ишемического инсульта или ТИА не рекомендовано	III	B	1,2
После внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП пероральные антикоагулянты могут быть возобновлены через 4-8 недель при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска	IIb	B	1,2
<b>Минимизация риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Ведение пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии</b>			
Контроль уровня артериального давления у больных с артериальной гипертонией позволяет снизить риск кровотечений	IIa	B	1,2
В случае назначения дабигатрана пациентам старше 75 лет с целью снижения риска кровотечений может быть рассмотрена меньшая доза препарата (110 мг x 2 раза в день)	IIb	B	1,2
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения необходимо отдавать предпочтение АВК или другим ППАКГ по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки или эдоксабаном 60 мг 1 раз в сутки	IIb	B	1,2,156
Необходимо обсуждать отказ от употребления алкоголя с больными, получающими терапию пероральными антикоагулянтами. В случае необходимости следует предложить лечение	IIa	C	1,2
«Терапия моста» с использованием НФГ или НМГ должна быть назначена пациентам с ФП и механическим клапаном сердца на время проведения инвазивного вмешательства, требующего отмены варфарина	I	C	96
Решение о целесообразности «терапии моста» у пациентов с ФП без механических клапанов сердца должно основываться на соотношении риска тромбоэмболии и кровотечения, а также на длительности периода отмены варфарина	I	B	1,2,96
Рутинное определение генетически обусловленной чувствительности к варфарину не рекомендовано	III	B	1,2
Идаруцизумаб следует ввести пациенту, принимающему дабигатран, в случае жизнеугрожающего кровотечения или потребности в экстренном хирургическом вмешательстве	I	B	96,156
Возобновление антикоагулянтов после эпизода кровотечения представляется целесообразным у большинства пациентов. Подобное решение, основанное на сопоставлении риска и тяжести повторного кровотечения и тромбоэмболий, должно приниматься мультидисциплинарной командой. Консилиуму следует оценить все возможности антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, определить тактику максимальной коррекции факторов риска кровотечений и инсульта	IIa	B	1,2,96,156
Пациентам с ФП, имеющим симптомы острого серьезного тяжелого кровотечения, рекомендовано прервать терапию пероральными АКГ до устранения причины кровотечения	I	C	1,2
<b>Рекомендации по комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами</b>			
После планового чрескожного коронарного вмешательства у больного с ФП и высоким риском инсульта следует рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с аспирином и клопидогрелем), по крайней мере, на 1 месяц независимо от типа стента	IIa	B	1,2,185

У пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым проводится ЧКВ со стентированием вследствие ОКС (а также в иных клинических ситуациях, повышающих риск тромботических коронарных осложнений) следует рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с аспирином и клопидогрелем) на срок 1-6 месяцев	Ila	C	1,2,185
Двойная терапия пероральными антикоагулянтами в сочетании с клопидогрелем 75 мг в сутки может быть рассмотрена как альтернатива начальной тройной антитромботической терапии в случае, когда риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических осложнений	Ila	A	156,185
Все пациенты, которым выполняется ЧКВ со стентированием, перипроцедурально должны получать аспирин и клопидогрел	I	C	185
У пациентов с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии варфарину следует предпочесть ППАКГ	Ila	A	185
Если пациент получает АВК в комбинации с аспирином и клопидогрелем, МНО следует поддерживать в нижней части терапевтического диапазона, стремиться достичь ВТД>65%	Ila	B	1,2,156, 185
Через 12 месяцев от события, послужившего основанием для назначения комбинированной антитромботической терапии, следует рассмотреть переход на монотерапию АКГ	Ila	B	1,2,185
ППАКГ в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем следует назначать в минимальных дозах, одобренных для профилактики инсульта	Ila	C	185
Ривароксабан в комбинации с аспирином или клопидогрелем может быть назначен в дозе 15 мг/сутки	Ilb	B	185
Дабигатран в комбинации с аспирином или клопидогрелем может быть назначен в дозе 110 мг 2 раза в сутки	Ilb	B	185
Тикагрелор и прасугрел не рекомендуется использовать как часть тройной антитромботической терапии в комбинации с аспирином и АКГ	III	C	156,185

Список сокращений: АВК – антагонисты витамина К, АКГ – антикоагулянты, ВТД – время в терапевтическом диапазоне, МНО – международное нормализованное отношение, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ОКС – острый коронарный синдром, ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты, УЛП – ушко левого предсердия ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧП-ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ревившвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017. 211 с.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenka B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28. Review. No abstract available. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2305-7.
4. Stewart S, Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
5. 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; 285: 2370–2375.
6. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
7. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–434.
8. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
9. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: p2969–2977c.
10. Щербаклова Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзомов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваск. Тер. и проф.* 2013; 12(6): 24-28. [Shcherbakova N.V., Meshkov A.N., Boytsov S.A. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. *Cardiovasc. Ther. Prof.* 2013; 12(6): 24-28 (in Russ.).] DOI: нет.
11. Мясников Р.П., Щербаклова Н.В., Куликова О.В., Мешков А.Н., Харлап М.С., Киселева А.В., Жарикова А.А., Дадали Е.Л., Семенова Н.А., Корецкий С.Н., Благова О.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал* 2017; 10 (150): 9–16. [Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kharlap M.S., Kiseleva A.V., Zharikova A.A., Dadali E.L., Semenova N.A., Koretsky S.N., Blagova O.V., Merшина E.A., Sinitsyn V.E., Drapkina O.M., Boytsov S.A. DES gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russ J Cardiol* 2017, 10 (150): 9–16 (in Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-9-16>
12. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая ме-*

- дицина. 2013; 91(2): 41–44. [Akramova E.G. Characteristic of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine*. 2013; 91(2): 41–44. (in Russ.)] DOI: нет.
13. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль структурно-функциональных изменений предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014;86 (1):71–77. [Aparina OP, Chikhireva LN, Mironova NA, Mironova ES, Bakalov SA. Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation *Ter Arkh*. 2014;86 (1):71–77. (In Russ.)] DOI: нет.
  14. Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 295–302. [Akramova E.G. Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 295–302 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2019-295.
  15. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца // *Терапевтический архив*. 2012; 4: 74–78. [Rodionova E.S., Mironova N.A., Rogova M.M., Rogova M.M., Zykov K.A., Golitsyn S.P. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Terapevticheskivarkhiv*. 2012; 4: 74–78 (in Russ.)]. УДК: 616.12-008.318-092:612.017.1. DOI: нет.
  16. Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016; 56 (12): 82–91. [Kostyukevich M.V., Zykov K.A., Mironova N.A., Agapova O.Y., Shevelev A.Y., Efremov E.E., Vlasik T.N., Golitsyn S.P. Role of Autoantibodies Against  $\beta_1$ -Adrenergic Receptor in Cardiovascular Disease. *Kardiologiya*. 2016; 56 (12): 82–91 (In Russ.)] DOI: 10.18565/cardio.2016.12.82-91
  17. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010
  18. Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Новиков П.С., Новиков И.А., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Голицын С.П. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019;59(8):39–46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644> [Mironova E.S., Mironov N.Y., Mironova N.A., Novikov P.S., Novikov I.A., Layovich L.Y., Maykov E.B., Golitsyn S.P. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). *Kardiologiya*. 2019;59(8):39–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644>
  19. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429
  20. Сулимов В.А., Голицын В.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва, 2013.
  21. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С. и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (6): 11–18]. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000295 [Mironov N.Yu., Laiovich L.Yu., Mironova E.S., et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 11–18. (In Russ.)] DOI:10.26442/00403660.2019.06.000295.
  22. Уцумуева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;(4):20–31. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-20-31> [Utsumueva M.D., Mironova N.A., Kashstanova S.Y., Stukalova O.V. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Medical Visualization*. 2018;(4):20–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-20-31>
  23. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Piori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
  24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.
  25. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015;17:1777–1786.
  26. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127: 634–640.
  27. Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S.G., Klein G.J. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* 1982; 65: 348–354.
  28. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
  29. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
  30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
  31. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
  32. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–1394.
  33. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carubicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112:307–313.
  34. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al. Longterm results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010; 12: 173–180.
  35. Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жилов И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский Совет*. 2016;(10):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-93-97> [Osmolovskaya Y.F., Romanova N.V., Zhilov I.V., Tereschenko S.N. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Medical Council*. 2016;(10):93–97. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-93-97>
  36. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
  37. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
  38. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
  39. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, RichMW,

- Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713–719.
40. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–983.
  41. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:296–304.
  42. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
  43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
  44. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
  45. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
  46. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626–630.
  47. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2041–2044.
  48. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1962–9. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.022. Epub 2012 Jul 15.
  49. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–340.
  50. Stewart S1, Ball J2, Horowitz JD3, Marwick TH4, Mahadevan G3, Wong C5, Abhayaratna WP6, Chan YK7, Esterman A8, Thompson DR2, Scuffham PA9, Carrington MJ7. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Feb 28;385(9970):775–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61992-9. Epub 2014 Nov 17.
  51. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
  52. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:1205–1214.
  53. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clin Proc*. 2018 Oct;93(10):1503–1519. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018.
  54. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PH, Tereshchenko L, Turakhia MP, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017 May;22(3). doi: 10.1111/anec.12447.
  55. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015;17:32–37.
  56. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwowska-Prokopczuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P, HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedaron in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *CircArrhythmElectrophysiol* 2015;8:1048–1056.
  57. Balik M, Matousek V, Maly M, Brozek T. Management of arrhythmia in sepsis and septic shock. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(5):419–429. doi: 10.5603/AIT.a2017.0061. Epub 2017 Nov 18.
  58. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *CircArrhythmElectrophysiol* 2009; 2: 218–224.
  59. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009;11:1448–1455.
  60. Mazzaferri EL, Reynolds JC, Young RL, Thomas CN, Parisi AF. Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med*. 1976 Jan;136(1):50–6.
  61. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularingis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014; 65: 294–297.
  62. Koskinas KC, Fragakis N, Katrissis D, Skeberis V, Vassiliou V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:973–979.
  63. Nieuwlaat R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract]. *Eur Heart J* 2011; 32: 618.
  64. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*. 2013 Mar;20(3):222–30. doi: 10.1111/acem.12091.
  65. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):225–30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.020. Epub 2012 Oct 27.
  66. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC; RACE II Investigators. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm*. 2014 Sep;11(9):1543–50. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.007. Epub 2014 Jun 9.
  67. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363–73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337. Epub 2010 Mar 15.
  68. Sellers TD, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation*. 1977; 56:260–7.
  69. Sheinman BD, Evans T. Acceleration of ventricular rate by fibrillation associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285:999–1000.
  70. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, et al.. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *AmHeartJ*. 1996; 131:1214–6.
  71. Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Шлеков Н.Б., Юричева Ю.А., Мареев Ю.В., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Электрофизиологические эффекты и противояритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (10): 16–21. [Mironov N.Yu., Golitsyn S.P., Sokolov S.F., Maikov E.B., Shlekov N.B., Yuricheva Yu.A., Mareev Yu.V., Rozenshtaukh L.V., Chazov E.I. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmogenic Drug Niferidil Administered in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. Experimental and clinical pharmacology. 2012; 75 (10): 16–21. (in Russ.)]. Doi нет
  72. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Боло-

- това М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012; 70: 32-43. [Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Mironov N.Yu., Rivin A.E., Berman M.V., Shubik Yu.V., Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Bolotova M.N., Rozenshtraukh L.V., Chazov E.I. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2012; 70: 32-43. (in Russ.)] Doi нет
73. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14(5): 664-669. [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2018; 14(5): 664-669. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
74. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективно-рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14(6): 826-830. [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2018; 14(6): 826-830 (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830
75. Mironov N, Vlodzyanovsky V, Yuricheva Yu, Sokolov S, Golitsyn S, Rosenstraukh L, Chazov E. Safety and effectiveness of pharmacological conversion and direct current cardioversion in persistent atrial fibrillation: results of randomized trial. *J Am Coll Cardiol* Volume 73, Issue 9 Supplement 1, March 2019 DOI: 10.1016/S0735-1097(19)30906-4
76. Conde D, Costabel JP, Aragon M, Lambardi F, Klein A, Corrales Barbosa A, Trivi M, Giniger A. Propafenone versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2013 Dec;31(6):377-80. doi: 10.1111/1755-5922.12036.
77. Hernandez-Madrid A, Svendsen JH, Lip GY, Van Gelder IC, Dobreanu D, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Jun;15(6):915-8. doi: 10.1093/eurpace/eut143.
78. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-128.
79. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, Yao RJR, Bennett M, Fordyce CB, Hawkins N, Krahn A, Jue J, Ramanathan K, Tsang T, Gin K, Deyell MW. Clinical effectiveness of a systematic «pill-in-the-pocket» approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018 Jan;15(1):9-16. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
80. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 15;41(2):255-62.
81. Schneider MP, Hua TA, Bham M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2299-307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
82. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2008 Jan-Feb;15(1):36-43. doi: 10.1097/MJT.0b013e31804beb59.
83. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2014 May;35(18):1205-14. doi: 10.1093/eurheartj/eh507. Epub 2013 Dec 17.
84. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin GS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J.* 2003 Dec;24(23):2090-8.
85. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
86. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466-1478.
87. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
88. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012. Epub 2017 May 12.
89. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340.
90. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349-361.
91. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640.
92. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640.
93. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bensch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
94. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2016 Apr 26;133(17):1637-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Epub 2016 Mar 30.
95. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 17;70(16):1949-1961. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041. Epub 2017 Aug 27.
96. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 21. pii:

- S0735-1097(19)30209-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. [Epub ahead of print]
97. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, Poole JE, Mascette A, Rosenberg Y, Jeffries N, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018 May;199:192-199. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.015. Epub 2018 Mar 7.
  98. Bilchick KC, Mealor A, Gonzalez J, et al. Effectiveness of Integrating Delayed Computed Tomography Angiography Imaging for Left Atrial Appendage Thrombus Exclusion into the Care of Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016 January; 13(1): 12–19.
  99. Teunissen C, Habets J, Velthuis BK, Cramer MJ, Loh P. Double-contrast, single-phase computed tomography angiography for ruling out left atrial appendage thrombus prior to atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(1): 121-128.
  100. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardio-version for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647 – 649.
  101. Kuck KH1, Brugada J1, Fürnkranz A1, Metzner A1, Ouyang F1, Chun KR1, Elvan A1, Arentz T1, Bestehorn K1, Pockock SJ1, Albenque JP1, Tondo C1; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4.
  102. Verma AT, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812-22. doi: 10.1056/NEJMoa1408288.
  103. Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, Mandapati R, Ellenbogen KA, Shivkumar K. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016 Mar;13(3):636-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.031. Epub 2015 Oct 21.
  104. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Galkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:333–340.
  105. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35: 1466–1478.
  106. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668–678.
  107. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760–773.
  108. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013;36:122–133.
  109. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008;23:32–37.
  110. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane B. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007;56:237–240.
  111. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortorello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803–1811.
  112. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16: 1408–1414.
  113. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101: 1446–1455.
  114. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;90:59–63.
  115. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014;103:543–552.
  116. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles* 2012;7:171–181.
  117. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:956–962.
  118. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12:110–115.
  119. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014;9:e100509.
  120. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
  121. N M Al-Saady, O A Obel, A J Caam “Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism” *Heart* 1999; 82:547-554.
  122. Leung DY, Davidson PM, Cranney GB, Walsh WF “Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram” *Am J Cardiol* 1997 Mar 1;79 (5):626-9.
  123. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP “Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo” *JACC* 1994;23:961-9
  124. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Dec; 12(12):1080-7
  125. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M et al “Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy” *Thromb Haemost* 1996 Feb;75(2):219-23
  126. Neyer J., et al. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation* 2007; 115:69–171.
  127. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Руководство по артериальной гипертензии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е.- М.: Меди Медика, 2005. – 784 с
  128. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии / Под редакцией Суслиной З.А. – М.: Атмосфера, 2005. – 368 с
  129. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. “Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation” *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
  130. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):806-817. DOI:10.1056/nejmoa1007432
  131. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. “Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial” *Lancet* 2006;367:1903–1912.
  132. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al ACTIVE W Investigators “Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range” *Circulation* 2008;118:2029–2037.
  133. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. “Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score” *Chest* 2013;144:1555–1563
  134. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al “Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial” *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
  135. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al ROCKET AF Investigators. “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation” *N Engl J*

- Med 2011;365:883–891.33.319
136. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
137. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. "Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study" *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
138. Lip G, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-3179. DOI:10.1093/eurheartj/ehu298
139. Blackshear, J.L. & Odell, J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61, 755–759
140. Chatterjee, S., Alexander, J. C., Pearson, P. J. & Feldman, T. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92, 2283–2292
141. Salzberg, S.P. et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139, 1269–1274
142. Blackshear, J.L. et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42, 1249–1252
143. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74
144. Melduni RM, Schaff HV, Lee H-C, et al. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score-matched analysis of 10 633 patients. *Circulation*. 2017;135:366-78
145. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke Prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2015;65:2614-23
146. Tzikas A, Holmes DR Jr, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2016;19(1):4–15. doi:10.1093/europace/euw141
147. Wang, Y. A. N. et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21, 973–982
148. Holmes D, Reddy V, Turi Z, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42
149. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1170–9
150. Reddy VY, M bius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am CollCardiol*. 2013;61:2551-6
151. Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am CollCardiol*. 2017;69:253-61
152. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *ClinCardiol*. 2017 Oct;40(10):932-939. doi: 10.1002/clc.22750. Epub 2017 Jul 10.
153. Sørensen R, Hansen M, Abildstrom S et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet*. 2009;374(9706):1967-1974. DOI:10.1016/s0140-6736(09)61751-7
154. Hansen M, Sørensen R, Clausen M et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16). DOI:10.1001/archinternmed.2010.271
155. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
156. Steffel J, Verhamme P, Potpara T et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
157. Gibson C, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423-2434. DOI:10.1056/nejmoa1611594
158. Cannon C, Bhatt D, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513-1524. DOI:10.1056/nejmoa1708454
159. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17.
160. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al «International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)» *AHJ* 2012; 163(1):13-19
161. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am CollCardiol*. 2014 Aug 12;64(6):576-84. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.028.
162. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 431–41.
163. Vosko M.R., Bocksrucker C., Drwila R., et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2017;
164. Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity *N Engl J Med* 2015; 373:2413-2424 DOI: 10.1056/NEJMoa151099143: 306–317.
165. Sigrun Halvorsen, Robert F. Storey, Bianca Rocca, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 19, 14 May 2017, Pages 1455–1462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454>
166. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am CollCardiol* 2013;62: 1187–1192
167. Berger M1, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol*. 1998 Dec 15;82(12):1545-7, A8.
168. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T et al Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):647-9. doi: 10.1001/jama.2014.3824.
169. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31
170. A Goette, H Heidbuchel. Practical Implementation of Anticoagulation Strategy for Patients Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2017;6(2):50–4. DOI: 10.15420/aer.2017.3:2
171. Renda G, Zimarino M, Ricci F1, et al Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants After Cardioversion for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2016 Oct;129(10):1117-1123.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.007. Epub 2016 Jun 2.
172. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U et al Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med*. 2001 Jun 15;110(9):694-702.
173. Wu LA, Chandrasekaran K, Friedman PA, et al Safety of

- expedited anticoagulation in patients undergoing transesophageal echocardiographic-guided cardioversion. *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):142-6.
174. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J.* 2000 Jul;140(1):150-6.
  175. Barysienė J, Žebrauskaitė A, Petrikonytė D, et al. Findings of transoesophageal echocardiogram in appropriately anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation prior to planned cardioversion. *BMC CardiovascDisord.* 2017 Feb 23;17(1):67. doi: 10.1186/s12872-017-0503-8
  176. Weigner MJ, Caulfield TA, Dianas PG, et al Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med.* 1997 Apr 15;126(8):615-20
  177. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL5 et al Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial *Eur Heart J.* 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.
  178. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation. *J Am CollCardiol.* 2018 Dec 4;72(22):2806-2807. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2196.
  179. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–1811
  180. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627–1636.
  181. Kirchhof P, Haesusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *European Heart Journal, Volume 39, Issue 32, Pages 2942–2955, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy176*
  182. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J.* 2019 Apr 11. pii: ehz190. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190. [Epub ahead of print]
  183. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676–682
  184. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638–2644
  185. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394*

**Для цитирования:** Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4:4–49 [Trans. into Eng. ed.: Eurasian Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:50–85]

# EURASIAN CLINICAL RECOMMENDATIONS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Moscow, 2019

## Task force for preparing the text of recommendations:

**Golitsyn S.P. (Professor, Russia) – Co-chairman, Panchenko E.P. (Professor, Russia) – Co-chairman, Kropacheva E.S. (MD., PhD., Russia), Layovich L.Yu. (MD., PhD., Russia), Maikov E.B. (Associate professor, Russia), Mironov N.Yu. (MD., PhD., Russia) – Coordinator, Shakhmatova O.O. (MD., PhD., Russia),**

**Expert committee:** Abdrakhmanov A.S. (Professor, Kazakhstan), Azizov V.A. (Professor, Azerbaidjan), Dzhishambaev E.D. (Professor, Kirghizia), Zakirov N.U. (Professor, Uzbekistan), Chasnoit A.R. (MD., PhD, Belarus)

Task force for preparing the text of recommendations:.....	50	9.2. Antithrombotic drugs used for prevention of stroke/ thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.....	66
List of abbreviations.....	51	9.2.1. Acetylsalicylic acid.....	66
1. Preface.....	51	9.2.2. Combination of acetylsalicylic acid and Clopidogrel.....	66
2. Etiology and epidemiology of atrial fibrillation.....	52	9.2.3. Vitamin K antagonists.....	66
3. Definition and classification of atrial fibrillation.....	52	9.2.4. Direct peroral anticoagulants.....	68
4. Pathogenetic mechanisms of atrial fibrillation.....	53	9.3. Algorithm for administration of peroral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.....	69
5. Clinical symptoms in patients with atrial fibrillation.....	53	9.4 Risk assessment of bleedings.....	69
6. Diagnosis and screening of atrial fibrillation.....	53	9.5. Non-drug methods for preventive of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation.....	71
7. Investigation of patients with atrial fibrillation.....	54	9.5.1. Surgical methods for ALA isolation.....	71
8. Treatment.....	55	9.5.2. Endovascular methods for ALA isolation.....	72
8.1. General principles.....	55	9.6. Special cases of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation.....	74
8.2.The control of heart rate using drugs.....	55	9.6.1. Antithrombotic therapy in patients with AF and ischemic stroke or transient ischemic attack.....	74
8.3. The recovery of the sinus rhythm.....	56	9.6.2. Resumption of the therapy with anticoagulants in a patient suffering from AD with history of intracranial bleeding.....	74
8.4. Prevention of atrial fibrillation recurrences using anti-arrhythmic drugs (maintenance anti-arrhythmic therapy).....	58	9.6.3. Antithrombotic therapy in patients suffering from AF with history of acute coronary syndrome or those who underwent percutaneous coronary interventions.....	74
8.5. The role of non-anti-arrhythmic drugs in prevention of atrial fibrillation recurrences.....	58	9.7. Anticoagulant therapy and invasive interventions.....	75
8.6. No-drug treatment of AF.....	58	9.8. Bleeding which developed during the therapy with peroral anticoagulants.....	77
8.6.1 Indications for catheter ablation.....	58	9.8.1. The treatment of bleedings which developed during the therapy with peroral anticoagulants.....	77
8.6.2. Preparation of patients for catheter ablation.....	59	9.8.2. Resumption of the antithrombotic therapy after bleeding.....	79
8.6.3. Technique of catheter ablation.....	60	9.9. Anticoagulant support of cardioversion.....	79
8.6.4. Ablation of atrioventricular connection and ventricular stimulation.....	61	9.10 Anticoagulant therapy before, during and after the procedure of radio frequency and cryoablation for atrial fibrillation.....	82
8.6.5. Atrial fibrillation and flutter in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW).....	62	References.....	43
8.6.6. Surgical and hybrid ablation in AF.....	62		
8.6.7. The treatment of patients with atrial flutter (AFL).....	62		
9. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation.....	64		
9.1. Stratification of the risk of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation.....	65		

**LIST OF ABBREVIATIONS**

CAFÉ – complex atrial fractionated electrograms  
 EHRA – European Heart Rhythm Association  
 ESC – European Society of Cardiology  
 AAD – anti-arrhythmic drug  
 AV – atrioventricular  
 VKA – vitamin K antagonists  
 ACT – activated coagulation time  
 BP – blood pressure  
 ACG – anticoagulant  
 ACTh – anticoagulant therapy  
 ACE – angiotensin converting enzyme  
 ASS – acetylsalicylic acid  
 APTT – activated partial thromboplastin time  
 ARB – angiotensin receptor blocker  
 SCD – sudden cardiac death  
 ACP – accessory conduction path  
 GIB – gastrointestinal bleeding  
 GIT – gastrointestinal tract  
 IS – ischemic stroke  
 ICD – implantable cardioverter-defibrillator  
 CAG – coronary angiography  
 CV – cardioversion  
 PCC – prothrombin complex concentrate  
 PV – pulmonary veins  
 LV – left ventricle  
 LA – left atrium

INR – international normalized ratio  
 MRI – magnet resonance imaging  
 MSCT – multi-slice spiral computed tomography  
 LMWH – low molecular weight heparin  
 NOAC – new oral anticoagulants  
 NFH – non-fractionated heparin  
 ACS – acute coronary syndrome  
 DPACG – direct peroral anticoagulants  
 RCT – randomized controlled trials  
 RFA – radio frequency ablation  
 WPW syndrome – Wolff-Parkinson-White syndrome  
 GFR – glomerular filtration rate  
 STE – systemic thromboembolism  
 TIA – transient ischemic attack  
 AFL – atrial flutter  
 TEC – thromboembolic complications  
 ALA – auricle of left atrium  
 EF – ejection fraction  
 AF – atrial fibrillation  
 PCI – percutaneous coronary intervention  
 TE-ECHO-CG – transesophageal echocardiography  
 HR – heart rate  
 EST – external shock therapy  
 PM – pacemaker  
 EPI – electrophysiologic investigation  
 EchoCG – echocardiography

**1. PREFACE**

The present document provides the current recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation (AF). The recommendations were developed to help a physician select the optimum treatment strategy taking into account its possible influence on outcomes and also considering the benefit/risk ratio when using the methods for diagnosis and treatment of AF.

When developing the present recommendations, all participants of the task force following the principles of evidence-based medicine. The following classes of recommendations and levels of evidence were used to assess the practical significance and validity of suggested approaches (Tables 1 and 2).

To obtain the more detailed information, the participants of the task force recommend the readers to familiarize themselves with the current clinical recommendations on diagnosis and treatment of AF of the All-Russian Scientific Society of Arrhythmologists [1], European Society of Cardiology (ESC) [2], American Heart Association /American College of Cardiology [3].

The differences in the healthcare systems and provision of medical aid in different regions and also population and demographic peculiarities make it difficult to develop recommendations which could be fully fulfilled in all countries. These differences include among others the availability of drugs and means for non-drug treatment what is especially urgent for

**Table 1. Classes of recommendations**

Class	Definition
Class I	This method of treatment/diagnostic approach should be used, its benefit exceeds considerably concomitant risks
Class IIa	The use of this method of treatment/diagnostic approach is advisable, its benefit exceeds concomitant risks
Class IIb	This method of treatment/diagnostic approach may be used in certain situations, its benefit exceeds concomitant risks or is comparable with them
Class III	This method of treatment/diagnostic approach should not be used because it is not beneficial or can do harm

**Table 2. Levels of evidence**

Level	Evidence base
Level A	The evidences are obtained in several randomized controlled trials or meta-analyses of these trials
Level B	The evidences are obtained in one randomized controlled clinical trial or large-scale non- randomized trials
Level C	The clinical recommendation is based on the opinion (agreement) of experts/or results of small trials, register data

the Russian Federation and CIS countries. In particular, several original home anti-arrhythmic drugs: lappaconitin hydrobromede (trade name: Allapinin), diethylamino-propionyl-ethoxycarbonyl-aminophenothiazine (trade name: Ethacizine), 4-Nitro-N-[(IRS)-l-(4-fluorophenyl)-2-(l-ethylpiperidin-4-yl)ethyl] benzamide hydrochloride (trade name: Refralon), which are not used in other countries, are at our disposal.

## 2. ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia form found in the general population in 2% of cases. The probability of AF increases considerably with age. AF is revealed in 3.8% of subjects aged above 60 years and in 9% of subjects older than 80 years [4].

Different AF types are distinguished: AF associated with cardiac valve affection (more often rheumatic mitral stenosis or mitral valve replacement, rarer tricuspid valve affection) and AF not associated with valve pathology.

When the valves are not involved, the main causes for development of AF include: essential hypertension, CHD, primary myocardial diseases, hyperthyroidism, pheochromocytoma, diabetes mellitus, alcohol abuse, body overweight, sleep apnea, hypokalemia, Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) and also other supraventricular reciprocal tachyarrhythmias [5-6]. There is data on genetic predisposition to AF [7-10]. More frequent development of AF in patients with broncho-pulmonary diseases is reported [11]. The atrial structural remodeling process develops in most cases in patients with AF; it is manifested by atrial enlargement revealed by echocardiographic investigation and magnet resonance imaging (MRI) of the heart and is represented morphologically by fibrosis, inflammatory infiltration, cardiomyocyte hypertrophy and their necrosis [12-13]. The thorough clinical and instrumental investigation cannot reveal any cardiac or non-cardiac factors of AF development in 30% of cases [14-15].

## 3. DEFINITION AND CLASSIFICATION OF ATRIAL FIBRILLATION

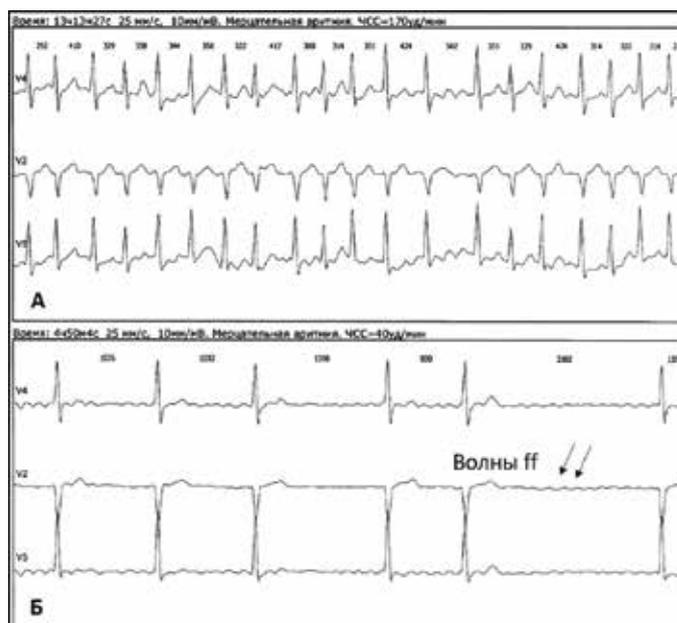
Atrial fibrillation is supraventricular tachyarrhythmia characterized by chaotic electric atrial activity with high rate (from 300 to 700 per minute – ff waves in Fig. 1) and irregular ventricular rhythm (provided there is no total atrioventricular [AV] block).

Depending on ventricular rate when keeping wake, the following variants are distinguished:

- normosystolic AF variant (the rate in the range from 60 to 100 per minute);
- tachysystolic AF variant (the rate of more than 100 per minute, see Fig. 1-A);
- bradysystolic AF version (the rate of less than 60 per minute, see Fig. 1-B).

The reversible transitions from one AF variant to another

are observed usually depending on the physical activity level, emotional tension degree and also under the action of drugs and some other factors influencing the functional characteristics of the AV node.



**Figure 1. Atrial fibrillation. A – tachysystolic variant, B – bradysystolic variant. ff waves are designated by arrows.**

The modern classification distinguishes five AF types out of which the latter four types are designated also as forms of the clinical course: (1) newly diagnosed (revealed) AF, (2) paroxysmal AF, (3) persistent AF, (4) long-standing persistent AF and (5) permanent or chronic AF.

- 1) **Newly diagnosed (revealed) AF:** any AF recorded for the first time irrespective of arrhythmia duration.
- 2) **Paroxysmal AF:** repeatedly occurring (2 and more episodes) AF which stops spontaneously within 7 days after the attack onset. AF stopped by medicinal or electric cardioversion within 48 hours after arrhythmia onset is also referred to paroxysmal form.
- 3) **Persistent AF:** newly revealed or repeatedly occurring AF lasting for more than 7 days, which cannot stop spontaneously and requires electric or medicinal cardioversion for its removal.
- 4) **Long-standing persistent AF:** AF lasting for more than a year if a decision is made to recover the sinus rhythm with the help of cardioversion or radical intervention (catheter ablation) and/or surgical treatment.
- 5) **Permanent AF:** arrhythmia with duration of more than 7 days if attempts to stop it are ineffective or a decision is made that it is not necessary to recover and preserve the sinus rhythm

because of some or other causes. The latter means the refusal from cardioversion or other methods for intervention or surgical treatment aimed at normalization of the cardiac rhythm.

A paroxysm recurrence period precedes usually the establishment of the permanent form. Not infrequently different arrhythmia forms can be combined in one patient at different diseases stages. The prevalent AF form is indicated in diagnosis in such cases.

The cases are not infrequent when it is not possible to reveal an underlying cardiac disease or other factors predisposing to arrhythmia in subjects with AF. Such patients traditionally received a diagnosis of idiopathic AF (or "lone atrial fibrillation" in English literature) [15]. At present it is not recommended to use such wording but the above classification of AF shall be applied.

#### 4. PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION

The availability of three components is necessary for stable AF to occur: 1) starting (trigger) factors of arrhythmia, 2) arrhythmogenic substrate of arrhythmia providing for spontaneous maintenance of AF and also 3) individual modulating effects increasing the susceptibility of the arrhythmogenic substrate to trigger factors of AF [16-17].

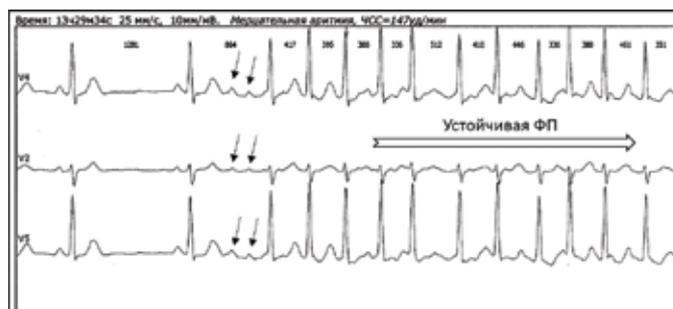
In overwhelming majority of cases (95%) the pathologic electric activity in the ostia of the pulmonary veins is the starting factor (trigger) for AF. The trigger activity or excitation re-entry in muscle fibers lining the ostia of the pulmonary veins in the points of their flowing in the atria are the electrophysiologic mechanisms of such focal activity [18-20]. This activity is manifested in ECG in the form of frequent early atrial extrasystoles of "P-on-T" type and/or runs of atrial tachycardia (Fig. 2).

Extrasystoles from the venae cavae and also atrial extrasystoles from different regions of both atria are rarer trigger factors of AF. AF can be induced by electric stimulation of the atria when performing the intracardiac electrophysiologic investigation (EPI).

The arrhythmogenic substrate of AF represents the structurally and functionally changed (remodeled) atrial myocardium providing for stable spontaneous maintenance of AF. Remodeling is understood as the totality of pathologic processes occurring in the atria in response to onset of AF and/or as a result of other acting etiologic factors. Remodeling starts from disturbed ion cellular mechanisms of pulse formation and ends with the structural and functional degradation of the atrial myocardium and atriomegaly. The basic structural changes in the atrial myocardium predisposing to formation of AF substrate are fibrosis, inflammation, cardiomyocyte apoptosis and hypertrophy. Functional disturbances in the atrial myocardium include occurrence of heterogeneity of pulse conduction velocities in different directions and also dispersion of repolarization processes in the atrial myocardium. AF progression and arrhythmia resistance to medicinal and intervention treatment are determined as a rule by the degree of atrial remodeling processes [21-22].

#### 5. CLINICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Typical symptoms of AF are: intensified and, as a rule, arrhythmic heartbeats, palpitations, dyspnea, undue fatigability, low exercise tolerance and hyperhidrosis. It is recommended to use the EHRA symptom score (European Heart Rhythm Association; Tables 3 and 4) in order to assess the significance of clinical signs of AF [23]



**Figure 2. Occurrence of atrial fibrillation due to frequent ectopic activity from the ostium of the pulmonary vein. Key: frequent ectopic activity from the ostium of the pulmonary vein is designated with arrows.**

[23]. In accordance with it, 25-40% of patients have asymptomatic or low-symptomatic course of AF while 15-30% of patients report greatly pronounced or disabling symptoms [24-25].

AF is the cause for one third of all hospitalizations because of cardiac rhythm disorders. The main causes for hospitalization in AF include the necessity of emergency stopping of AF because of distressing symptoms, rarer because of acute hemodynamic instability, acute coronary syndrome, onset and progression of heart failure, thromboembolic complications. AF is associated with double increase of the risk of death, first of all, cardiac death irrespective of availability of other risk factors [28].

The most dangerous complications of AF are thromboembolic complications including transient ischemic attack (TIA) of the brain, ischemic cardioembolic stroke (onset of AF in patients without cardiac valve involvement increases the risk of stroke 5 times and such risk is increased 17 times in case of valvular disease), thromboembolism of the extremities vessels and infarctions of the internal organs. Besides that, AF can be a cause for cognitive dysfunctions including vascular dementia. The patients with AF have worsened life quality, lowered exercise tolerance; left ventricular dysfunction occurs and/or progresses not infrequently with development of heart failure [29-31].

#### 6. DIAGNOSIS AND SCREENING OF ATRIAL FIBRILLATION

AF is diagnosed basing on recording arrhythmia in ECG. Long-term ECG monitoring (from 24 hours to 7 days), the use of portable ECG-recorders with the possibility to transfer ECG by phone and also implantable ECG-recorders with "loop memory" are required not infrequently in order to confirm the diagnosis of paroxysmal AF. To make a diagnosis it is necessary to record an arrhythmia episode lasting for more than 30 seconds. The atrium programmed stimulation during EPI for confirming the diagnosis of AF is not performed because of low sensitivity and specificity of the method regarding reproducibility of clinically significant AF [32-33].

The typical ECG-signs of AF are the following: absence of P-wave, presence of polymorphous ff-waves with different amplitude changing from one into another without clear isoline between them and also absolute chaotic state and irregularity of the ventricular rhythm (see Fig. 1). The latter sign is not recorded in AF with simultaneous AV-block of degree III (in case of the so-called Frederick phenomenon).

Arrhythmia may be asymptomatic and is revealed accidentally at a medical examination approximately in one fourth of cases what indicates advisability of AF screening in patients with high risk. Clinical recommendations for diagnosis and screening of AF are presented in Table 5.

**Table 3. EHRA symptom score**

EHRA class	Description
I	AF does not cause symptoms
Ila	The normal daily activity is not disturbed by symptoms associated with AF
IIb	Moderately pronounced symptoms: sensations associated with AF trouble a patient but the normal daily activity is not disturbed
III	Pronounced clinical symptoms: the normal daily activity is disturbed by the symptoms caused by AF
IV	Invalidizing clinical symptoms. The normal daily activity is impossible.

**Table 4. Recommendations for the use of the modified EHRA symptom score**

Recommendations	Class	Level	Reference
It is recommended to use the modified EHRA scale in the clinical practice and research work in order to assess the symptoms caused by AF	I	C	26, 27

**Table 5. Recommendations for diagnosis and screening of AF**

Recommendations	Class	Level	Reference
Arrhythmia should be documented by ECG in order to verify diagnosis of AF	I	B	34
Purposeful screening for revealing AF by palpatory pulse assessment or ECG recording is recommended in subjects aged above 65 years	I	B	35-37
For patients with history of TIA or ischemic stroke, it is recommended to perform screening using short-term ECG recording with subsequent ECG monitoring for at least 72 hours in order to reveal AF	I	B	38-39
It is recommended to investigate diagnostic data of pacemakers (PM) and implantable cardioverters-defibrillators (ICD) on regular base in order to reveal episodes of rapid atrial rhythm. For patients with episodes of rapid atrial rhythm, the diagnosis of AF should be confirmed by ECG recording/ ECG monitoring before prescription of the treatment for AF	I	B	40-41
For patients with history of ischemic stroke, it is advisable to perform ECG monitoring using noninvasive monitors or implantable loop recorders in order to reveal asymptomatic AF	Ila	B	42-43
Systematic ECG screening for revealing AF may be used in patients with high risk of stroke or those aged above 75 years	IIb	B	44-46

## 7. INVESTIGATION OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

AF develops often in patients with cardiovascular diseases which were not diagnosed earlier, therefore, all patients with newly revealed AF (possibly, except for situations when development of AF is associated with a clearly established causative factor, e.g., alcohol abuse, thyrotoxicosis) need the extended cardiologic investigation.

In all patients with AF it is necessary to obtain the detailed history, elucidate concomitant diseases, determine AF form and assess the risk of stroke (see below), estimate the degree of clinical symptoms of AF and its complications such as thromboembolism and left ventricular dysfunction.

ECG recording at the time of patient's complaints of arrhythmic heartbeats is recommended to verify the supposed but not established diagnosis of AF. Changes in ECG intervals and their dynamics are of great importance for assessing safety of anti-arrhythmic pharmacotherapy.

The complete blood count (ruling out an acute inflammatory process), biochemical blood analysis (assessment of renal function and electrolyte disturbances), measurement of serum thyroid-stimulating hormone (exclusion of thyrotoxicosis) are advisable in order to reveal more precisely a possible cause of AF.

Transthoracic echocardiography is recommended in all patients for revealing the structural cardiac pathology (valvular defects)

and assessing myocardium thickness, cavity size and systolic function of the left ventricle (LV), atrium size, function of the right cardiac chambers. Transesophageal echocardiography is used for more detailed assessment of the valvular heart apparatus in order to rule out intracardial thrombosis (especially, in the auricle of the left atrium) before cardioversion [47].

ECG monitoring in outpatient settings is performed for revealing supposed AF, assessing the efficiency and safety of anti-arrhythmical pharmacotherapy and pharmacotherapy slowing the cardiac rhythm.

For patients with clinical symptoms of angina pectoris it is advisable to perform the investigation to confirm or rule out the diagnosis of coronary heart disease; such investigation is to be performed in accordance with clinical recommendations.

Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the heart with contrast enhancement is advisable for assessing anatomy of the pulmonary veins before a planned invasive intervention (catheter ablation – see below). This method allows also to assess anatomy and atherosclerotic lesions of the coronary arteries, reveal thrombi in the cavities or auricles of the atria.

Cerebral MRI may be helpful in order to rule out the past ischemic stroke taking into account clinical symptoms, changes in the neurologic status.

The recommendations on primary investigation of patients with AF are presented in Table 6.

## 8. TREATMENT

### 8.1. General principles

The treatment of AF includes both the measures aimed at improvement of the patient's prognosis (anticoagulant therapy, correction of the cardiovascular pathology) and the measures for relief of symptoms (control of the heart rate and rhythm). It is important to emphasize that a complex of general recommendations and anticoagulant therapy have the maximum effect of the disease prognosis what should be obligatorily explained to a patient because the benefit of these measures may be not evident for a patient. It should be mentioned that efficiency of anti-arrhythmical pharmacotherapy and intervention methods for treatment of AF is moderate and it is considerably inferior to the efficiency of catheter ablation in paroxysmal supraventricular tachycardias. The explanation of the expected efficiency of the treatment to patients allows to prevent unjustified expectations and can enhance compliance for the treatment.

If a potentially reversible cause for AF (e.g., revealing electrolyte disorders, detection of valvular heart disease etc.) is found, removal of this cause can promote the recovery of the sinus rhythm and prevention of AF recurrences in future (Table 7).

In principle, there exist two strategies for the treatment of patients with AF:

- 1) "control of heart rate": decrease of ventricular contraction rate in settings of preserved AF meaning withholding from anti-arrhythmic treatment as such; in this situation AF itself may have paroxysmal, persistent or permanent course;
- 2) "control of rhythm": recovery (if necessary) and maximum possible long-term preservation of the sinus rhythm by means of the drug and/or non-drug anti-arrhythmic

treatment. Administration of the anti-arrhythmic treatment does not free from the need to "control heart rate" because there always exists probability of AF recurrence which should not develop with excessively high ventricular rhythm.

It should be mentioned that large clinical trials did not show advantages of any of these strategies regarding the lifespan and cardiovascular complications. The strategy for treatment of AF is selected individually depending on the nature of arrhythmia course, degree of clinical symptoms, presence of concomitant diseases, tolerance of different drug groups and with obligatory consideration of the attending physician's opinion and patient's preference.

### 8.2. The control of heart rate using drugs

Such tactics is more preferable in patients with asymptomatic or low-symptomatic AF, with inefficient preceding attempts of preventive anti-arrhythmic treatment and long course of arrhythmia (persistent and permanent forms). These tactics used in patients with AF paroxysms, which developed recently and have an established cause, may favor time gain and improve the patient's wellbeing while the removal of the causative factor (e.g., correction of electrolyte disorders, compensation of respiratory failure, treatment of thyrotoxicosis) may result in delayed recovery of the sinus rhythm.

Beta-adrenergic blockers and calcium channel blocking agents – Verapamil and Diltiazem (they are contraindicated in case of lowered left ventricular ejection fraction) are usually the drugs of the first line. If they are not effective, it is possible to add Digoxin (it should be taken into account that administration in combination with Verapamil increases toxicity). Monotherapy with Digoxin is used rarely because of long period for development of the therapeutic effect and less pronounced decrease of the heart rate (HR) during physical activities as compared to beta-adrenergic blockers.

**Table 6. Recommendations on primary investigation of patients with AF**

Recommendations	Class	Level	Reference
Full investigation including thorough obtaining of the history, clinical investigation and diagnosis of concomitant diseases is recommended in all patients with AF, especially in patients with newly revealed arrhythmia and in patients having dramatic negative changes in the form of increased frequency of attack recurrence and their duration.	I	C	48
Transthoracic echocardiography is recommended in all patients with AF to rule out/confirm structural cardiac disease, reveal left ventricular systolic dysfunction associated with AF and also assess the size of cardiac chambers.	I	C	49
The complete blood count (ruling out an acute inflammatory process), biochemical blood analysis (assessment of renal function and electrolyte disturbances), measurement of serum thyroid-stimulating hormone (exclusion of thyrotoxicosis) are advisable in order to reveal more precisely a possible cause of AF.	I	C	50
It is recommended to assess the renal function basing on the serum creatinine level and creatinine clearance in all patients with AF in order to reveal renal diseases and correct drug doses.	I	A	51-52
The annual assessment of the renal function is advisable for revealing chronic kidney disease or assessing its progression in all patients with AF receiving new oral anticoagulants.	IIa	B	53
ECG monitoring in outpatient settings is helpful for elucidation of the association of clinical symptoms with AF paroxysms. It is also recommended to assess the efficiency and safety of anti-arrhythmical pharmacotherapy and pharmacotherapy slowing the cardiac rhythm.	IIa	C	54
The detailed interview for revealing clinical symptoms and, if necessary, the investigation in order to confirm/rule out obstructive sleep apnea/hypapnea syndrome should be performed in all patients with AF	IIa	B	55-56

If other drugs are ineffective and also in case of AF in patients with heart failure and lowered left ventricular ejection fraction, it is possible to use Amiodarone (it is necessary to take into account the possibility of sinus rhythm recovery and also probability of side effects caused by the drug in case of long-term intake).

Recommendations on the tactics for drug control of HR are presented in Table 8.

### 8.3. The recovery of the sinus rhythm

The recovery of the sinus rhythm is advisable in patients with pronounced clinical symptoms and poor arrhythmia tolerance, if it is impossible to control adequately the ventricular contraction rate and in situations when adequate control of the ventricular contraction rate is not accompanied with condition improvement (e.g., pronounced symptoms of AF are preserved or signs of heart failure develop).

In relatively rare cases of uncontrolled tachycardia accompanied with progressing heart failure and/or coronary insufficiency or if these signs are preserved in spite of adequate slowing of ventricular contraction rate, it may become necessary to recover the sinus rhythm in critical situations notwithstanding the persistency of arrhythmia for more than 48 hours and absence of adequate anticoagulant therapy.

AF is associated with risk of thrombus formation in the atrial auricles and cavities and development of cardioembolic complications. Therefore, the tactics for providing aid is determined not only by clinical symptoms but also by the length of the current paroxysm. The sinus rhythm may be recovered by any way without preceding anticoagulant preparation only if the duration of the current paroxysm does not exceed 48 hours. It is recommended to abstain from undelayed recovery of the sinus rhythm in patients with asymptomatic AF paroxysms and in situations when it is difficult for a patient to report the duration of the current paroxysm.

Many AF paroxysms may be stopped spontaneously within several hours, therefore, when a patient with recent-onset paroxysm without hemodynamic instability seeks medical attention, initial use of the drugs slowing the ventricular contraction rate will favor improvement of the patient's condition and can allow to escape the necessity to administer drug or electric cardioversion. As electrolyte balance disturbance (e.g., because of intestinal infection, alcohol intoxication or use of diuretics) is one of the factors provoking AF intravenous administration of potassium

preparations (if there no contraindications, i.e. severe renal failure, hyperkalemia etc.) may be helpful at this stage.

In situations when AF is caused by any transient and potentially reversible factor (high fever, thyrotoxicosis, alcohol intoxication etc.), the treatment of the underlying disease also may favor spontaneous sinus rhythm recovery. In this situation the sinus rhythm recovery by drug or electric cardioversion is not advisable because of high risk of early AF recurrence before removal of its cause (normalization of the thyroid status, decrease of the body temperature etc.).

Stopping of long AF paroxysms (lasting for more than 48 hours) and sinus rhythm recovery in persistent form of the disease should be performed with simultaneous administration of adequate anticoagulant therapy (preceding intake for not less than 3 weeks or the need to rule out presence of thrombi in the cavities and auricles according to findings of transesophageal echocardiographic investigation). After sinus rhythm recovery there exists the risk of de novo thrombus formation associated with transient disturbance of atrial function ("atrial stunning" phenomenon), therefore, all patients should receive anticoagulant therapy for not less than 4 weeks irrespective of the risk of cardioembolic complications as per CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score (see below).

There exist two methods for recovery of the sinus rhythm: external shock therapy (EST) and pharmacologic cardioversion. The efficiency of EST is 70-90%. The procedure is performed under short-term general anesthesia, therefore, it is conducted after fasting. Biphasic synchronized shocks with power of 150 J are used the most often. In case of inefficiency, it is possible to apply another shock of 170 J. Shock with lower power (from 50 J) are used usually to stop atrial flutter (ATF). EST is a method of choice in situations when arrhythmia is associated with hemodynamic instability because of rapid rhythm recovery. The use of EST with simultaneous maintenance anti-arrhythmic therapy (most often, with anti-arrhythmic drugs of Class III) enhances the procedure efficiency and lowers the risk of AF recurrences after sinus rhythm recovery.

Except for Refralon (see below), the efficiency of most anti-arrhythmic drugs used for pharmacologic cardioversion is inferior to efficiency of EST but this method does not require general anesthesia/sedation. The drug should be selected taking into account possible contraindications and side effects of the drug, information about efficiency of drugs in stopping of previous paroxysms, data on drug taken by a patient. The drug used for stopping also has a preventing effect regarding possible early arrhythmia recurrences. The anti-

**Table 7. Recommendations on etiotropic treatment of atrial fibrillation**

Recommendations	Class	Level	Reference
The correction of the thyroid status in patients with AF developed in association with thyrotoxicosis favors decrease of the heart rate in the setting of arrhythmia and recovery of the sinus rhythm	I	B	60
The correction of hypoxemia and acidosis should be considered as the initial treatment in patients with AF which developed during the acute or exacerbation of chronic pulmonary disease.	Ila	C	57
The measures for reduction of the body weight in patients with obesity are helpful for relief of symptoms and decrease of AF recurrence frequency.	Ila	B	58-59
The treatment of obstructive sleep apnea is helpful in order to prevent AF recurrences	Ila	B	61-62
Early surgical correction of mitral valve disease is advisable in patients with severe mitral regurgitation, preserved LV function and newly revealed AF, even when there are not symptoms, especially, if valve plasty is possible	Ila	C	63
Mitral valvulotomy is helpful in patients with severe mitral stenosis, suitable anatomy and newly revealed AF	Ila	C	63

**Table 8. Recommendations on the tactics for control of heart rate using drugs**

Recommendations	Class	Level	Reference
Beta-adrenergic blockers, Digoxin, Diltiazem or Verapamil are recommended for control of HR in case of AF in patients with LV ejection fraction (EF) $\geq$ 40%.	I	B	64-66
Beta-adrenergic blockers and/or Digoxin are recommended for control of R in case of AF in patients with LV EF < 40%.	I	B	64-66
The decrease of the pulse rate at rest to < 110 beats/min is recommended as the initial target; further decrease of HR is advisable in case of poor arrhythmia tolerance and/or LV EF lowering, development of clinical signs of congestive heart failure	IIa	B	67
The combined therapy (including different drugs influencing HR) is helpful if the use of one drug does not allow to achieve the target HR values	IIa	C	64-66
Amiodarone may be used for control of HR when providing the acute care in patients with instable hemodynamics or significantly lowered LV EF	IIb	B	3
Anti-arrhythmic drugs of classes I and III should not be used permanently to control HR in patients with permanent AF form (in such cases when it is not planned to recover the sinus rhythm)	III	A	2
Intravenous administration of Verapamil, Diltiazem and Digoxin is contraindicated in case of AF paroxysms in patients with WPW syndrome, because they can improve conduction via Kent bundle	III	A	68-70

arrhythmic drugs used for stopping can promote transformation of AF to AFL what can be associated with increase of the ventricular contraction rate and worsening of the patient's condition (up to development of hemodynamic instability), therefore it is preferable to perform a procedure of pharmacologic cardioversion at the intensive care unit.

Procainamide (Novocainamide), the drug of class IA, is used the most often as a drug for stopping AF paroxysms. In spite of its use for a long period, there were no large-scale clinical trials of its efficiency and safety. The drug is contraindicated for patients with structural heart disease, severe conduction disturbances. Decrease of BP, risk of ventricular arrhythmogenic action should be mentioned among its side effects. The data is available on lowered efficiency when the duration of the paroxysm being stopped increases.

When administered intravenously, Propafenone, the drug of class IC, has high efficiency in stopping AF paroxysms and quite rapid action (as a rule, paroxysms are stopped within 30 minutes – 2 hours after administration of the drug). Peroral intake of Propafenone in the dose of 450–600 mg also stops AF paroxysms efficiently but within a longer period (usually within 2–6 hours). Such method for use of Propafenone is called “tablet in the pocket”. Taking into account the higher risk of side effects caused by the drug when it is taken in a higher dose, the use of the strategy “tablet in the pocket” is recommended only if safety of administration of the higher drug dose was assessed earlier at the hospital. Propafenone is contraindicated to patients with CHD and patients with structural heart disease. It can provoke bronchospasm in rare cases in patients with severe asthma because of beta-blocking action. It can cause transformation of AF to AFL what may be associated with R increase and worsening of the patient's condition.

Intravenous infusion of Amiodarone, the drug of class III, is also highly effective (up to 90% in paroxysms lasting for not more than 48 hours) regarding the sinus rhythm recovery but a paroxysm is stopped several hours later than in case of administration of Procainamide or Propafenone. The drug lowers the ventricular contraction rate during an AF paroxysm; this effect develops more rapidly.

Refralon is a newly developed Russian anti-arrhythmic drug of Class III, which is administered intravenously. The drug is used in the starting dose of 10  $\mu$ g/kg (slow injection during 3-5 minutes). If arrhythmia is preserved for 15 minutes repeated injections of the drug are possible as per the regimen: 10  $\mu$ g/kg – 10  $\mu$ g/kg – 10  $\mu$ g/kg with 15 min-intervals. The maximum total dose is 30  $\mu$ g/kg. It is possible to divide the first administered dose in 2 injections (regimen: 5  $\mu$ g/kg – 5  $\mu$ g/kg – 10  $\mu$ g/kg – 10  $\mu$ g/kg) in order to enhance safety. The administration of the drug is stopped at any stage in the following cases: sinus rhythm recovery; decrease of HR to < 50 beats/min; increased duration of QT interval ( $\geq$  500 ms); occurrence of proarrhythmic effects.

In contrast to other anti-arrhythmic drugs, Refralon allows to recover the sinus rhythm in patients with not only paroxysmal but also with persistent AF forms and in this case the drug efficiency is comparable with EST (about 90%). The effect lasts for about 24 hours (arrhythmia is stopped within 3 hours in most cases). Similar to other drugs of Class III, the main adverse effect consists in increased duration of QT interval and risk of arrhythmogenic action (torsade de pointes; risk is about 1%), therefore, Refralon may be used only at intensive care units with telemetric ECG control for up to 24 hours.

AF and AFL paroxysms in patients with WPW syndrome deserve special consideration because in case of low refractivity of accessory conduction paths paroxysms develop with very high HR, are associated with hemodynamic instability and can be transformed to life-threatening ventricular arrhythmias, therefore, they may require immediate EST.

Intravenous administration of Procainamide or Amiodarone may be used to stop arrhythmia in patients with AF or AFL paroxysms with conduction via Kent bundle not associated with hemodynamic instability. Besides that, these drugs decrease HR during a paroxysm by inhibiting conduction via the accessory conduction path what also favors the patient's condition improvement.

As Verapamil, Diltiazem and Digoxin, when administered intravenously, can improve conduction via Kent bundle, these drugs are contraindicated in case of AF paroxysms in patients with WPW syndrome [68-70].

#### 8.4. Prevention of atrial fibrillation recurrences using anti-arrhythmic drugs (maintenance anti-arrhythmic therapy)

Administration of anti-arrhythmic drugs (AAD) for prevention of AF recurrences (paroxysmal and persistent AF, after cardioversion) is used when a patient has strongly pronounced arrhythmia symptoms which are poorly removed by agents for heart rate control. Such prophylaxis is performed by regular long-term administration of anti-arrhythmic drugs of class I (Allapinin in the dose of 75–150 mg/day, Propafenone in the dose of 450–1200 mg/day, Ethacyzin in the dose of 150 mg/day etc.) and Class III (Sotalol in the dose of 160–320 mg/day, Amiodarone in the dose of 200 mg/day).

AAD of Class I are contraindicated for patients with structural heart diseases, disturbed left ventricular systolic function (left ventricular ejection fraction of 40% and less), with any signs of heart failure, any forms of coronary heart disease (irrespective of clinical symptoms of the disease and performing revascularization) and also in case of left ventricular myocardium hypertrophy equal or exceeding 15 mm according to findings of echocardiography.

Sotalol may be used for prevention of AF recurrences in patients with structural heart disease, CHD. It is not recommended to use the drug if pronounced myocardium hypertrophy (these patients often have increased duration of QT interval, therefore, there exists higher risk of ventricular arrhythmogenic action of the drug), chronic heart failure and renal failure are present.

Amiodarone is the only drug allowed for use with the purpose of prevention of AF recurrences in patients with heart failure. In other cases Amiodarone should not be used as a drug of the first choice because of the significant number of no-cardiac side effects.

AAD can promote aggravation of cardiac conduction disorders and have an proarrhythmic action even in patients having no contraindications for their use. Just therefore, when administering the drug anti-arrhythmic therapy, it is obligatorily to control the efficiency and safety of the treatment including sequential ECG

control during the first 24 hours of the treatment and, preferably, Holter ECG monitoring.

Recommendations on administering the maintenance anti-arrhythmic therapy are presented in Table 10.

#### 8.5. The role of non-anti-arrhythmic drugs in prevention of atrial fibrillation recurrences

Renin – angiotensin – aldosterone system blockers (angiotensin converting enzyme [ACE] inhibitors and angiotensin receptor blockers [ARB]) prevent AF in patients with heart failure and essential hypertension (especially if left ventricular hypertrophy is present). Limited data is available that the use of these drugs can favor enhancement of the efficiency of cardioversion and maintenance anti-arrhythmic therapy. It is not recommended to administer these drugs to patients with AF without concomitant cardiovascular diseases (essential hypertension, post-infarction cardiosclerosis, heart failure) (Table 11).

#### 8.6. No-drug treatment of AF

Since the time of the first description of triggers in the pulmonary veins initiating paroxysmal AF [85], catheter ablation of AF has turned from a specialized experimental procedure into a common method for treatment and prevention of AF recurrences [86-87].

##### 8.6.1 Indications for catheter ablation

Catheter ablation is recommended for patients with symptomatic paroxysmal AF [indication class I, A] or symptomatic persistent AF [indication class IIa, B], which is resistant to at least one anti-arrhythmic drug of class I or III [88]. Such practice is justified by the results of randomized trials in which ablation led to improved control of the cardiac rhythm as compared to anti-arrhythmic drugs. Meta-analysis of the studies involving mainly patients with paroxysmal AF demonstrated also evident advantage of catheter ablation as compared to the anti-arrhythmic therapy [89-90].

The results of the studies which compared directly anti-arrhythmic drugs or catheter radio frequency ablation (RFA) as therapeutic

**Table 9. Recommendations on sinus rhythm recovery**

Recommendations	Class	Level	Reference
Electric cardioversion is recommended for sinus rhythm recovery in patients with acute hemodynamic instability	I	B	1-3
Sinus rhythm recovery (by means of EST or pharmacologic cardioversion) is recommended in patients with paroxysmal, persistent or long-standing persistent AF forms with clinical symptoms as part of the rhythm control strategy.	I	B	1-3
Administration of Refralon may be used as an alternative to scheduled EST in order to recover sinus rhythm including cases with persistent and long-standing persistent course of AF and AFL.	I	B	71-75
Propafenone is recommended for pharmacologic cardioversion of short-term AF paroxysms in patients without CHD or structural cardiac pathology.	I	A	76-77
When making a choice between EST and pharmacologic cardioversion, one should be guided by patient's and physician's preferences except for AF associated with hemodynamic instability	IIa	C	1-3
Preliminary treatment with Amiodarone, Sotalol or Propafenone should be considered in order to enhance the efficiency of electric cardioversion and prevent AF recurrences	IIa	B	1-3
A single peroral administration of Propafenone in the dose of 450-600 mg ("tablet in the pocket" approach) is advisable in some patients with short-term (up to 48 hours) AF paroxysm and without any concomitant structural heart disease or CHD for sinus rhythm recovery provided that safety of such treatment is assessed preliminarily with ECG control in inpatient settings.	IIa	B	78-79
Amiodarone is recommended for cardioversion of AF in patients with CHD and/or structural heart disease.	I	A	80
Amiodarone is recommended for pharmacologic cardioversion of AF in patients with CHD and/or structural heart disease.			

**Table 10. Recommendations on prevention of atrial fibrillation recurrences using anti-arrhythmic drugs**

Recommendation	Class	Level	References
AAD should be selected thoroughly taking into account presence of concomitant diseases, risk of side effects of the drugs and patient's preference	I	A	1-3
Allapinin, Ethacyzin Propafenone or Sotalol are recommended for prevention of AF recurrences in patients without structural heart disease	I	A	1-3
Amiodarone is recommended for prevention of AF recurrences in patients with heart failure	I	B	1-3
Amiodarone is more effective in prevention of AF recurrences than other AAD but has non-cardiac side effects, risk of which becomes higher as the drug dose and duration of its use increase. Therefore, other AAD and intervention treatment of AF should be considered in the first place	IIa	C	1-3
The patients receiving the maintenance anti-arrhythmic therapy should undergo a periodic examination in order to assess safety of the administered treatment	IIa	C	1-3
Sequential ECG control with assessment of PQ, QRS and QT interval duration is recommended to estimate safety of the treatment during the first 24 hours of anti-arrhythmic therapy; it is preferable also to perform Holter ECG monitoring at day 2-3 of the treatment.	IIa	B	1-3
PM implantation and prescription of the maintenance anti-arrhythmic therapy are advisable in patients with recurring AF course associated with pronounced clinical symptoms, in case of sinus node dysfunction or atrioventricular conduction disorder, if there are contraindications for the intervention AF treatment or in case of refusal from it	IIa	B	1-3
The maintenance anti-arrhythmic therapy during the "blind period" (90 days) after the intervention treatment of AF is helpful to maintain the sinus rhythm because of high risk of early AF recurrences	IIa	B	1-3
The maintenance anti-arrhythmic therapy is contraindicated for patients with significant sinus or AV node dysfunction (without permanent PM), increased QT interval (> 480 ms for AAD of Class III)	III (harm)	C	1-3

methods of the first line in patients with paroxysmal AF are limited [91] but the available data show higher efficiency of ablation [92]. Ablation may be considered as a therapeutic method of the first line, i.e. without previous administration of AAD [recommendation class II, B/C] taking into account the high probability of cardiac rhythm control with the help of catheter ablation in patients with paroxysmal AF and minimum signs of heart affection and also relative safety of this method (if the procedure is performed at the center having the sufficient experience). The data on efficiency of catheter ablation for treatment of long-standing persistent (more than 1 year) AF is insufficient [recommendation class IIb, C] [88].

The studies CASTLE [93], AATAC [94], CAMERA-MRI [95] showed superiority of catheter ablation as compared to the drug treatment in patients with AF with lowered LV ejection fraction and heart failure. After catheter ablation patients have confidently increased EF, decreased number of hospitalizations and mortality. Catheter ablation in this patient category is indicated with recommendation class IIa (B) [96]. It should be mentioned that the latest large-scale randomized study CABANA, in which one

third of patients with AF had heart failure of class II-III as per New-York classification, did not demonstrate superiority of catheter ablation regarding lowered risks of death, stroke and bleedings as compared to anti-arrhythmic therapy [97].

At present intracardiac catheter RFA and balloon cryoablation (cryoisolation) of pulmonary veins are the most common types of intervention treatment of AF.

#### 8.6.2. Preparation of patients for catheter ablation

The preoperative preparation to isolation of the pulmonary veins is of great importance for safe performing of the procedure and should include:

- 1) Obligatory methods for investigation of a patient (complaints, history, complete blood count and biochemical blood analysis, coagulogram, ECG, echocardiography (EchoCG), Holter ECG monitoring);
- 2) Additional investigation methods: blood test for thyroid hormones, computed tomography of the heart with contrast enhancement (if possible), ECG stress test or stress echocardiography and also coronary angiography if necessary;

**Table 11. Recommendations on the use of non-anti-arrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation recurrences**

Recommendation	Class	Level	References
ACE inhibitors, ARB and beta-blockers are advisable for prevention of AF in patients with heart failure and lowered left ventricular ejection fraction	IIa	A	81-82
ACE inhibitors or ARB are advisable to prevention of AF in patients with essential hypertension, especially if left ventricular hypertrophy is present.	IIa	B	83
The treatment with ACE inhibitors or ARB may be considered in patients with AF recurring after cardioversion or with simultaneous administration of AAD	IIb	B	84
It is not recommended to administer ACE inhibitors or ARB for prevention of AF recurrences in patients without concomitant cardiovascular diseases (essential hypertension, post-infarction atherosclerosis, heart failure)	III (harm)	B	1-3

- 3) Obligatory anticoagulant therapy: vitamin K antagonists (target INR values 2-2.5) or new oral anticoagulants (NOAC) (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) shall be administered 3-4 weeks before the surgery. For young patients with ectopic (focal) AF form and low risk of thromboembolic complications (CHADS2VASC (see below) score 0-2), the duration of anticoagulant therapy may be reduced provided that left atrium thrombosis is ruled out by transesophageal or intracardiac echoCG or computed tomography. In order to reduce the risk of bleedings it is possible to withdraw NOAC 24 hours (Rivaroxaban) or 12 hours (Apixaban, Dabigatran) before the procedure [98-100].
- 4) Catheter ablation may be performed with simultaneous administration of the drugs of NOAC group: Dabigatran [recommendation class I, A] and Rivaroxaban [recommendation class I, B]. Heparin is administered intravenously under control of ACT (blood clot formation time) (not less than 300-350 s) during catheter ablation.
- 5) It is recommended to resume the therapy with NOAC not later than 3-5 hours after completion of catheter ablation to exclude hemopericardium and risk of other potential bleedings [88].

### 8.6.3. Technique of catheter ablation

Full isolation of the ostia of the pulmonary veins (PV) [recommendation class I, A] as the main trigger factor for AF [88] is the most important and in a significant number of cases also a sufficient goal of catheter ablation in patients with both paroxysmal and persistent AF form. This goal can be achieved using catheter isolation of the ostia of the pulmonary veins with the help of radio frequency energy (RFA) or balloon cryoablation (Fig. 3). Isolation of the pulmonary veins can be achieved in case of extended (antral) circular isolation of the pulmonary veins using navigation non-fluoroscopic 3D-mapping systems.

Designation by arrows: 1 – circular catheter for recording the electric activity from the ostium of the pulmonary vein; 2 – catheter for RFA; 3 – balloon catheter for cryoablation positioned in the ostium of the pulmonary vein.

The study FIRE&ICE (2016) comparing the use of radio frequency energy and cryoablation in paroxysmal AF form demonstrate their equal efficiency: about 65% of cases with preservation of the sinus rhythm without administration of anti-arrhythmic drugs for a year after the intervention [101]. In case of AF recurrence, what is associated in most cases with incomplete isolation of the pulmonary veins or delayed recovery of trigger activity conduction from the pulmonary veins to the left atrium, it is possible to perform repeated catheter isolation of the ostia of the pulmonary veins. This increases the total efficiency in preservation of the sinus rhythm up to 80% and more. Isolation of the pulmonary veins is also recommended as the first catheter intervention (radio frequency or cryoablation) for patients with persistent AF form [88].

The efficiency of catheter isolation of the pulmonary veins in patients with persistent and long-standing persistent AF is lower than that in patients with paroxysmal form. Attempts of extended actions in the left atrium (in addition to PV isolation) including linear ablation (modification) of the substrate LA myocardium, zones of so-called CAFÉ (complex atrial fractionated electrograms) in LA, ablation of parasympathetic ganglia, rotors, were made to increase the efficiency of interventions in this patient category. Although the results obtained at some centers, proved to be promising, prospective randomized trials (STARAF, REAFIRM) [102-103] did not confirm the efficiency of such interventions. At present these impacts on the AF “substrate” with the purpose to enhance the efficiency of RFA as the routine practice do not have convincing justification [recommendation class IIb, B/C].

The efficiency of catheter ablation is the highest in subjects aged under 65 years, without signs of organic heart affection, essential hypertension and sleep apnea, having normal or insignificantly enlarged left atrium volume. Catheter ablation may be considered as the first stage of anti-arrhythmic treatment in these patients. The efficiency of intervention in these patient categories may exceed 80%.

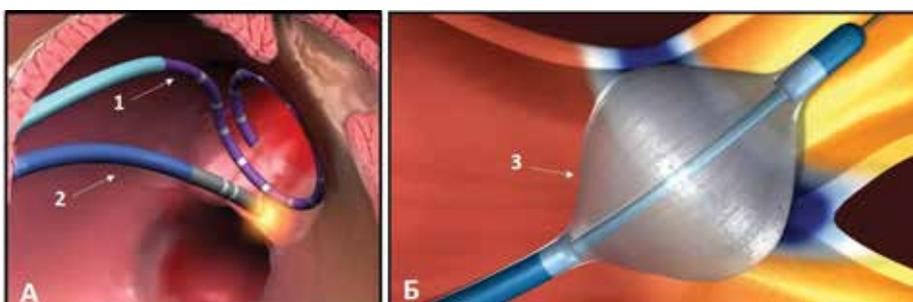
The issue on the usefulness of catheter ablation in subjects with asymptomatic course of AF of any form is not solved finally. The question about the intervention in this patient category should be solved taking into account patient's individual risks and preferences [recommendation class IIb, C].

The recommendations on catheter and surgical ablation in AF are summarized in Table 12.

Catheter ablation of AF is associated with the risk of severe and potentially fatal complications including stroke (<1%), cardiac tamponade 1-2%), vessel injuries (2-4%), chronic phrenic nerve palsy (1-2%), pulmonary vein stenoses (<1 %), atrio-esophageal fistulas (<0.5%) etc. The rate of lethal outcomes is less than 0.2%. Besides that, asymptomatic embologenic cerebral foci are revealed by MRI in 5-20% of cases. Therefore, catheter ablation of AF should be performed by specialists having sufficient experience in performing such interventions who can diagnose and correct possible complications of the procedure timely and the surgery itself should be performed at a specialized medical center on regularly basis.

Anticoagulant therapy should be administered to all patients in the perioperative period and for not less than 3 months after the intervention even if there are no AF recurrences. A patient should receive the complete and confident information on the benefit, risks and alternative possibilities for treatment of AF before making a decision about the invasive intervention.

The so-called “Labyrinth” surgery including surgical isolation of the pulmonary veins and myocardium fragmentation of both atriums with the help of the so-called technique “Cut and suture” or intraoperative ablation using special bipolar radio frequency



**Figure 3. isolation of the ostium of the pulmonary vein by the method of:**  
**A – radio frequency catheter ablation;**  
**B – balloon catheter cryoablation**  
 Designation by arrows: 1 – circular catheter for recording the electric activity from the ostium of the pulmonary vein; 2 – catheter for RFA; 3 – balloon catheter for cryoablation positioned in the ostium of the pulmonary vein.

**Table 12. Recommendations on catheter and surgical ablation in AF**

Recommendations on catheter ablation	Class	Level	Reference
Catheter ablation is indicated for patients with symptomatic paroxysmal AF, which is resistant to one or more AAD of class I or III	I	A	88
Catheter ablation is advisable for patients with symptomatic persistent AF, which is resistant to one or more AAD of class I or III	IIa	B	88
Catheter ablation is advisable in patients with heart failure and concomitant AF	IIa	B	96
Catheter ablation can be considered in case of symptomatic long-standing persistent (> 1 year) AF	IIb	C	88
Ablation of "AF substrate" (linear ablation, ablations of CAFE (complex atrial fractionated electrograms), LA ganglia) may be considered as additional stages of catheter ablation	IIb	B	102-103
Catheter ablation may be considered in patients with asymptomatic course of paroxysmal and persistent AF	IIb	C	88
Recommendations on surgical ablation			
Surgical ablation is indicated in case of open-heart surgeries such as mitral valve replacement, coronary artery bypass grafting and others when anti-arrhythmic drugs are not effective	I	B	88
Surgical ablation is advisable in patients with persistent and long-standing persistent AF without other indications for open-heart surgery when previous one or more intracardiac catheter ablations were ineffective	IIa	B	88
Surgical ablation may be considered in patients with paroxysmal AF without other indications for open-heart surgery when previous one or more intracardiac catheter ablations were ineffective	IIb	B	88

**Table 13. Recommendations on ablation of atrioventricular connection in patients with atrial fibrillation for HR control**

Recommendations	Class	Level	Reference
The usefulness of ablation of AV node for HR control should be considered, if the ventricular rhythm rate is not controlled by drugs, it is not possible to prevent AF recurrences with the help of anti-arrhythmic drugs or latter cause serious side effects and catheter or surgical ablation of AF is not indicated, proved to be ineffective or its possibility was rejected	IIa	B	105-106
Ablation of AV node is advisable in patients with permanent AF and indications for cardiac resynchronization therapy (heart failure of functional classes III-IV as per NYHA, in spite of the optimum drug therapy, with LVEF ≤35% and QRS complex duration ≥130ms)	IIa	B	104
The usefulness of ablation of AV node should be considered in patients who are resistant to resynchronization therapy, in whom high HR with AF does not allow to perform the effective biventricular stimulation and Amiodarone is not effective or is contraindicated	IIa	C	107-108
Ablation of AV node is advisable in patients with any AF form, dramatically lowered function of LV (EF ≤35%) and severe heart failure (functional-class III -IV as per NYHA). After ablation of AV node the usefulness of biventricular stimulation should be considered	IIa	C	107-108
Ablation of AV node may be considered for HR control in patients with supposed arrhythmogenic cardiomyopathy, impossibility to control the ventricular contraction rate using drugs, if AF triggers/substrate ablation is not indicated, proved to be ineffective or impossible	IIb	C	1-3, 88
The usefulness of ablation of AV node with subsequent resynchronization may be considered in patients with permanent AF, LVEF ≤ 35% and heart failure of functional classes I-II as per NYHA with simultaneous optimum drug therapy for HR control if the drug therapy is insufficiently effective or causes side effects	IIb	C	1-3, 88
Catheter ablation of AV node is not indicated without previous attempts of the drug treatment in order to control HR or catheter ablation of AF with the purpose to maintain the sinus rhythm	III	C	1-3

catheters or special catheters for intracardiac cryothermal exposures may be performed as an additional open-heart intervention in patients with AF referred for surgical treatment of the cardiac pathology (valve replacement, coronary artery bypass grafting etc.) (see Table 12). Surgical methods for treatment of AF allow to perform more reliable rhythm control in patients with persistent and long-standing persistent AF (in 70-90% of cases in the remote future) as compared to traditional catheter interventions. At the same time, intraoperative interventions are associated with the higher risk of complications (up to 6-10%).

#### **8.6.4. Ablation of atrioventricular connection and ventricular stimulation**

Ablation of atrioventricular (AV) connection and pacemaker (PM) implantation provide for highly effective control of ventricular contraction rate in patients with AF thereby improving the life quality of these patients but without significant influence on the prognosis. Generation of total or partial (modification of AV conduction) of atrioventricular block is achieved with the help of catheter destruction of the atrioventricular node or His bundle using radio frequency current.



**Figure 4. Atrial fibrillation in a patient with WPW syndrome with conduction via Kent bundle. Ventricular contraction rate is 160-250 per minute.**

Ablation of AV connection is justified when heart rate control in AF cannot be achieved using the drugs influencing the atrioventricular conduction (see above). Ablation of AV connection may be performed in any variant of clinical AF course but it is carried out the most often in patients with permanent AF form, i.e. in those cases when sinus rhythm preservation is impossible or recognized as not necessary.

The implantable PM should have rate-adaptive function. Single chamber ventricular stimulation in VVIR mode is used for patients with permanent AF form; dual chamber atrial and ventricular stimulation (DDDR) is used in patients with periods of sinus rhythm. Decision on the need to implant a resynchronizing device or automatic cardioverter-defibrillator is made basing on availability of respective additional indications (Table 13).

#### **8.6.5. Atrial fibrillation and flutter in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW)**

The presence of WPW syndrome increases the probability of atrial fibrillation and flutter paroxysms. Besides that, availability of an accessory conduction path (ACP) influences critically on the nature of electrocardiographic and clinical signs of these arrhythmias.

Patients with ventricular pre-excitation and AF/AFL have high risk of accelerated conduction via ACP resulting in high ventricular contraction rate (Fig. 4) with potential probability of transformation of AF/AFL to ventricular fibrillation and occurrence of sudden cardiac death (SCD). The rate of SCD in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome is from 0.15 to 0.39% over 3-22 years. Catheter ablation of the accessory path is recommended in patients with AF having signs of antegrade conduction via ACP [109-110]. This procedure is safe and effective and may be considered as the strategy for prevention of SCD [I, B] [111-112]. Emergency catheter ablation of ACP is recommended in patients with AF and presence of ACP with history of SCD [109]. Documented AF episodes with short RR interval (<250 ms) are one of risk factors of SCD in patients with WPW syndrome. The usefulness of ablation should be discussed in patients with WPW syndrome and the high risk of AF, in sportsmen going in for competitive sport types and also in workers having dangerous professions such as drivers of public transport, pilots etc.

#### **8.6.6. Surgical and hybrid ablation in AF**

Surgical ablation is indicated in patients with symptomatic AF which is resistant to anti-arrhythmic therapy of classes I or

III (any course form except for permanent AF) in case if a open-heart surgery is scheduled for a patient (Table 12a): mitral, aortic, tricuspid valve replacement; closing septal defects, coronary artery bypass grafting or their combination [recommendation class I, B]. Surgical ablation in the process of an open-heart surgery may be performed also in patients with any form of AF and without the experience of administration of anti-arrhythmic drugs [recommendation class IIa, B].

Surgical ablation with absence of other indications for an open-heart surgical intervention in patients with persistent and long-standing persistent, symptomatic AF may be recommended in case of inefficiency of AAD, previous unsuccessful attempts (one or more) of catheter ablations [recommendation class IIa, B]. Surgical ablation may be considered with recommendation class IIb, B in patients with paroxysmal symptomatic AF with the same conditions (Table 12a).

The indications and recommendation classes for hybrid thoracoscopic interventions in patients with different AF forms are identical to the indications for surgical interventions listed above [88].

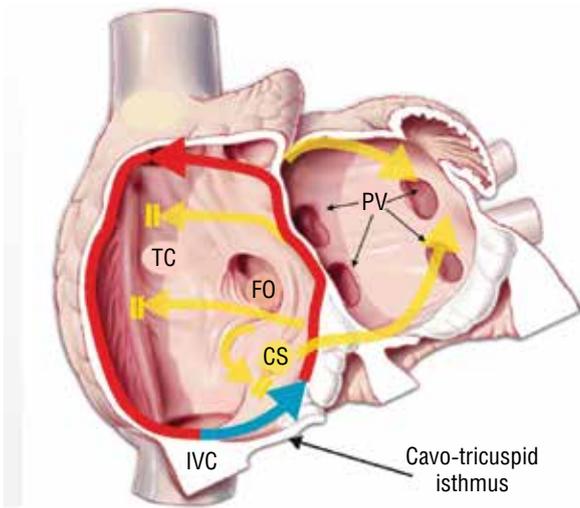
#### **8.6.7. The treatment of patients with atrial flutter (AFL)**

The goals for management of patients with AFL are similar to those in the treatment of AF [113]. Basing on the available data, the risk of stroke in patients with atrial flutter is comparable with that in patients with AF [114]. Besides that, many patients with AFL have concomitant AF [115-116].

AFL is referred to atrial tachycardias caused by circulation of the excitation wave in the topographically extensive contour (so-called "macro-re-entry"), as a rule, around large anatomic structures in the right or left atrium. Depending on topography of arrhythmia macro-re-entry, two basic AFL types are distinguished:

- **typical or "isthmus-dependent" AFL,**
- **atypical AFL.**

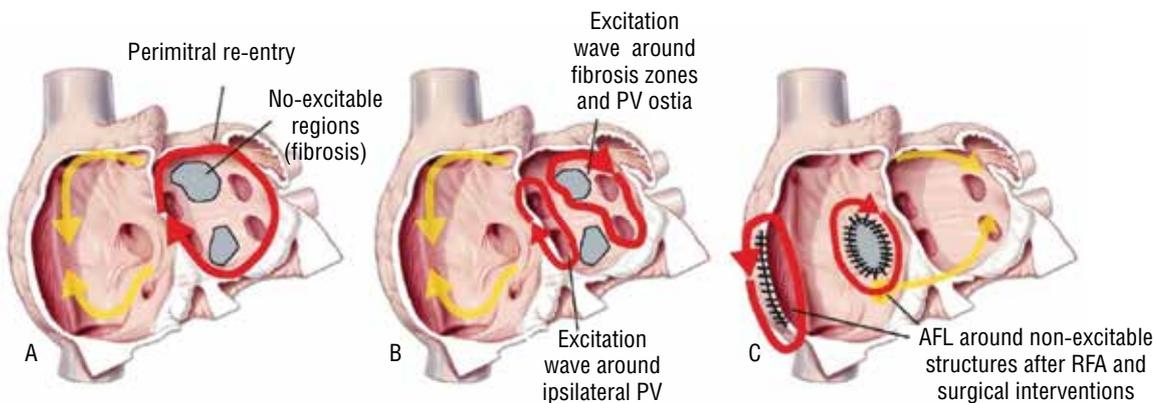
The pulse circulates around the tricuspid valve ring in case of **typical AFL** (Fig. 5). The characteristic feature of this AFL type consists in obligatory repeated passage of the excitation wave via the so-called "cavo-tricuspid isthmus" (CTI), which is the region in the right atrium between the point of flowing of the inferior vena cava in it and the fibrous ring of the tricuspid valve what served as the grounds to call typical AFL as "isthmus-dependent" AFL. The re-entry wave around the tricuspid valve is spreading



**Figure 5. Scheme of typical flutter in the right atrium**

Counterclockwise spreading of re-entry wave of typical flutter is designated by red and blue arrows blue arrow = region of slowed conduction in the zone of CTI; yellow arrows = spreading of excitation in the right and left atria.

Key: SVC = superior vena cava; IVC = inferior vena cava; TC = terminal crest (crista terminalis); FO = foramen ovale; CS = coronary sinus ostium; PV = pulmonary veins.



**Figure 6. Variants of atypical flutter: A – perimitral flutter, B – flutter around the pulmonary veins; C – so-called “incision flutter” occurring after catheter and surgical interventions.**

counterclockwise (when looking from the right ventricle) in the most frequent variant of typical AFL. The excitation wave is spreading in the reversed direction, i.e. clockwise in case of the rarer variant of typical AFL.

All other types of atrial macro-re-entry, the excitation re-entry circuit of which does not include the region of the cavo-tricuspid isthmus, are referred to atypical or “isthmus-independent” AFL. The examples of atypical AFL are electric pulse circulation around the mitral valve, pulmonary veins, fibrosis zones and also around other non-excitable atrial structures including those formed after RFA and open-heart surgical interventions (Fig. 6).

AFL develops practically always with AV-block of degree II and certain, not uncommonly variable ratio of atrioventricular conduction because of high rate of atrial pulsation which exceeds, as a rule, “Wenckebach point” level of the AV node. The variant with permanent ratio of AV-conduction is called the regular AFL form (Fig. 7), and the variant with inconstant ratio is called the irregular AFL form (Fig. 8).

Depending on the ventricular rhythm rate, normosystolic AFL variant (mean rate in the range from 60 to 100 per minute), bradysystolic AFL variant (rate of less than 60 per minute) and tachysystolic AFL variants (rate of more than 100 per minute) are distinguished.

The development of AFL is a consequence of disturbed processes of electric excitation conduction in the myocardium of the right or left atrium caused, in its turn, by different pathologic

processes creating conditions for stable circulation of the electric pulse along a large loop of excitation re-entry (macro-re-entry).

Atrial flutter represents in ECG the regular high-amplitude atrial rhythm with high rate (usually from 250 to 400 per minute) and absence of clear isoelectric line between atrial complexes (F waves) at least in one ECG-lead.

“Saw-tooth” atrial “F”-waves with the maximum amplitude in leads II, III and aVF and also with absence of isoline between them in these or other ECG leads are the leading electrocardiographic signs of typical AFL. It is important to mention that F-waves in the leads II, III and aVF are negative in the frequent variant of pulse circulation around the tricuspid valve in the “counterclockwise” direction (Fig. 8), and they are positive in the same ECG leads in the rare variant of pulse circulation in the “clockwise” direction (see Fig. 7).

Atypical AFL represents usually wave-shaped, rarer saw-tooth atrial activity differing from typical AFL in its ECG-morphology (Fig. 9). Discrete F-waves can be absent at all in standard ECG in some cases of atypical AFL, and transesophageal or intracardiac EPI is required for precise diagnosis of AFL type.

Spontaneous AFL paroxysms are initiated by atrial extrasystoles and when performing EPI, they can be induced and stopped by electric stimuli.

Atrial flutter (similar to atrial fibrillation) is classified in paroxysmal, persistent or permanent forms by its course nature.



Figure 7. Typical isthmus-dependent AFL (“clockwise” variant) with rate (of F waves) of up to 260 per minute with conduction to the ventricles of 2:1.

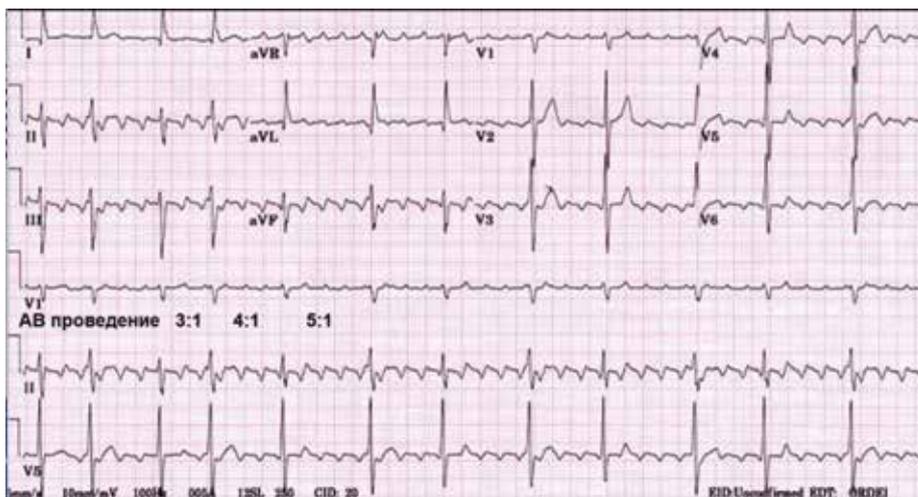


Figure 8. Typical isthmus-dependent AFL with FF wave rate of 250 per minute (“counterclockwise” variant) with variable ratio of atrioventricular conduction from 3:1 to 5:1, i.e. so-called “irregular” AFL form.

Clinical symptoms of AFL depend on ventricular rhythm rate and severity of the underlying cardiac pathology and are similar to those described above for atrial tachycardias.

When AFL (similar to AF) lasts for more than 48 hours patients have increased probability of thrombogenesis in the atriums (first of all, in auricle of the left atrium) what generates a threat of thromboembolic complications. The long therapy with indirect anticoagulants is indicated for these patients if they have concomitant risk factors of thromboembolic complications (as per CHADS2-VASC2 score). Problems concerning prevention of thromboembolic complications in patients with AF and AFL are presented in detail in respective section of these recommendations.

Intravenous administration of Procainamide, Propafenone, Refralon, Sotalol or Amiodarone and also transesophageal atrial electrostimulation are used to stop AFL attacks. Pharmacologic cardioversion using the anti-arrhythmic drug of class III Refralon may be used to recover the sinus rhythm in patients with persistent AFL form (similar to persistent AF). In cases when AFL is associated with pronounced hemodynamic disorders (arterial hypotension, acute coronary insufficiency or heart failure) the emergency electric cardioversion is a method of choice for stopping arrhythmia. Electric cardioversion is also used as a scheduled procedure if attempts of pharmacological cardiac rhythm recovery are ineffective (see above). If an AFL episode lasts for more than 48 h, the sinus rhythm recovery requires prevention of “normalization” thromboembolic complications. The preventive approaches used with this purpose are similar to those used in atrial fibrillation and are considered below.

Beta-adrenergic blockers, Digoxin and their combination and also Verapamil are used to lower the ventricular rhythm rate in tachysystolic AFL variant; these drugs are administered

intravenously in acute situations and also per os with the purpose of long-term control of heart rate.

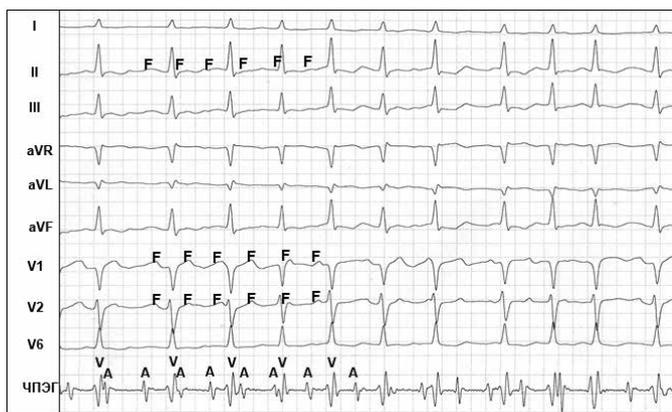
Catheter ablation of the cavo-tricuspid isthmus is a method of choice in the treatment of patients with repeated paroxysms of typical AFL and in persistent typical AFL. This intervention allows to achieve the radical removal of arrhythmia in overwhelming majority (about 95%) of patients with typical atrial flutter. Other supraventricular tachyarrhythmias, the most often paroxysmal atrial fibrillation (AF), are observed in not less than 15-20% of patients after successful ablation of cavo-tricuspid isthmus.

Ablation of cavo-tricuspid isthmus in isthmus-dependent AFL (clockwise or counterclockwise variants) allows to prevent AFL recurrences in 90-95% of patients [117]. This procedure reduces effectively AF recurrences in some patients [118-119] and will help escape unnecessary hospitalizations [120]. Isthmus ablation is a relatively safe and more effective method than anti-arrhythmical drug therapy and it is recommended in recurring course of atrial flutter. Catheter ablation of left atrial macro-re-entry tachycardia is a more complex procedure with lower efficiency and high level of postoperative recurrences.

The recommendations on the treatment of atrial flutter are presented in Table 14.

## 9. PREVENTION OF STROKE AND SYSTEMIC EMBOLISM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A very important problem for patients with AF consists in increased risk of ischemic stroke (IS) and systemic thromboembolism (STE), which are the most often of cardioembolic origin what is associated with thrombogenesis in the auricle, rarer in the cavity of the left atrium [121-122]. The mechanisms favoring thrombosis include slowed blood flow, endothelium dysfunction and also



**Figure 9. Atypical atrial flutter, irregular form with atrial pulsation rate of FF=300 per minute and conduction to ventricles of 2:1 and 3:1.**  
 Key: TEEG – transesophageal electrogram, A – atrial oscillations, V – ventricular oscillations.

**Table 14. Recommendations on prevention and treatment of atrial flutter (AFL)**

Recommendations	Class	Level	Reference
Antithrombotic therapy with the same risk profile as that used for AF is recommended for patients with atrial flutter	I	A	117
Ablatio of cavo-tricuspid isthmus in the treatment of typical AFL is recommended for patients with ineffective anti-arrhythmical drug therapy or as the first line of the treatment taking into account patient’s preferences	I	B	119
Overdriving atrial stimulation in patients with flutter should be considered as an alternative to electric cardioversion provided that a healthcare facility has the appropriate equipment and experience	IIa	B	117
If AFL was recorded before ablation of AF, it is advisable to perform simultaneous catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus and catheter ablation of AF	IIa	C	120

systemic and local activation of the blood coagulation system [123-125]. IS accounts for more than 90% in the structure of all thromboembolic complications in patients with AF.

Stroke is second-the most frequent cause for mortality in the world and about 80% of strokes are of ischemic nature. Cardioembolic stroke has the worst prognosis among ischemic strokes what is associated with the high mortality and stable disablement [126-128].

**9.1. Stratification of the risk of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation**

In order to make a decision on the necessity to prevent stroke in each patient one should assess the risk of this complication. The approaches to stratification of the risk of stroke underwent several changed recently. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale is the base for stratification today [1-2]. The age ≥75 years and history of ischemic stroke/transient ischemic attack/systemic embolism are assessed as 2 points, and other risk factors (chronic heart failure/ left ventricular dysfunction, arterial hypertension, age of

65-74 years, diabetes mellitus and presence of a vascular disease: history of myocardial infarction, atherosclerosis of the lower extremity peripheral arteries, aortic atherosclerotic plaque) are estimated as 1 point (Table 15).

The risk of stroke is considered as low in patients with AF receiving not a single point in CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale. These patients do not anticoagulant therapy (ACTh).

On the whole the benefit from administration of the anticoagulant therapy may be expected in case of score 1 in males and score 2 in females. But the studies, which proved the efficiency of anticoagulants (ACG), included patients with the higher risk of stroke, therefore, at present we have strict evidence of efficiency of ACG in case of the total score ≥2 for males and ≥3 for females.

At present the role of biomarkers (highly sensitive troponins T and I and N-terminal precursor of cerebral sodium uretic peptide) is investigated as additional risk factors of stroke among potential risk factors of stroke for male patients having score 1 and female patients having score 2 [2].

**Table 15. Risk factors of stroke and systemic embolism in patients with AF and their significance expressed as a score (CHA2DS2-VASc scale)**

Risk factors	Score
“C” Chronic heart failure/ left ventricular dysfunction	1
“H” Arterial hypertension	1
“A” Age ≥75 years	2
“D” Diabetes mellitus	1
“S” History of ischemic stroke/transient ischemic attack/systemic embolism	2
“VASc” Vascular disease (history of myocardial infarction, atherosclerosis of the lower extremity peripheral arteries, aortic atherosclerotic plaque)	1
Age of 65-74 years	1
Female sex	1

## 9.2. Antithrombotic drugs used for prevention of stroke/ thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation

### 9.2.1. Acetylsalicylic acid

Primary prophylaxis of IS in patients with AF using acetylsalicylic acid (ASS) was assessed in eight large-scale randomized trials [AFASAK-1, BAATAF, SPAF I-III, SPINAF, CAFA], the combined meta-analysis of which [129] showed that ASS lowered relative risk of ischemic stroke, systemic embolism and death by 28% as compared to absence of antithrombotic therapy.

ASS is inferior in its efficiency to peroral anticoagulants both Warfarin and Apixaban, the comparison with which was included in the AVERROES study [130], which showed that Apixaban was more effective than ASS by 55% regarding prevention of the risk of IS/SE with practically comparable rate of massive bleedings. The results of this study served as the last grounds for exclusion of Aspirin from the list of recommended antithrombotic drugs for prevention of IS/SE in patients with nonvalvular AF in the European and Russian recommendations dated 2016-2017 [1-2].

### 9.2.2. Combination of acetylsalicylic acid and Clopidogrel

The efficiency of double anti-thrombotic therapy with Clopidogrel and ASS was investigated in the ACTIVE study, branch A of which included comparison of the double antiaggregant therapy with monotherapy with ASS, and in the branch W the combination of Clopidogrel and ASS was compared with Warfarin [131-132].

The branch W demonstrated superiority of Warfarin over the double anti-thrombotic therapy regarding reduced risk of stroke, thromboembolism, myocardial infarction or death because of cardiovascular causes with comparable rate of bleedings including massive ones. The double anti-thrombotic therapy was more effective by 11% as compared to monotherapy, first of all due to

lowered rate of ischemic strokes but the frequency of massive bleedings was considerably higher in the double therapy group. The use of double anti-thrombotic therapy with the purpose of prevention of stroke and systemic embolism in patients with AF is not recommended in connection with the above data and also taking into account introduction of effective and safe direct peroral anticoagulants (DPACG) [1-2].

### 9.2.3. Vitamin K antagonists

For a long time vitamin K antagonists (VKA), in particular Warfarin, had been the only peroral anticoagulants which proved their efficiency in prevention of stroke in patients with AF.

The convincing evidences were obtained in six randomized clinical trials [AFASAK-1, SPAF-1, BAATAF, SPINAF, EAFT and CAFA], the combined meta-analysis of which [129] revealed lowered relative risk of stroke (by 2/3) and risk of death (by 1/4) as compared to placebo or administration of ASS.

The mechanism of action of VKA is associated with inhibition of formation of four vitamin K-dependent blood coagulation factors in the liver what results finally in lowered production of thrombin, the key enzyme of blood coagulation.

But availability of the narrow therapeutic window, necessity of monitoring and difficulties in maintaining the international normalized ratio (INR) in the therapeutic range limit the use of Warfarin in the wide clinical practice. Lately the requirements to adequacy of anticoagulation provided by Warfarin became stricter. The TTR parameter reflecting the percentage (%) of INR measurements within the therapeutic range should be not less than 70%.

In 2016 European experts suggested to use SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> index to prognosticate the possibility to maintain INR in the therapeutic range, see Table 16 [133].

Table 16. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score for assessing prognosis in maintaining TTR >70% in patients receiving VKA

Abbreviation	Parameter	Score
S	Female sex	1
A	Age <60	1
ME	Medical history	1
T	Treatment	1
T	Tobacco use (doubled)	2
R	Race (doubled)	2

Abbreviations: CHF – chronic heart failure, IS – ischemic stroke

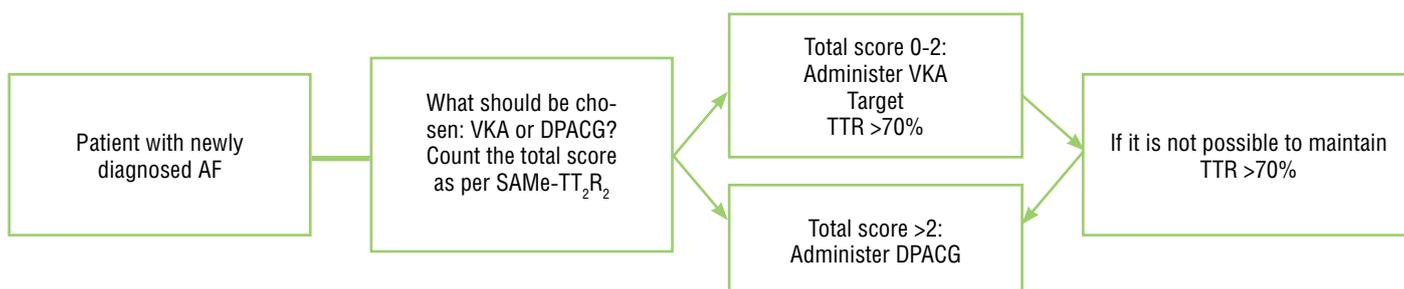


Figure 10. Anticoagulant selection algorithm in a patient with AF having not experience in the anticoagulant therapy [133]

It is suggested to count the total score as per SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scale before selecting an anticoagulant for a patient with AF having no experience of their intake. According to the authors, the total score of higher than 2 is associated with high probability of difficulties in selection of INR, and it is worth to administer DPACG to such patients at once (see Fig. 10). It should be noted that this index was not validated in large cohorts and it is finally not unclear how far its wide use is justified.

### 9.2.3.1. Practical aspects of the therapy with Warfarin

The therapy with Warfarin requires selection of the individual therapeutic dose with reaching the target INR values. The algorithm for selection Warfarin doses is presented in Table 17. Warfarin should be taken once daily at the same point of time. INR should be checked for the first time on day 3-4, then INR should be checked every 2-4 days. Warfarin dose is considered as selected when two close successive INR values are obtained in the target range. INR values measured in different laboratories (including measurements with a portable coagulometer) may differ from each other, and the permissible difference is not more than 20%. It is advisable to use the same laboratory at the stage of dose selection. The lower starting doses (2.5-3.75 mg) are recommended for patients: aged above 75 years, having low body weight, chronic heart/renal failure, in the early postoperative period, with initial hepatic function disorder, in case of concomitant use of Amiodarone. INR may be checked monthly after selection of the individual warfarin dose. The present recommendations allow to extend the period between INR changes in a patient receiving a constant warfarin dose for a long time and having no INR fluctuations to once in 6 weeks.

It is necessary to aim at maintenance of INR in the target range of 2.0-3.0 in all patients including elderly ones. The values of 1.6-

2.2 for elderly patients accepted earlier as safe are considered at present as unjustifiably low because of twofold increased risk of stroke at INR < 2.0.

One should aim at lower INR values (2.0-2.5) when Warfarin is administered in combination with antithrombotic drugs (acetylsalicylic acid or Clopidogrel) or when the therapy is restarted after bleeding.

Such term as "Warfarin average dose" does not exist. Patients differ in the level of the maintenance dose what is associated with several both clinical and genetic factors.

One can speak of true resistance to Warfarin if Warfarin dose  $\geq 20$  mg does not result in reaching the target INR values. According to the literature, the number of such cases among patients receiving Warfarin does not exceed 1%. Medical practitioners are often afraid to increase Warfarin dose to more than 7.5 mg what is unjustified because the risk of bleedings does not depend directly on the Warfarin dose but is associated with presence of potential bleeding sources and excessive hypocoagulation. The greater danger regarding hemorrhagic complications exists for patients who need low Warfarin doses (not more than 2.5 mg) for reaching the target INR values what is associated with genetic disturbance of Warfarin metabolism.

### 9.2.3.2. Drug interactions with Warfarin

Warfarin is the drug which is characterized by multiple drug interactions, therefore, when administering the concomitant therapy, one should prefer the drugs not influencing the anticoagulant effect of Warfarin in order to rule out adverse drug interactions (Table 18.).

But if a drug influencing Warfarin cannot be replaced, it may be administered. In this case one should check INR 3-5 days after

**Table 17. Algorithm for selection of warfarin dose (2.5 mg tablets)**

The first 2-3 days – 2 tablets (5 mg) once daily at the same point of time		
Day 3-4	INR <1.5	Increase the daily dose by 1/4 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR 1.5-2.0	Do not change the daily dose. INR should be checked in 2 days.
	INR $\geq$ 2.0	Miss 1-2 intakes of Warfarin. Resume the therapy in the dose of 1 tab. when INR is 2.0-2.5. INR should be checked in 1-2 days.
	INR > 3.0	Miss 2 intakes of Warfarin. Resume the therapy in the dose of 1/2 tab. when INR is 2.0-2.5. INR should be checked in 1-2 days.
Day 5-6	INR <1.5	Increase the daily dose by 1/2 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR 1.5-2.0	Increase the daily dose by 1/4 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR 2.0-2.5	Do not change the daily dose. INR should be checked in 2 days.
	INR 2.5-3.0	Increase the daily dose by 1/4 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR > 3.0	Miss 1-2 intakes of Warfarin. Resume the therapy in the dose of 1 tab. when INR is 2.0-2.5. INR should be checked in 1-2 days.
Day 7-8	INR <1.5	Increase the daily dose by 1/2 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR 1.5-2.0	Increase the daily dose by 1/4 tab. INR should be checked in 2 days.
	INR 2.0-3.0	Do not change the daily dose. INR should be checked in 2 days.
	INR > 3.0	Miss 1-2 intakes of Warfarin. Resume the therapy when INR is 2.0-2.5. Lower the dose by 1/2 tablet. INR should be checked in 1-2 days.
Later INR should be checked once in 2-3 days using the algorithm of day 7-8.		

*Note. In addition to association with several clinical parameters (elderly age, hepatic/renal function disorder, concomitant therapy with Amiodarone), a correlation is revealed between Warfarin dose and ethnicity what allows to consider reduction of the starting dose of Warfarin for these patients from 5 to 2.5-3.75 mg/day.*

**Table 18. Drug interactions with Warfarin**

Усиливают действие варфарина	Ослабляют действие варфарина
ANTIBIOTICS Penicillins, cephalosporins of generation 2-3, monolactams, Erythromycin Tetracycline, Metronidazole	SEDATIVE DRUGS and ANTICONVULSANTS barbiturates Carbamazepine
CARDIOLOGIC DRUGS Amiodarone, Propafenone, Quinidine Dysopyramide	
NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	CYTOSTATICS Azathioprine Cyclosporine
ANABOLIC STEROIDS	
GASTROENTEROLOGICAL DRUGS Cimetidin Omeprazole	GASTROENTEROLOGICAL DRUGS Sukralfte Antacides
ISONIAZIDE LOVASTATIN	RIFAMPICIN
ALLOPURINOL	
BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENTS Ginkgo Biloba, garlic extract, angelica, papaya extract, vitamin E, Devil's claw (included in the composition of BAS for treatment of arthritis), red sage (included in the composition of Huatuo Pills), Saint-John's wort	BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENTS Ginseng, coenzyme Q10

beginning of the therapy and, if necessary, change Warfarin dose. It is important to have in mind that several biologically active supplements can interact with Warfarin, therefore, it is better to avoid them in order to escape excessive hypocoagulation. The administration of multivitamins is allowed except for the products containing the high vitamin K dose (such drugs are not registered in RF).

One-time use of large quantity of alcohol intensifies the action of warfarin and increases the risk of hemorrhagic complications. Chronic alcohol use vice versa lowers the anticoagulant effect. Therefore, it is better for a patient receiving Warfarin to restrain him(her)self from alcohol use.

#### **9.2.3.3. Alimentary interactions with Warfarin**

The intake of products with high content of vitamin K lowers efficiency of Warfarin what is manifested in decrease of INR. The products with high content of vitamin K (300-600 µg/100 g) include dark-green vegetables especially the upper fresh leaves: early cabbage, spinach, mangold leaves, lettuce, Brussel sprouts. The significant quantity of vitamin K is contained in mayonnaise due to vegetable oils (soya, palm oils). The intermediate place regarding vitamin K content is taken by the products containing from 100 to 300 µg of vitamin K per 100 g of the product (haricot, iceberg lettuce, green onion). Dairy products, bakery products, tea, coffee, other vegetables (cucumbers, tomatoes) and fruits contain insignificant quantity of vitamin K (less than 100 µg/100 g of product) and they may be consumed without special limitations. The greater part is vitamin K degrades during the thermal processing. The practice experience evidences that it the most important not to refuse from intake of fresh vegetables but to keep to approximately identical diet over the whole period of the treatment with Warfarin.

#### **9.2.4. Direct peroral anticoagulants**

Direct peroral anticoagulants (DPACG) include inhibitors of Xa blood coagulation factor (Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban,

which is not approved in RF) and direct thrombin inhibitor Dabigatran.

All DPACG differ from VKA in fastness of reaching (about 2 hours) of the prognosticated anticoagulant effect, similar half-life in blood (about 12 hours), fixed dose and absence of the need to perform the routine laboratory control. ALL DPACG have the renal excretion path from the organism, which is the most pronounced in Dabigatran (up to 80%).

Dabigatran etexilate (hereinafter referred to Dabigatran) was compared with Warfarin in the RE-LY study, Rivaroxaban was compared with Warfarin in the ROCKET-AF study and Apixaban was compared with Warfarin in the ARISTOTLE study and just the results of these studies formed the basis for existing recommendations on antithrombotic therapy in patients with AF [134-136]. While each DPACG has its peculiarities, all three drugs approved in RF demonstrated in the studies of phase 3 common features consisting in the efficiency regarding prevention of stroke and thromboembolism which was at least comparable with that of Warfarin, higher safety in the form of lowered risk of hemorrhagic strokes and in presence of the trend to decreased total mortality. It should be emphasized that the study design provided the comparison with Warfarin and DPACG were not compared between each other, what makes it impossible to state the superiority of any of them.

The results of the studies showed that the efficiency of Dabigatran in the dose of 150 mg and Apixaban regarding lowered risk of stroke and arterial thromboembolism was higher than that of Warfarin, and the efficiency of Dabigatran in the dose of 110 mg and Rivaroxaban did not differ from that of Warfarin. The rate of massive bleedings in patients receiving Dabigatran in the dose of 150 mg and Rivaroxaban was equal to that in patients using Warfarin. The superiority regarding massive bleedings were observed in patients receiving Apixaban and Dabigatran in the dose of 110 mg as compared to Warfarin.

The analysis of the structure of massive bleedings showed that both doses of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban were superior to warfarin regarding lowered rate of intracranial bleedings, i.e. this benefit is observed for all DPACG. Nevertheless, patients receiving Dabigatran in the dose of 150 mg twice daily and Rivaroxaban had more gastrointestinal bleedings as compared to Warfarin.

Apixaban proved to be the only one DPACG, which confidently lowered the risk of death because of all reasons as compared to Warfarin. This benefit was associated, most likely, with simultaneous superiority regarding the risk of strokes, SE and massive bleedings as compared to Warfarin.

**9.3. ALGORITHM FOR ADMINISTRATION OF PERORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

Algorithm for administration of anticoagulants in patients with AF is presented in Fig. 11.

**Key principles on prevention of stroke in patients with atrial fibrillation**

- Peroral anticoagulants are recommended for male patients with total CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score ≥2
- Peroral anticoagulants are recommended for female patients with total CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score ≥3
- The necessity to administer peroral anticoagulants should be considered in males with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc = 1 and females with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc = 2 taking into account the patient's individual features and preferences
- One should avoid to administer peroral anticoagulants and antithrombotic drugs in males and females with AF without risk factors of stroke and systemic embolism
- If VKA are administered, one should aim at thorough control of TTR. If TTR values are low (less than 70%) in spite of good compliance for the treatment, it is necessary to switch to DPACG provided that there are no contraindications (artificial

valves)

- DPACG (if there are no contraindications for their administration) should be preferred as compared to VKA in patients with nonvalvular AF having no experience in use of anticoagulants.
- Only vitamin K antagonists (INR ≥2.0-3.0) are recommended for patients with moderate and severe mitral stenosis or mechanical artificial valve
- The monotherapy with antithrombotic drugs is not recommended for prevention of stroke in patients with AF in spite of available risk of stroke
- The combination of peroral anticoagulants with antithrombotic drugs increases the risk of bleedings and such combination should be avoided if there are no other indications for its administration.

**9.4 RISK ASSESSMENT OF BLEEDINGS**

Hemorrhagic complications are the main problem in the long-term therapy with anticoagulants; they can bring to naught all benefits of anticoagulants in patients with AF. Therefore, when making a decision on prevention of thromboembolic complications, it is necessary to assess the ratio between the risks of stroke and massive bleedings, especially intracranial ones, which are the most dangerous complications of ACTh and can cause patient's disablement and even death.

Different scales were suggested to assess the risk of bleedings in patients with AF and the HAS-BLED scale is the most well known of them (Table 19) [1-2].

The HAS-BLED scale was recommended by experts for risk assessment of bleedings in patients with AF before starting the therapy with anticoagulants before 2016. Patients with the score ≥3 were considered as subjects having high risk of bleedings. In 2016, the European experts rejected the HAS-BLED scale to the advantage of assessing the modifiability of risk factors of bleedings what was associated with unjustified non-administration

<sup>a</sup> – including women without other risk factors

<sup>b</sup> – IIaB for women with one additional risk factor of stroke

<sup>c</sup> – IB for patients with mechanical valve or mitral stenosis

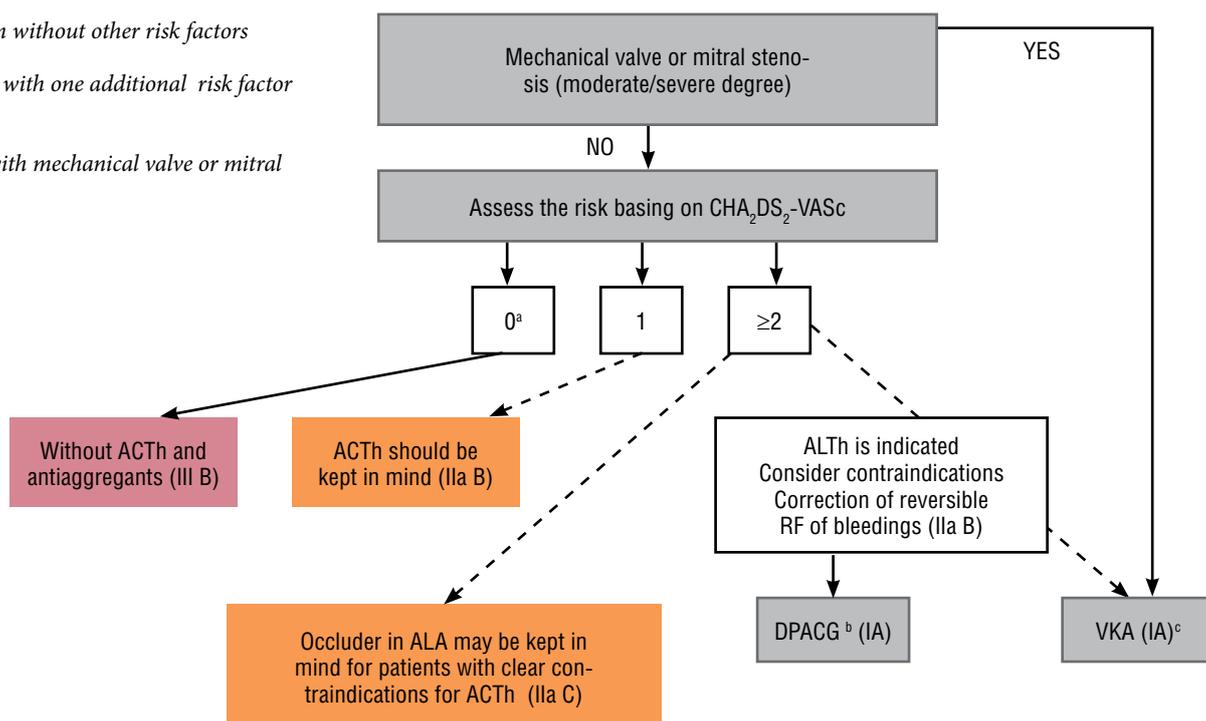


Figure 11. Algorithm for administration of anticoagulants in patients with atrial fibrillation RF – risk factors, AKT – ACTh – anticoagulant therapy, ALA – auricle of left atrium, VKA – vitamin K antagonists, DPACG – direct peroral anticoagulants

**Table 19. HAS-BLEED bleeding risk assessment scale**

Letter*	Clinical characteristic #	Score
H	Hypertension	1
A	Hepatic or renal function disorder (score 1 each)	1 или 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Age > 65 years	1
D	Drugs or alcohol (score 1 each)	1 или 2
Maximum score – 9		

\* First letters of English terms

# "H" – Hypertension – systolic BP >160 mm Hg, "A" – renal or hepatic function disorder: dialysis, kidney transplantation or serum creatinine  $\geq 200$  mmol/l; chronic hepatic disease (e.g., cirrhosis) or biochemical signs of serious hepatic disorder (e.g., bilirubin level is at least 2 times higher than the upper limit in combination with increased activity of AST/ALT/alkaline phosphatase (more than 3 times as compared to the upper limit etc.)), "S" – history of stroke, "B" – history of bleeding and/or predisposition to bleeding, e.g., hemorrhagic diathesis, anemia etc., "L" – labile INR, i.e. instable/high INR or <60% of INR measurements are within the target range, "E" – age above 65 years, "D" – drugs/alcohol, i.e. concomitant intake of antithrombotic, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or alcohol abuse.

**Table 20. Risk factors of bleedings in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants [138]**

<b>Modified risk factors</b>
Arterial hypertension (especially if SBP >160 mm Hg)
Labile INR or time in therapeutic range of INR is less than 60% (for patients receiving vitamin K antagonists (VKA))
Concomitant use of drugs increasing the risk of bleeding (antiaggregants or NSAID)
Alcohol abuse ( $\geq 8$ portions per week)
<b>Partially modified risk factors</b>
Anemia
Disturbed renal function
Disturbed hepatic function
Decreased thrombocyte number or their disturbed function
<b>Unmodified risk factors</b>
Age (> 65 years), ( $\geq 75$ years)*
History of massive bleeding
History of stroke
Renal pathology requiring dialysis or kidney transplantation
Hepatic cirrhosis
Malignant neoplasm
Genetic factors
<b>Biomarkers – risk factors of bleedings</b>
Highly sensitive troponin
Growth differentiation factor 15
Serum creatinine level/calculated creatinine clearance

Abbreviations: BP – blood pressure, NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs, TTR – time in therapeutic range, GDF-15 – growth differentiation factor 15.

of anticoagulants in the routine clinical practice [137]. The main task for a physician before administration of ACTh is to correct the modified risk factors and select the most safe anticoagulant if there are unmodified factors (Table 20).

The potential bleeding sources should be assessed before administration of any antithrombotic drug. Special attention

should be paid to presence of erosive-ulcerative lesion in the gastrointestinal tract (GIT), urolithiasis and inflammatory diseases of the urogenital system, chronic hemorrhoids, malignant neoplasms, uterine myoma, aneurysm of aorta and its branches including intracranial arteries etc. (the investigation plan before prescription of ACTh is presented in Table 21). A decision on

**Table 21. Investigation plan for a patient before administration of the anticoagulant therapy**

Obligatory investigations	Additional investigations
1. Complete blood count (hemoglobin, erythrocytes, thrombocytes)	1. Esophagogastroduodenoscopy, if necessary, colonoscopy
2. Biochemical blood analysis (hepatic specific enzymes, creatinine, urea, total protein).	2. Ultrasound investigation of the kidneys if erythrocyturia is revealed
3. Coagulogram (prothrombin with calculation of INR, APTT)	3. Computed tomography and/or magnet resonance imaging for patients with recent history of stroke and also with pronounced residual neurologic deficit in order to rule out hemorrhagic stroke and vascular malformations
4. Fecal occult blood test (as screening for blood loss through GIT)	4. Examination by a gynecologist
5. General urine analysis (to rule out erythrocyturia)	5. Examination by an ophthalmologist (to rule out hemorrhagic complications on the eye retina)

*GIT – gastrointestinal tract, INR – international normalized ratio, APTT – activated partial thromboplastin time*

administration of antithrombotic drugs in difficult cases should be made by a board of doctors of concerned specialties.

#### How to lower the risk of bleedings in patients receiving peroral anticoagulants?

- Obligatory investigation for verification of potential bleeding sources, ruling out of anemia and assessment of hepatic and renal function.
- The monotherapy with anticoagulants is sufficient in most cases in patients with AF and stable CHD.
- DPACG demonstrated lower rate of hemorrhagic complications as compared to Warfarin in patients with AF, therefore, the administration of DPACG should be preferred over Warfarin in patients having no experience of the treatment with peroral anticoagulants.
- For patients with the history of bleeding from the upper GIT, erosive-ulcerative lesion in these region, it is advisable to use Apixaban or Warfarin but not Rivaroxaban or Dabigatran in the dose of 150 mg.
- The renal function should be assessed at baseline and over time for all patients receiving anticoagulants. The experts recommend to use Cockcroft-Gault formula to assess the renal function. Basing on the creatinine clearance value one should select the optimum DPACG or correct the dose.
- If the creatine clearance is less than 15 ml/mn, DPACG are contraindicated, Warfarin is allowed but its use is also difficult because of extremely high risk of bleeding in this patient category. Dabigatran is contraindicated if creatine clearance is less than 30 ml/min.
- The glomerular filtration rate (GFR) should be regularly checked not less than annually in all patients receiving peroral anticoagulants and not less than once per six months for patients aged  $\geq 75$  years. For patients with GFR  $< 60$  ml/min it is recommended to use a formula to calculate the frequency of renal function check: once in N months where  $N = \text{creatinine clearance}/10$ . The additional analyses should be planned if any intercurrent disease could influence the renal function.
- One should aim at target INR values in patients receiving VKA. The features of alimentary and pharmacologic Warfarin interactions should be explained to patients. If it is not possible to maintain TTR (time in therapeutic rage of INR)  $\geq 70\%$  patients should be switched to DPACG.
- The first control visit of a patient starting to use DPACG to a doctor should be in 1 month in order to assess the drug

tolerance, risk of bleedings, make a decision on additional analyses and, if necessary, correct the drug dose. The follow-up is carried out with the interval of 1-6 months taking into account the age, renal function, risk of bleedings and concomitant diseases.

- When administering DPACG one should aim at prescription of the full drug dose (Dabigatran – 150 x twice daily, Rivaroxaban – 20 mg /day, Apixaban – 5 mg x twice daily) restricting the use of the lowered dose by special indications: Dabigatran is administered in the dose of 110 mg twice daily in case of the age  $\geq 80$  years, concomitant use of Verapamil, increased risk of gastrointestinal bleedings and in patients with GFR  $< 50$  ml/min with increased risk of bleedings: Rivoxaban is administered in the dose of 15 mg daily if GFR  $\leq 50$  ml/min, Apixaban is prescribed in the dose of 2.5 mg twice daily provided there are at least two signs out of three, i.e. age  $\geq 80$  years, weight  $\leq 60$  kg or GFR of 15-29 ml/min).
- BP should be strictly checked in patients receiving the antithrombotic therapy.
- The danger of alcohol abuse should be actively explained to patients.
- Intramuscular injections are contraindicated if anticoagulants are used.
- The concomitant use of glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be minimized (the use of Naproxen/Piroxicam is associated with high risk of bleedings and Paracetamol and Ibuprofen have the lowest ulcerogenic effect).
- Selection of the correct perioperative tactics avoiding unmotivated change of anticoagulants including as “bridging therapy” (see chapter “Anticoagulant therapy and invasive interventions”).

#### 9.5. Non-drug methods for preventive of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation

The auricle of the left atrium (ALA) is the most frequent source of cardioembolism (up to 91% of cases in patients with nonvalvular AF, 57% in patients with valvular form of AF) [139] what is the grounds for development of ever more new invasive interventions aimed at exclusion of ALA from the blood flow. There are surgical, endovascular and hybrid methods of ALA isolation.

##### 9.5.1. Surgical methods for ALA isolation

Different surgical techniques of ALA isolation have been developed by now. All they include closing the ostium of ALA with

or without ablation of ALA itself. The ostium of ALA is closed by endocardial or epicardial method including the use of additional devices [140]. But all these procedures have several restrictions, first of all, it is possible incomplete isolation of ALA. The residual junction between the auricle and LA cavity is preserved on average in one third of patients. The formed junction preserves the risk of thromboembolism at least at the former level or even higher. ALA amputation is considered the more reliable method but this intervention may be complicated with heart tamponade and myocardial ischemia. The enhanced efficiency of ALA isolation is achieved by introduction in practice of special devices, e.g. ArtiClip atraumatic clips (Atricure, WestChester, OH, USA) which can be used both during open-heart surgical interventions and minimally invasive thoracoscopic interventions [141]. Surgical staplers (e.g., EndoGIA, Medtronic, USA) can be used also for ALA resection [142]. They are used the most often in the combined thoracoscopic intervention, i.e. isolation of pulmonary veins and ALA resection.

At present evidences of benefits of surgical ALA isolation regarding thrombotic complications in patients with AF are extremely limited [143]. Moreover, the data is available that such intervention can even increase the risk of postoperative AF (without increased risk of TEC) [144].

Thus, the possibility of surgical ALA isolation may be considered in patients with AF undergoing a cardiosurgical intervention [2]. The selected method should provide for the maximum full ALA isolation without formation of the residual junction.

**9.5.2. Endovascular methods for ALA isolation**

This intervention type includes implantation of special device into ALA: this device is the occluder closing the junction between LA and ALA. At present two types of devices are available in RF for commercial use: **Watchman** (BostonScientific, Natwick, MA, USA) and **AmplatzerCardiacPlug** in **Amulet** modification (Abbot, USA), Plymouth, MA, USA). It should be noted that the results of RCT assessing the efficiency and safety of occluder implantation

as compared to Warfarin (PROTECT-AF, PREVAIL) are available only for Watchman device [145].

Occluder implantation may be considered provided that there are contraindications for the long-term anticoagulant therapy in patients with AF and high risk of thromboembolic complications [2].

**Selection and preliminary investigation of patients**

TE-EchoCG should be performed in order to rule out thrombosis and also assess more precisely the structure and dimensions of ALA before occluder implantation. ALA thrombosis is a contraindication for occlude implantation. TE-Echo-CG assesses also such parameters as orientation and length of ALA, shape and size of ALA ostium, number of lobes and peculiarities of pectineal muscles structure. Tridimensional TE-EchoCG is performed in some situations provided that the appropriate equipment is available. The standard protocol of the preoperative investigation at many clinics includes also multi-slice spiral computed tomography (MSCT) with contrast enhancement. Recently the studies appeared on the advisability of 3D-MSCT with printing the ALA cast using the 3D-printer.

The ALA structure predetermines the possibility to implant occluder and the potential success of this procedure. At present several variants of ALA structure are described basing on the CT-picture; the most widespread variants are the following: ‘hen’s wing’ (48%), ‘cactus’ (30%), ‘wind sock’ (19%) and ‘broccoli’ (or ‘cauliflower’) [147]. The latter structure variant is associated with the maximum difficulties in occlude placement.

The size of the occluding device is determined by the maximum diameter of ALA ostium. The device diameter should be larger by 10-20% than the diameter of ALA ostium what provides for the sufficient compression on the chamber walls and, respectively, greater occluder stability.

**Implantation of occluding device**

Occluders are implanted in settings of X-ray operating room under control of roentgenoscopy and TE-EchoCG (or intracardiac Echo-CG). Heparin (the starting dose is 100 U/kg, the target

**Table 22. Indications for implantation of devices occluding the auricle of the left atrium in patients with AF (according to [146] with modifications)**

<b>Impossibility of long-term anticoagulant therapy (absolute or relative contraindications)</b>	
<b>High risk of bleedings</b>	
History of massive bleeding the causes of which cannot be removed (with simultaneous anticoagulant therapy or without it)	For example: <ul style="list-style-type: none"> <li>• intracranial hemorrhages</li> <li>• bleedings in the vital organs (spinal cord, pericardial cavity, eyeball etc.)</li> <li>• other massive bleedings (the most often gastrointestinal bleedings)</li> </ul>
High risk of bleedings because of presence of concomitant diseases	For example: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuse amyloid angiopathy of intracranial arteries</li> <li>• intestinal angiodysplasia</li> <li>• severe renal failure/ hemodialysis</li> <li>• several blood diseases characterized by increased risk of bleeding</li> </ul>
<b>Impossibility to administer peroral anticoagulants because of other reasons (not associated with increased risk of bleedings)</b>	
	For example: <ul style="list-style-type: none"> <li>• drug intolerance</li> <li>• documented low compliance for the treatment in spite of all necessary doctor’s explanations</li> <li>• documented INR variability in a patient who can take only VKA (in spite of correction of potential causes for INR fluctuation)</li> <li>• professions of high risk associated with great probability of traumatization</li> <li>• patient’s choice</li> </ul>

activated coagulation time is >250 s) is administered during the procedure after puncture of the interatrial septum; if necessary, the activated coagulation time should be checked every 30 minutes. The administration of heparin is not indicated after implantation. The data is available on successful use of Bivalirudin as the anticoagulant support for occlude implantation.

The criteria of technical success of occluder implantation: 1) ALA isolation; 2) absence of complications associated with the device (embolization by the device, erosion in the point where the device adjoins to the tissue, clinically significant stenosis of adjoining cardiac structures, i.e. mitral valve, pulmonary veins, pulmonary artery, circumflex coronary artery, involvement of other cardiac structures in case of device migration, device thrombosis, device destruction, device infection with endocarditis etc.); 3) absence of marginal blood flow of more than 5 mm according to findings of color flow mode during TE-EchoCG [146].

**Patient management after occluder implantation**

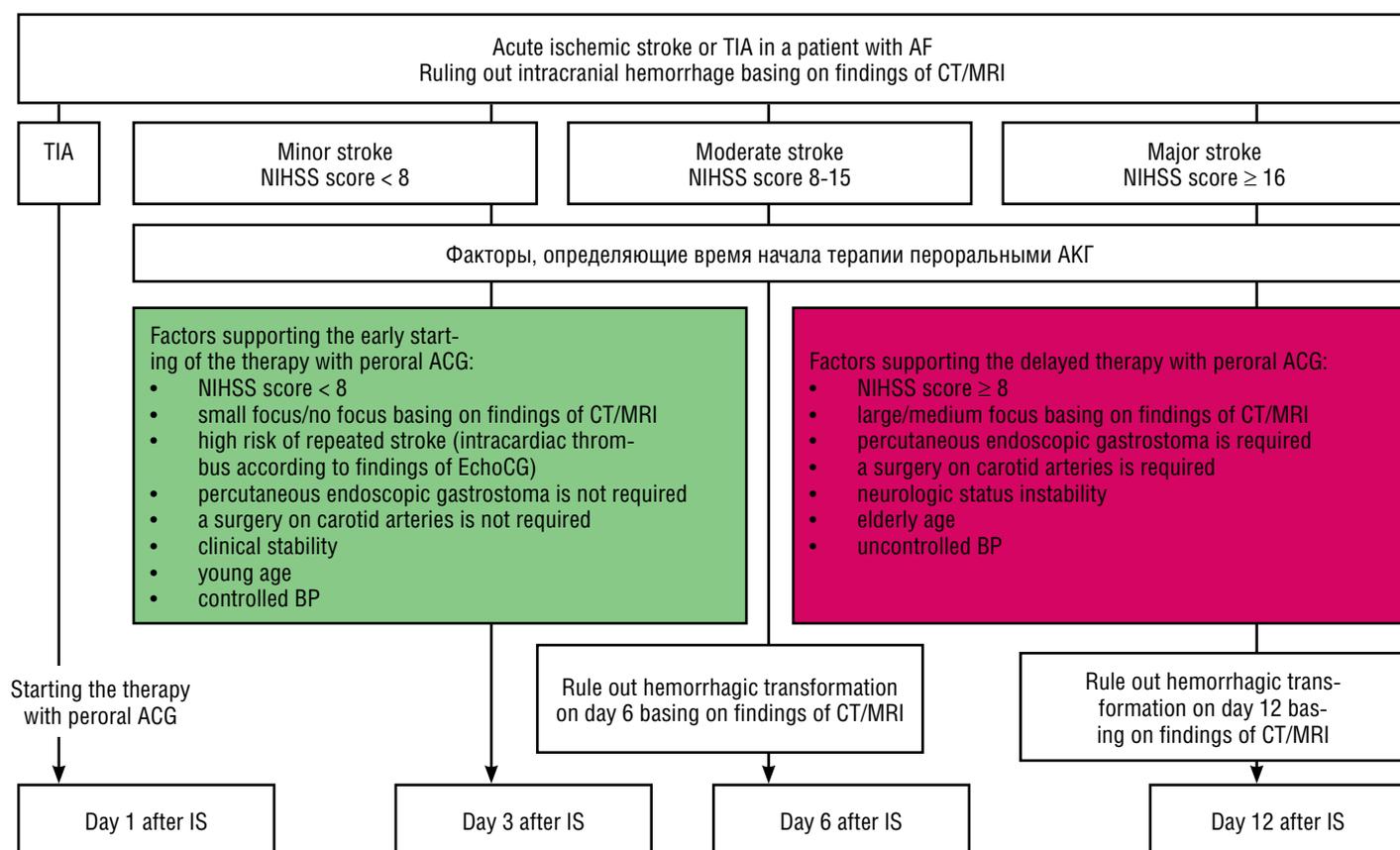
The intensive follow-up is indicated for a patient after the intervention: it is necessary to assess the neurologic status, check the local status taking into account the possible formation of hematoma or bleeding from the puncture site of the femoral vein. The pericardial cavity condition is assessed just before the transfer of a patient from the X-ray operating room. Antibiotic prophylaxis should be administered in accordance with the local protocol. The standard prevention of bacterial endocarditis is indicated for subsequent 6 months.

The occluder is a foreign body on the surface of which thrombi can be formed. A patient should receive the antithrombotic treatment till the time of endothelization.

Patients should take Warfarin (INR 2.0-3.0) and Aspirin in the dose of 75 mg/day for at least 45 after the procedure for implantation of the WATCHMAN device (the duration is determined by the period of endothelization of the device surface). The occluder positioning is checked with the help of TE-EchoCG in 45 days. If the device is positioned optimally (full occlusion of ALA ostium, the marginal flow is not more than 5 mm) and there are no thrombotic masses on the occlude surface, Warfarin may be withdrawn. Clopidogrel in the dose of 75 mg should be administered in combination with Aspirin for the period of up to 6 months after implantation, then Aspirin should be prescribed for indefinite period of time. If the device is positioned inadequately, the treatment with Warfarin should be continued to reduction of the flow to less than 5 mm [148]. Thus, if the standard protocol is followed, the Watchman device is intended for patients who can receive Warfarin for a short period.

The combination of Aspirin in the dose of 75 mg and Clopidogrel in the dose of 75 mg is administered for a period from 3 to 6 months after implantation of the ACP Amulet device with subsequent switching to the monotherapy with antiaggregant [147].

Taking into account that the devices occluding ALA are intended for patients having contraindications to anticoagulants, these drugs are often not administered, the period of double antiaggregant therapy is shortened, the treatment is restricted to monotherapy with antithrombotic drugs or the antithrombotic treatment even is not administered at all in the actual clinical practice after occlude implantation [150]. DPACG are administered in some centers as the anticoagulant support [151]. All these approaches have not been studied yet within the limits of randomized trials what requires the development of local protocols for each clinic.



**Figure 12. Algorithm for starting or resuming the therapy with peroral anticoagulants in patients with AF and acute ischemic stroke or transient ischemic attack.** Abbreviations and symbols: NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, ACG – anticoagulants, CT – computed tomography, MRI – magnet resonance imaging, BP – blood pressure, IS – ischemic stroke, TIA – transient ischemic attack, AF – atrial fibrillation

The control TE-EchoCG is performed 45 days after the time of implantation irrespective of the device type in order to assess the device position, degree of ALA occlusion, magnitude of the marginal flow, presence of a thrombus on the device surface. In case of questionable results of TE-EchoCG it is possible to perform MSCT with contrast enhancement, which allows to assess more precisely the magnitude of the marginal flow and also estimate the degree of device endothelialization to solve the problem of the optimum time for withdrawal of anticoagulants. If a thrombus or the intense marginal flow are revealed, it is advisable to extend the antithrombotic therapy. The probability of a thrombus on the occlude surface indicates that TE-EchoCG should be performed in such patients before cardioversion.

### **9.6. Special cases of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation**

#### **9.6.1. Antithrombotic therapy in patients with AF and ischemic stroke or transient ischemic attack**

The experience in the use of anticoagulants in patients with AF during the first days of ischemic stroke is not rich. Making a decision on the time of starting/resuming the therapy with peroral anticoagulants is based on the assessment of the cerebral focus size and severity of neurologic deficit (consciousness level, motor activity, sensitivity, speech etc.) determined by the total score as per the National Institute of Health Stroke Scale [1-2]. In accordance with such viewpoint, experts recommend not to interrupt the use of anticoagulants in patients with TIA and start/resume ACTh in patients with confirmed IS within the period of 3-12 days depending on stability of the neurologic status and findings of neurovisualization. Experts emphasize the necessity of neurovisualization over time to rule out hemorrhagic transformation in patients with severe and moderate strokes (see Fig. 12).

One should have in mind the possibility to administer Aspirin to patients having contraindication for prescription of anticoagulants in the early period of ischemic stroke. If a patient receiving anticoagulants develops stroke, his (her) compliance for the therapy with anticoagulants at the time of stroke onset should be assessed, and if stroke developed in spite of adequate therapy with the anticoagulant it should be replaced. According to experts, the administration of DP ACG is preferred as compared to VKA or Aspirin in patients suffering from AF with history of ischemic stroke.

#### **9.6.2. Resumption of the therapy with anticoagulants in a patient suffering from AD with history of intracranial bleeding**

There are no specially designed studies aimed at answering the question on whether it is possible to resume the anticoagulant therapy after intracranial bleeding and, if possible, when this may be done. Patients with history of intracranial bleeding were excluded from randomized clinical trials comparing Warfarin and DPACG.

According to expert's opinion, reflected in the latest European recommendations on the treatment of patients with AF [1-2], it is possible to resume ACTh in a patient with AF in 4-8 weeks after the intracranial hemorrhage provided that there is an established cause for bleeding or when the risk factor causing bleeding can be treated and controlled. A decision on resumption of the anticoagulant therapy should be made by a multidisciplinary team consisting of neurologists, cardiologists, neurosurgeons and specialists in neurovisualization. Besides that, a patient

and members of his(her) family should be informed about the risk and benefit of resuming the therapy with anticoagulants. When selecting the anticoagulant, it is rational to choose a drug having the minimum risk of bleedings. VKA may be preferred as compared to DPACG in patients with nonvalvular AF with history of intracranial hemorrhage. When resuming the anticoagulant therapy in such patients, if possible, one should avoid combinations with antiaggregants; INR should be maintained within the range 2-2.5 for patients receiving VKA; the time in therapeutic range of INR should be not less than 65-70%; DPACG should be administered in the minimum doses which are effective in prevention of stroke and systemic embolism. The blood pressure level should be thoroughly checked, especially in patients with hemorrhage localization which is typical for hypertonic angiopathy (basal ganglia, thalamus, brain stem). Such patients also should exclude alcohol use which increases significantly the risk of intracranial hemorrhage.

The algorithm for making a decision to resume the therapy with anticoagulants after intracranial bleeding recommended by the European experts in 2016 is presented in Fig. 13.

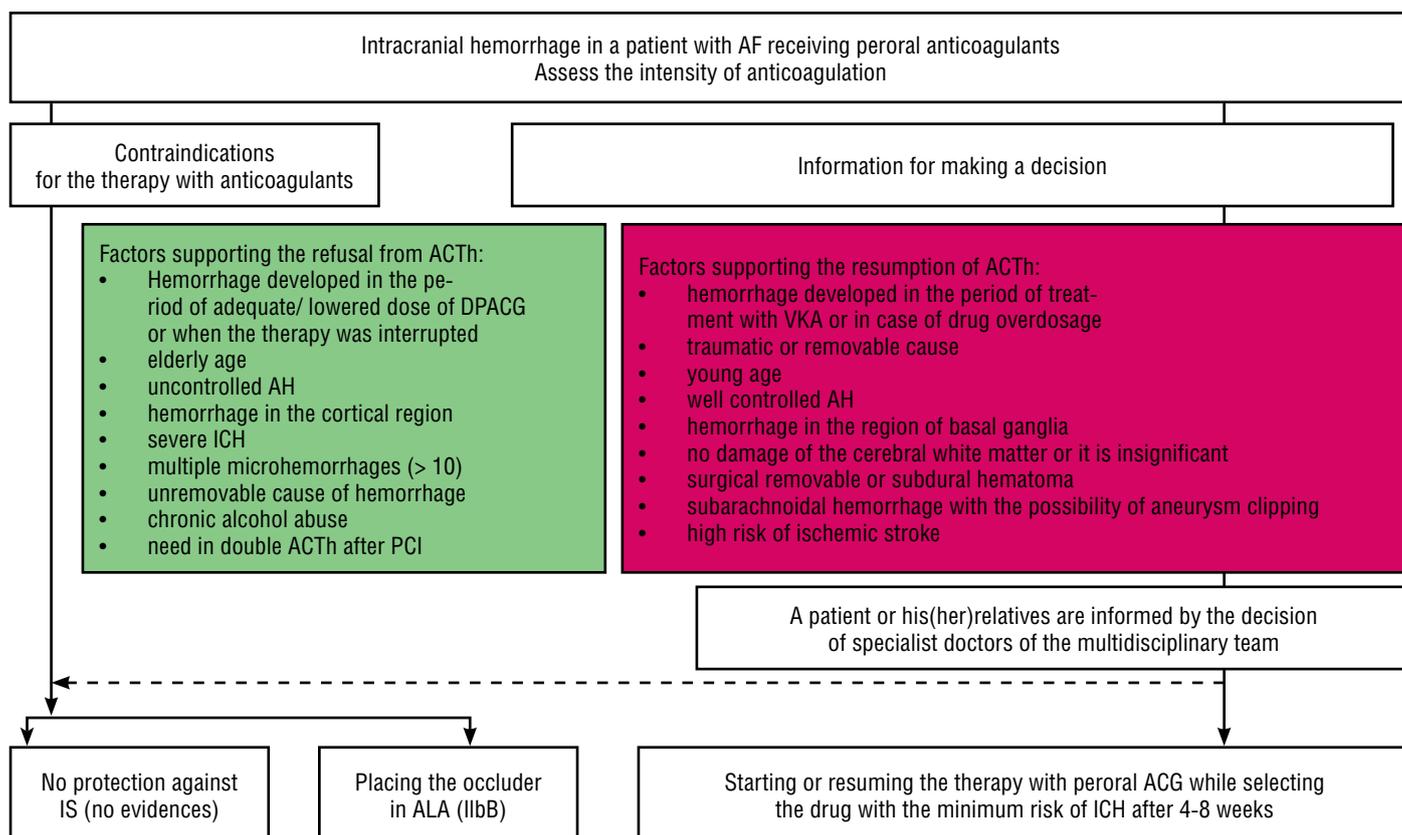
#### **9.6.3. Antithrombotic therapy in patients suffering from AF with history of acute coronary syndrome or those who underwent percutaneous coronary interventions**

AF is closely associated with coronary heart disease (CHD). The analysis of the REACH register, which included more than 60,000 patients with stable signs of atherothrombosis, showed that the rate of AF in this patient category was 10.7% [152]. The double antithrombotic therapy including Aspirin and thrombocyte P2Y<sub>12</sub> receptor blocker is administered in order to lower the risk of thrombotic complications after PCI including stent thrombosis. The antithrombotic therapy is insufficient to lower the risk of stroke in patients with AF what is the grounds for administration of the triple antithrombotic therapy to a patient with AF with history of ACS or scheduled PCI. The results of numerous meta-analyses combining patients with AF showed that the triple antithrombotic therapy consisting of acetylsalicylic acid, Clopidogrel and peroral anticoagulants was 2-4 times more dangerous than the double antithrombotic therapy regarding the risk of major and fatal bleedings [153-155]. For patients receiving the multicomponent antithrombotic therapy, every tenth bleeding may be fatal; among them intracranial and gastrointestinal hemorrhages are observed nearly with equal rate.

Prasugrel and Ticagrelor included in the triple therapy have not been studied; it is suggested that more powerful antiaggregants are potentially more dangerous regarding the risk of bleedings and, therefore, only Clopidogrel is recommended as a component in the triple therapy [156].

The VKA dose included in the triple antithrombotic therapy should be minimum effective (INR 2.0-2.5) and TTR (time in therapeutic range of INR) should be not less than 65-70%.

Only Warfarin was considered as an anticoagulant drug in the triple antithrombotic therapy before 2014. The use of DPACG in patients with AF who underwent scheduled TCCI was officially approved by European experts from 2014, and the results of randomized trials (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS) assessing safety of different strategies for the use of DPACG included in the multicomponent antithrombotic therapy are being published starting from 2016 [157-159]. When using DPACG as a component of triple antithrombotic therapy, one should select the



**Figure 13. Algorithm for making a decision on the possibility to resume the anticoagulant therapy in a patient with the history of intracranial hemorrhage.** Abbreviations: ACTh – anticoagulant therapy, ACG – anticoagulants, AH – arterial hypertension, VKA – vitamin K antagonists, ICH – intracranial hemorrhage, PCI – percutaneous coronary intervention, DPACG – direct peroral anticoagulants, IS – ischemic stroke, ALA – auricle of the left atrium, AF – atrial fibrillation

minimum doses, which proved to be effective in randomized trials serving as the grounds for their use. Dabigatran should be used in the dose of 110 mg twice daily for elderly patients, subjects receiving glycoprotein P inhibitors (e.g., Verapamil) and also patients with the high risk of bleedings; Rivaroxaban should be used in the dose of 15 mg, especially in patients with the high risk of bleedings or creatinine clearance of 30-49 ml/min; Apixaban is administered in the dose of 5 mg twice daily and it is used in the dose of 2.5 mg twice daily for subjects having at least two of three signs listed below (age  $\geq 80$  years, body weight  $\leq 60$  kg, creatinine clearance  $\geq 1.5$  mg/dl (133  $\mu\text{mol/l}$ )) [156-157].

It is necessary to emphasize that in spite of the fact that design of the PIONEER AF-PCI study [158] included comparison of the triple therapy (Warfarin + Clopidogrel + ASS) with double therapy (Rivaroxaban in the dose of 15 mg + Clopidogrel), prescription of the double antithrombotic therapy to all patients with AF immediately after PCI is not supported by the current recommendations. Experts allow the use of immediate double therapy (the combination of peroral anticoagulant and Clopidogrel only in cases of very high risk of bleeding the example of which is the history of major bleeding).

The opinion on the optimum duration of the triple antithrombotic therapy (TAT) after a scheduled PCI in a patient with AF underwent several considerable changes recently and still remains a subject for discussion. The factors promoting the extension of TAT include the use drug-coated stents of the first generation and presence of the risk factors of thrombotic complications (such as stenting of the left coronary artery trunk or the proximal segment of the anterior descending artery, bifurcation stenting,

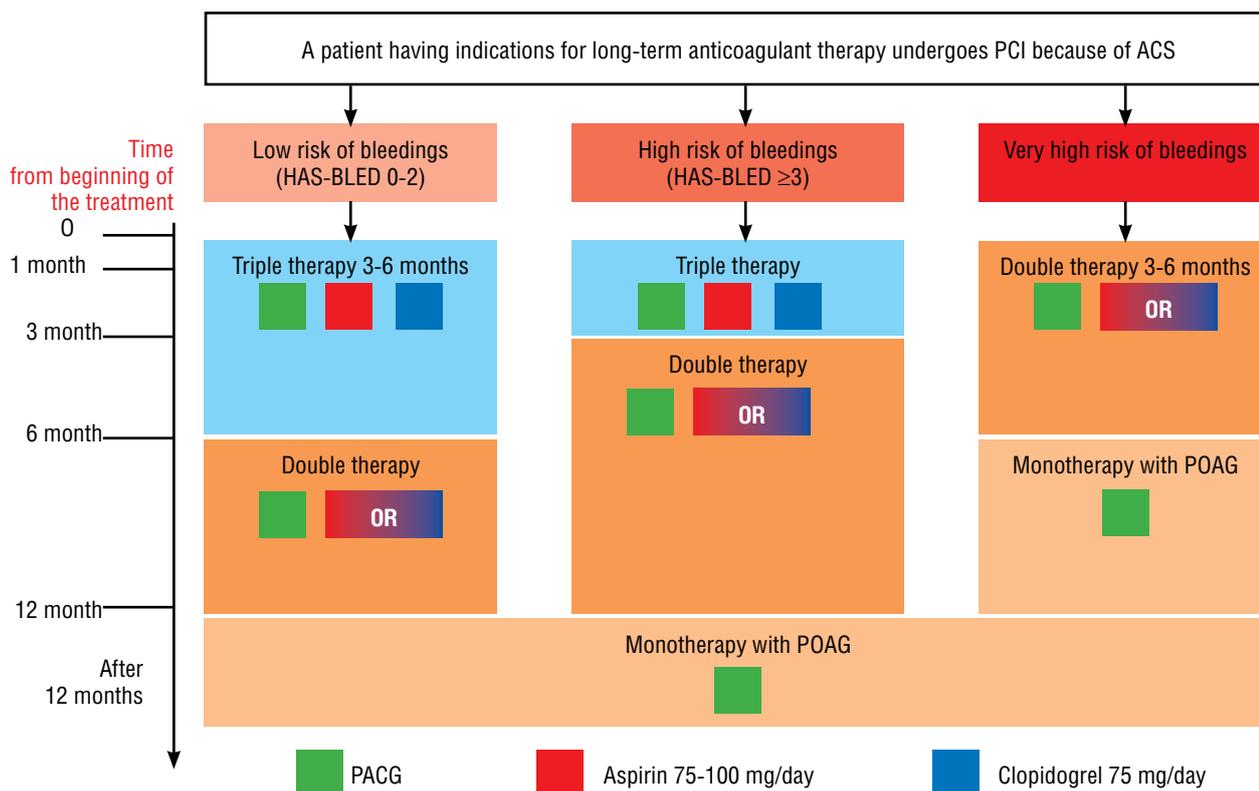
history of myocardial infarction or stent thrombosis, high SYNTAX score). The high risk of bleedings and low atherothrombotic risk (assessed also using the REACH or SYNTAX scales) support shortening of TAT duration. According to the joint experts' opinion presented in the collegial document dated 2018, the TAT duration may be from 1 to 6 months and the minimum duration may be restricted to hospitalization period with administration of the double antithrombotic therapy (combination of the full DPACG dose and Clopidogrel) immediately after patient's discharge from the hospital [156]. Aspirin and Clopidogrel are administered after obtaining the findings of CAG, just before PCI irrespective of the chosen strategy. When administering the combined antithrombotic therapy, it is reasonable to prescribe proton pump inhibitors with the preventive purpose.

Algorithm for selection of the strategy for the multicomponent antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after ACS or those who underwent scheduled PCI is presented in Fig. 14 and 15.

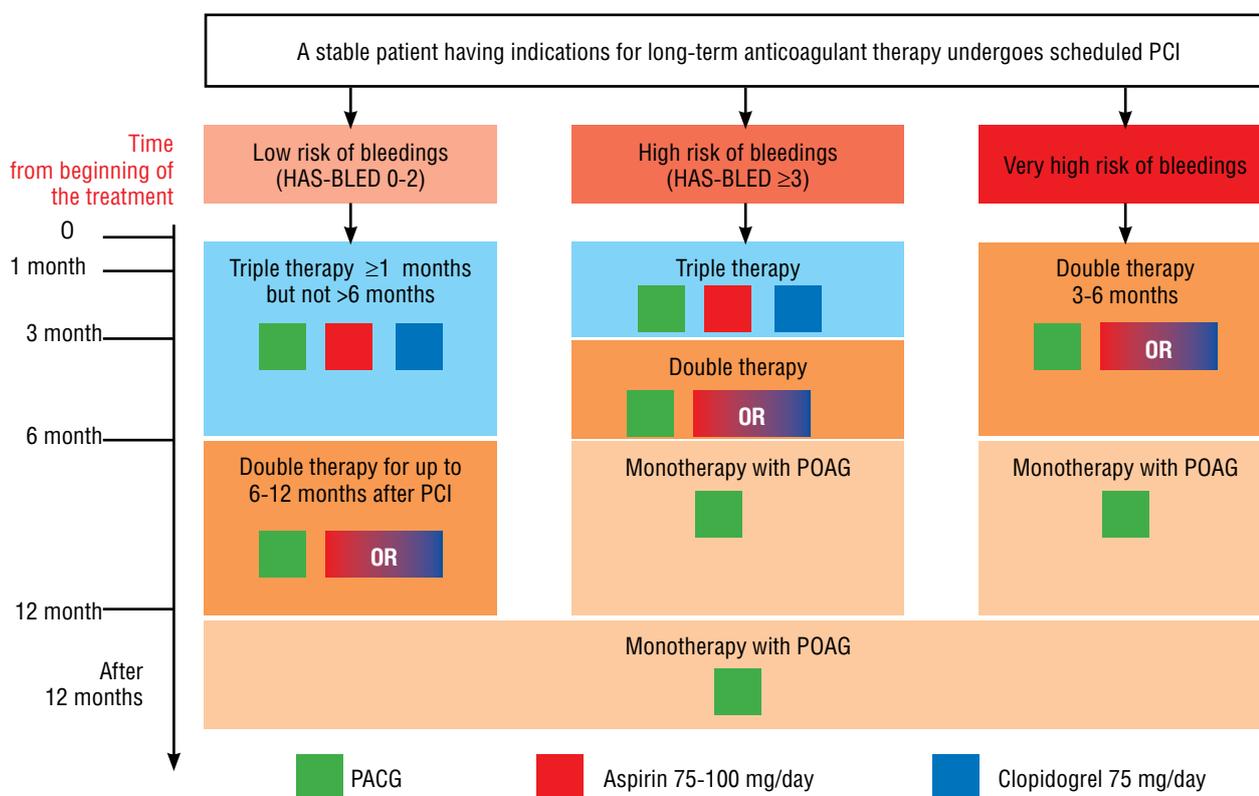
### 9.7. Anticoagulant therapy and invasive interventions

The modern viewpoints regarding the perioperative tactics underwent several changes.

Minor invasive interventions (teeth extraction, procedures on canals of dental root, minor dermatologic surgeries, cataract removal), many invasive cardiologic interventions (coronary angiography and percutaneous coronary intervention with radial access, pacemaker implantation) can be carried out not withdrawing peroral anticoagulants and the use of local hemostatic agents. In this case, one should consider the possibility of temporary withdrawal of Warfarin for the period of up to 48 hours



**Figure 14. Algorithm for administration of the antithrombotic therapy after PCI in patients with ACS receiving peroral anticoagulants [2,155]**



**Figure 15. Algorithm for administration of the antithrombotic therapy after scheduled PCI in patients with stable CHD receiving peroral anticoagulants [2, 155]**

(with reaching INR values to the lower limit of the therapeutic range) without switching to heparin. Then the treatment with Warfarin should be resumed in the maintenance dose, which is

“usual” for this patient, without the use of the loading dose, in the evening on the day of the surgery or in the next morning provided that hemostasis is adequate.

**Table 23. Recommendations on the period of DPACG withdrawal in case of scheduled invasive/ surgical interventions**

Risk of bleedings	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Low/stadard risk	High risk of bleeding/ extensive surgery	Low/stadard risk	High risk of bleeding/ extensive surgery	Low/stadard risk	High risk of bleeding/ extensive surgery
CC ≥80 ml/min	≥24 hours	≥48 hours	≥24 hours	≥48 hours	≥24 hours	≥48 hours
CC 50-80 ml/min	≥36 hours	≥72 hours	≥24 hours	≥48 hours	≥24 hours	≥48 hours
CC 30-50 ml/min	≥48 hours	≥96 hours	≥24 hours	≥48 hours	≥24 hours	≥48 hours
CC 15-30 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥36 hours	≥48 hours	≥36 hours	≥48 hours
CC <15 ml/min			Not indicated		Not indicated	

Note: CC – creatinine clearance

If it necessary to perform a surgical or diagnostic procedure associated with the risk of bleeding in a patient with AF and rheumatic valvular heart disease/ mechanical cardiac valve prosthesis or high risk of thromboembolic complications (IS or TSA in the nearest 3 months or total CHADS2 score = 5-6), one should consider the possibility to stop temporarily the use of vitamin K antagonists with switching to non-fractionated or low molecular weight heparin in the doses used in the treatment of venous thrombosis (use the “bridging therapy”). The parenteral administration of anticoagulants may be resumed after the surgery when stable hemostasis is ensured (optimally in the first 12-24 hours after the surgery, but this term may be extended to 48-72 hours after major interventions and in case of high risk of bleedings). If there is no bleeding, the administration of vitamin K antagonist should be resumed also in the dose selected earlier. The parenteral administration of anticoagulants may be stopped not earlier that 5 days after resumption of intake of vitamin K antagonists and not earlier than two successive days with INR being at least at the lower limit of the therapeutic range [1-2].

Taking into account the rapid beginning of action and prognosticated period of its stopping, DPACG do not require the transition therapy with low molecular weight heparins [156]. But considering the risk of perioperative bleedings, DPACG should also be withdrawn in case of surgical interventions and the withdrawal duration depends on the risk of bleeding during the surgical intervention and functional state of the kidneys (see algorithm in Table 23).

If there are doubts concerning stopping of the anticoagulation effect of DPAC some laboratory tests can be used (APTT or thrombin time in dilution for Dabigatran, or prothrombin time anti-Xa activity test with chromogenic substrates for Rivaroxaban and

Apixaban). But such strategy was never studied in clinical trials and cannot be recommended for routine use [156].

After the surgery, the administration of new peroral anticoagulants may be resumed immediately after achieving the effective hemostasis.

### 9.8. Bleeding which developed during the therapy with peroral anticoagulants

#### 9.8.1. The treatment of bleedings which developed during the therapy with peroral anticoagulants

In spite of long-term clinical experience, bleedings in patients receiving peroral anticoagulants still remain the basic danger of the therapy. For patients receiving the long-term anticoagulant therapy, registration of minor and clinically significant moderate hemorrhages in addition to fatal and life-threatening ones is important for assessment of the treatment safety. Division of bleedings into massive, moderate clinically significant and minor ones was suggested in the large-scale GARFIELD-AF register of patients with atrial fibrillation [160].

It should be emphasized that according to recent data, the rate of massive bleedings during ACTh does not exceed 2-5% annually [161], and it should be mentioned that the rate of bleedings basing the findings of clinical trials is as a rule lower than that when the same antithrombotic drugs are used in actual clinical practice. But the high risk of bleedings a priori should not be the only one ground for refusal from anticoagulants in patients with AF of high risk.

If bleedings develop during the therapy with peroral anticoagulants, it is necessary to reveal a bleeding source, assess more precisely its recentness and estimate bleeding severity. It is also necessary to determine more precisely the time of the last intake of anticoagulant and assess presence of other factors increasing the risk of bleeding

**Table 24. Determination of bleeding type according to GARFIELD-AF register [160]**

Massive hemorrhagic complications	Evident bleeding associated with at least one sign of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>decreased of hemoglobin level by ≥2 g/dl or</li> <li>need in hemotransfusion of ≥2 blood doses</li> <li>having clinically significant localization (intracranial, intraspinal, intraocular, heart tamponade, intraarticular, intramuscular with compression syndrome, retroperitoneal)</li> <li>fatal</li> </ul>
Moderate clinically significant hemorrhagic complications	Evident bleeding which did not reach criteria of “massive” bleeding but which required medical intervention, change of the therapeutic regimen by a doctor or was associated with pain, discomfort or change in the patient’s habitual activity
Minor hemorrhagic complications	All other bleedings not meeting the criteria of “massive” and “moderate clinically significant” bleedings



Severe bleedings including those requiring an emergency surgical intervention, make it necessary to stop the action of anticoagulants. At present two drugs are approved for use: Idarucizumab, the specific antidote against Dabigatran, and Andexanet alfa, which is a specific antagonist of Xa factor inhibitors. Idarucizumab has been registered in RF since the end of 2018. The recommended dosing regimen of Idarucizumab is two boluses or two successive infusions of 2.5 g of the drug. Another specific antagonist of Xa factor inhibitors, Ciraparantag, is also at the stage of clinical trials. If specific antidotes are not available, it is possible to use the prothrombin complex concentrate, preferably, its activated form, in the dose of 50 U/kg body weight (the daily dose should not exceed 200 U/kg body weight). The activated recombinant factor VII in the dose of 90 µg/kg can be used as a drug of the second line [162-164]. The administration of a specific antidote or PCC without any preliminary analyses is justified only in patients with life-threatening bleedings (e.g., intracranial bleedings) or in those patients, for whom an emergency surgical intervention is indicated because of life-threatening condition (e.g., for aortic aneurysm rupture). In all other situations one should assess whether the anticoagulant is present in the blood in a sufficient quantity, i.e., whether the substrate is available for administration of the drug stopping the action of DPACG. If such drug has been administered, the coagulation tests performed over time, allow to assess the efficiency of stopping of the anticoagulant action [165].

Minor bleedings require only temporary withdrawal of anticoagulants (VKA should be withdrawn until INR lowers to < 2.0 and DPACG should be withdrawn for 1 day). It is important to explain to a patient the significance of compliance for the therapy and baselessness of refusal from intake of ACTh even in case of recurrence of minor bleedings.

### 9.8.2. Resumption of the antithrombotic therapy after bleeding

In accordance with the consensus of the task force on thromboses of the European Society of Cardiology dated 2017, the tactics of the antithrombotic therapy after developed bleeding is determined by the ratio of the risk of ischemic and hemorrhagic complications [165].

The category of the high risk of bleeding recurrence includes intracranial or life-threatening extracranial bleedings, which developed without visible provoking factors (e.g., injury, invasive intervention, arterial hypertension, antithrombotic drug overdose), when any therapeutic methods are impossible or ineffective or a bleeding source has been found but it is unremovable. Patients with very high risk of thrombosis and simultaneous very high risk of repeated bleedings are the most difficult and require the individual collegial decision made by a multidisciplinary team. Nevertheless, if the risk of thrombosis is higher than the risk of repeated bleeding, the antithrombotic drug should not be withdrawn. The category of patients with high/very high risk of ischemic stroke includes patients with AF with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score ≥4, patients with mechanical cardiac valve prostheses or circulatory support devices.

The anti-thrombotic drug can be withdrawn only for a short period until the patient's condition stabilizes in case of the comparable risk of thrombosis and bleeding. If the risk of bleeding is higher than the probability of ischemic complications, the drug should be withdrawn until the patient's condition stabilizes, and then it is necessary to consider the decrease of the number and/or dose of antithrombotic drugs taken for a long period. Specific cases, which are the most

common in the clinical practice in accordance with recommendations given by the experts of the task force on thromboses of the European Society of Cardiology are considered below [165].

### Anticoagulant therapy after intracranial bleeding

- ACTh may be resumed in most cases 1 week after previous extracranial bleeding (the risk of thromboembolic complications the most often exceeds already the probability of repeated bleeding by this time).
- If an antidote (e.g., Idarucizumab) was used to stop the action of DPACG, ACTh should be resumed as early as possible (preferably, in 3-4 days if the individual risk profile allows this).
- When resuming DPACG, the renal function should be assessed to avoid the excessive drug accumulation and increased risk of bleeding.
- The administration of Dabigatran and Rivaroxaban is associated with the increased risk of GIB. If a patient has GIB during the therapy with these drugs, switching to VKA or Apixaban should be considered.
- The withdrawal of VKA is associated with very high risk of valve thrombosis and SE in patients with mechanical heart valve prosthesis (especially in the mitral position), therefore, ACT should not be withdrawn in most cases in such patients.

### Triple antithrombotic therapy after extracranial bleeding

- If bleeding develops in a patient with nonvalvular AF, who receives ACTh and two antiaggregants after PCI, one of antiaggregants should be withdrawn (Clopidogrel should not be withdrawn during the first month after PCI). For patients receiving Warfarin, INR should be maintained in the range of 2.0-2.5; the time in the therapeutic range of INR should be not less than 65-70%. DPACG should be administered in the minimum doses, which are effective for prevention of stroke (Dabigatran should be prescribed in the dose of 110 mg twice daily and other drugs should be administered in the full dose if there no additional criteria for its reduction according to the instruction for use).
- The double antiaggregant therapy may be administered after bleeding in patients with nonvalvular AF and the low risk of stroke (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score = 1 in males or 2 in females) receiving the combined therapy including anticoagulants for 12 months after PCI/ACS.

### 9.9. Anticoagulant support of cardioversion

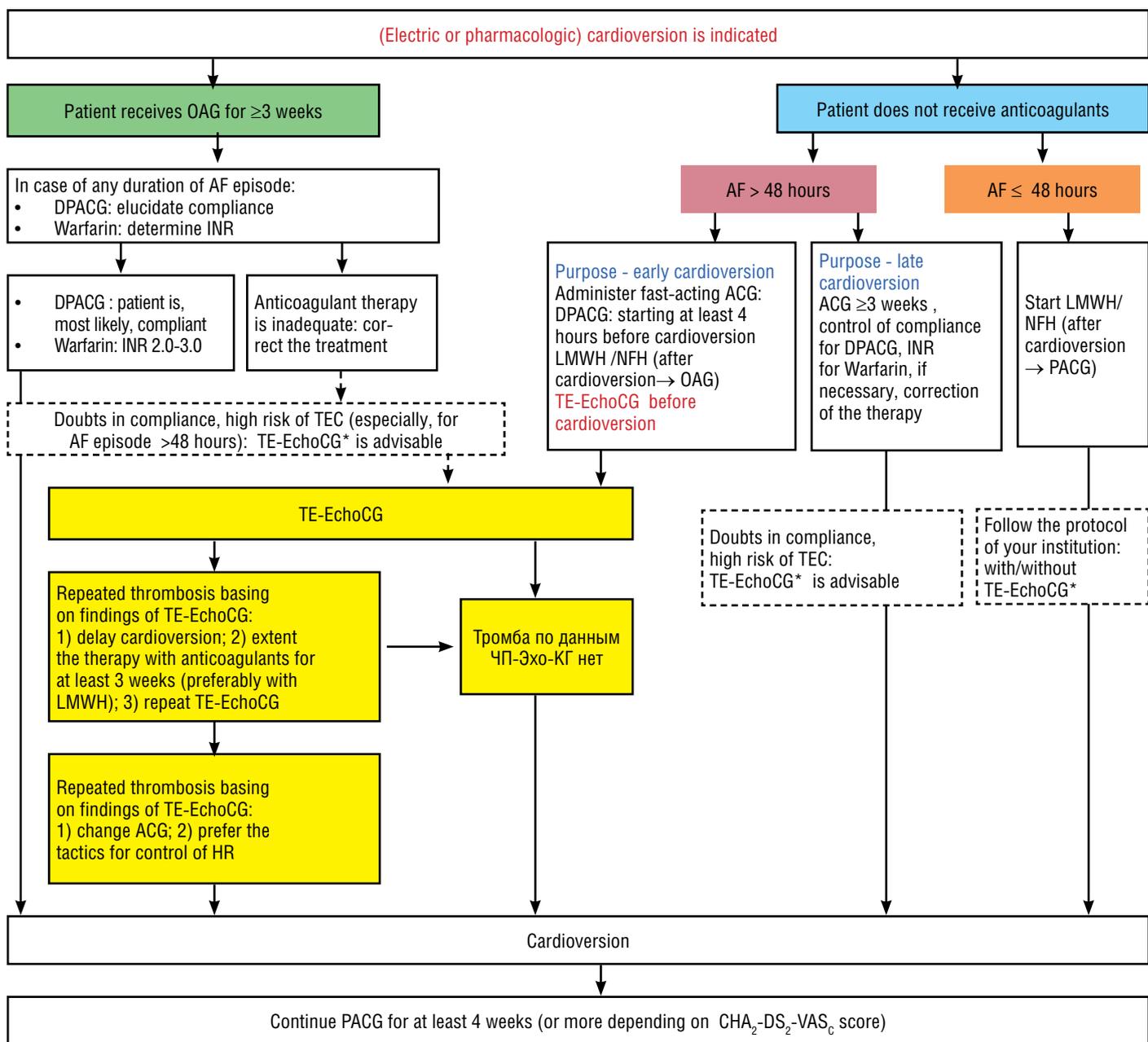
The sinus rhythm recovery in patients with atrial fibrillation may be complicated with stroke or systemic thromboembolism [166]. The rate of such complications is on average 5-7% while the use of preventive anticoagulant therapy can lower this risk to the level of less than 1%. The maximum risk of thromboembolic complications is observed during the first 72 hours after cardioversion (CV); the predominant percentage of unfavorable events takes place during the first 10 days [166-167].

Thromboembolism occurs the most often at the moment of the sinus rhythm recovery due to separation of thrombotic masses formed earlier in the left atrium and its auricle. A thrombus is separated from the atrium wall because of increased myocardial contractility during the sinus rhythm as compared to atrial fibrillation. Thrombosis can develop somewhat rarer in the left atrium after the sinus rhythm recovery due to atrial myocardium stunning which contracts poorly yet for some time and releases paracrine factors increasing thrombogenicity of the left atrium endocardium. The degree of such transient myocardium dysfunction depends on the duration of AF episode.

Just therefore AF episodes should be divided by their duration from practical view point: less than 48 hours and more than 48 hours (or of unknown duration). An AF paroxysm lasting for less than 48 hours is associated with relatively low risk of thromboembolism, therefore, CV may be carried out in such case without preliminary long-term therapy with anticoagulants.

The new data shows that CV is complicated with thromboembolic events significantly rarer if it was performed within the time period of less than 12 hours after onset of the rhythm disorder episode. So, in the study performed by I. Nuotio et al. [168] the rate of thromboembolic complications after cardioversion carried out within the first 12 hours with anticoagulants was 0.3% and

it was 1.1% ( $p=0.004$ ) in the intervals of 12-24 hours and 24-48 hours. Even patients with the low risk of stroke ( $CHA_2DS_2-VASc$  score 0-1) had thromboembolic complications with the rate of 0.2% in case of cardioversion within the first 12 hours, 0.4% in the interval of 12-24 hours and 0.9% in the interval of 24-48 hours ( $p=0.06$  for differences between groups). In the FinCV retrospective analysis [166] the rate of stroke developed during cardioversion in patients with  $CHA_2DS_2-VASc$  score  $\leq 1$  and duration of AF episode of less than 48 hours, who did not receive anticoagulants, was 0.4% (10 cases per 2772 patients) while patients receiving anticoagulants had no strokes. Basing on the presented data, any CV should be performed with simultaneous anticoagulant support.



**Figure 17. Algorithm for anticoagulant support of cardioversion in patients with AF (according to [170] with modifications)**

\*according to the current recommendations of the European Society of Cardiology (2016) [2], TE-EchoCG is not obligatory in these clinical situations. It is the most advisable to perform this study in patients with the high risk of thromboembolic complications (and LA thrombosis, respectively) and also if there are doubts in the compliance for the treatment with anticoagulants. A protocol should be developed to each specific clinic taking into account its technical resources and experience of the staff; this protocol would regulate the use of TE-EchoCG before cardioversion. PACG – peroral anticoagulants, AF – atrial fibrillation, LMWH – low molecular weight heparins, NFH – non-fractionated heparin, TEC – thromboembolic complications, DPACG – direct peroral anticoagulants.

### **An atrial fibrillation episode lasting for ore than 48 hours or of unknown recentness**

If an atrial fibrillation episode lasts for more than 48 hours or recentness of its onset is unknown, in this case there are two approaches to prevention of thromboembolic complications associated with cardioversion (Fig. 17). The first approach consists in administration of the anticoagulant therapy at east for 3 weeks before CV and for 4 weeks after it. The anticoagulants are administered for this period irrespective of the risk of stroke and systemic thromboembolism as per CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale and the method for sinus rhythm recovery (electric or pharmacological method). The peroral anticoagulants (DPACG or Warfarin are used). It is critically important to make sure that the optimum anticoagulation level is ensured for the whole period of the treatment. INR in patients receiving Warfarin should be in the target range of 2.0-3.0. Patients receiving DPACG should be interviewed in detail about their compliance for the treatment, their answers should be recorded in the medical documentation. If a patient missed at least one daily dose of DPACG (1 intake for Rivaroxaban, 2 intakes for Apixaban and Dabigatran) during 3 weeks preceding cardioversion, he (she) is considered as not having compliance for the treatment, and 3 weeks should be counted again from that moment when he(she) started to take the drug without missing the daily dose. If there are doubts regarding the compliance for the treatment, TE-EchoCG should be performed before cardioversion even if the previous therapy with DPACG formally was long ( $\geq 3$  weeks) [2, 169].

If a patient receives already any peroral anticoagulant, it is necessary to continue its administration and assess adequacy of anticoagulation in the previous 3 weeks. If a patient received anticoagulants during this period and the degree of anticoagulation is optimum, cardioversion may be performed immediately. If a patient did not receive anticoagulants earlier or he(she) interrupted their intake, anticoagulant should be administered de novo. Warfarin is prescribed simultaneously with parenteral administration of low molecular weight or non-fractionated heparin in the doses recommended for the treatment of venous thrombosis (e.g., Enoxaparin in the dose of 1 mg/kg body weight twice daily, NFH in the dose of 450 U/kg body weight daily in 2-3 injections subcutaneously). The combined administration of heparin and Warfarin continues for not less than 5 days until INR in two successive measurements does not reach values  $\geq 2$ . After that heparin is withdrawn and the treatment with Warfarin is continued. As DPACG start to act to the full extent several hours after intake of the drug they are administered without heparin [2]

According to the currently available data (subanalyses of RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGEAF-TIMI 48 studies and also X-VerT, ENSUREAF, EMANATE studies) Warfarin and DPACG are comparable in efficiency regarding prevention of systemic embolism during cardioversion [171].

In this situation DPACG are superior regarding greater predictability of the action, absence of time loss for selection of the drug dose. The time before cardioversion in anticoagulant-naive patients, to whom DPACG were administered, even at specialized anticoagulation clinics is lower by 20-30% than that in patients receiving Warfarin. Considering the data of different clinics, the average time required for selection of the adequate dose of Warfarin before cardioversion may be drawn out for up to 12 weeks. Thus, the selection of DPACG can shorten the

expectation time of the procedure, makes it possible to schedule the accurate date for it, what, in its turn, will lower the psycho-emotional stress for a patient.

TE-EchoCG for ruling out the presence of thrombi in the left atrium can serve as an alternative to relatively long preliminary treatment with anticoagulants [172]. Besides that, CV under control of TE-EchoCG can be used in those cases when the patient's condition requires fast sinus rhythm recovery or shortened duration of the anticoagulant therapy (because of patient's refusal or risk of bleedings), if there are doubts in patient's compliance for the treatment with anticoagulants or in case of high clinical probability of thrombus presence in LA and its auricle [2].

If there are no thrombi in the LA cavity and auricle CV may be performed. The thrombus absence before cardioversion does not eliminate the need to administer the anticoagulant therapy before, during and after rhythm recovery because a thrombus can be formed newly under conditions of LA myocardium "stunning". In order to provide for the adequate anticoagulation during cardioversion, it is possible to administer Warfarin (minimum 5 days before scheduled cardioversion; the procedure should be performed with INR in the range of 2.0-3.0), DPACG (at least one dose not less than 4 hours before cardioversion) and also NFH in the form of intravenous infusion or LMWH in the form of subcutaneous injections in doses used for the treatment of venous thrombosis [173].

It is important to emphasize that adequate anticoagulation is provided for at first, then TE-EchoCG is performed; if there is no thrombus, CV is carried out as soon as possible.

If TE-EchoCG reveals a thrombus (or spontaneous echo-contrasting phenomenon of degree III-IV), CV is not performed. The anticoagulant therapy is continued for not less than 3 weeks more. If a thrombus has been formed in LA with previous anticoagulant therapy, its adequacy should be assessed (the time in the therapeutic range of INR for Warfarin, compliance for the treatment for DPACG). According to the findings of some studies and also basing on the experience of our clinic, the optimum results regarding thrombus dissolution can be achieved by using LMWH (Enoxaparin in the dose of 1 mg/kg body weight 2 times daily subcutaneously). TE-EchoCG should be repeated after a repeated period of the treatment (not less than 10-14 days when using Enoxaparin) [174].

If a thrombus is dissolved, CV may be performed. If a thrombus is preserved, cardioversion is not allowed. The tactics for heart rate control may be selected in this case, especially, if the target HR values are not achieved. The change of anticoagulant should be considered [96].

The question on the necessity to perform TE-EchoCG before cardioversion after adequate three-week anticoagulation still remains open. This manipulation in principle is not essential. But there is data that such investigation reveals a thrombus in the LA auricle in 6% of cases [175]. It is important that the above investigation revealed a thrombus in LA auricle after 3 weeks of adequate anticoagulant therapy only in patients with lowered LV function (LV EF <40%); all these patients had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 5$ . The rate of LA auricle thrombosis in this patient category was 17.9% in spite of the treatment. According to our opinion, if it is possible to perform TE-EchoCG before cardioversion, especially scheduled one, this should be done, first of all, in patients with the high risk of thromboembolic complications.

When AF episode lasting for more than 48 hours is revealed, it is necessary to provide as soon as possible the adequate anticoagulation with DPACG or LMWH/NFH with further transition to vitamin K antagonists irrespective of the strategy chosen by an attending physician (early CV after TE-EchoCG or late CV after administration of anticoagulants for 3 weeks).

The beginning of the anticoagulant therapy should not delay the emergency cardioversion in patients with AF paroxysm and instable hemodynamics or acute myocardial ischemia caused by the paroxysm irrespective of its duration. According to our opinion, it is advisable in this case to administer parenteral anticoagulants (NFH or LMWH) intravenously and then to switch to peroral anticoagulants. Nevertheless, it should be noted that any special clinical trials for search of the optimum strategy of anticoagulation in this situation were not performed.

The anticoagulant therapy is to be continued for 4 weeks after cardioversion. The necessity of further long-term anticoagulant therapy is assessed after the period basing on stratification of the risk of thromboembolic complications as per CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale. If the risk of thromboembolism is high (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$  in males and  $\geq 2$  in females), the anticoagulant therapy is continued indefinitely (for the term of life) even in case of preserved sinus rhythm after cardioversion and anticoagulants may be withdrawn in case of low risk [2].

#### **AF episode lasting for less than 48 hours**

If the duration of AF episode is less than 48 hours, CV may be performed without preliminary long anticoagulant preparation and TE-EchoCG [176].

Nevertheless, anticoagulants should be administered to all patients (with both high and low risk of stroke) before cardioversion. If a patient did not receive peroral anticoagulants, the parenteral administration of heparin (non-fractionated or low molecular weight heparin) is used as a rule in his situation with subsequent scheduled transition to peroral anticoagulants [2]. Today the data on how safe the administration of one dose of DPACG and cardioversion without TE-EchoCG would be is restricted by a small sample of such patients from the EMANATE study (n=753) [177]. The European experts do not recommend such approach yet [2], while recommendations of AHA/ACC of 2019 on management of patients with AF allow the use of DPACG in such clinical situation [96].

If a patient already receives peroral ACG, it is necessary to assess anticoagulation adequacy (estimate patient's compliance for the treatment with DPACG, and determine INR for Warfarin); if necessary, the treatment should be corrected and cardioversion should be carried out.

As we already said above, some risk of thromboembolic complications is present also in case of relatively short duration of AF episode. Therefore, evidently, it is justified to perform TE-EchoCG before cardioversion even if the AF paroxysm duration is less than 48 hours in patients with very high risk of thromboembolic complications, lowered LV EF, in case doubts in compliance.

It is advisable to develop the standard protocol for performing cardioversion at each specific clinic taking into account its equipment, technical resources and experience of the staff and follow this protocol in future.

The data on the risk of thromboembolic complications in patients with atrial flutter is limited. But there is evidence of thrombus formation in LA in patients with this rhythm disorder

and also transition of atrial flutter to AF, therefore, according to most experts, the tactics of the anticoagulant therapy in case of atrial flutter is similar to that in patients with AF [2].

The anticoagulant prevention algorithm does not depend on the method for sinus rhythm recovery (pharmacologic or electric method).

It is preferable to perform TE-EchoCG before CV to patients with implantable devices for occlusion of the LA auricle and isolation of the LA auricle using surgical methods. This is associated with the fact that the junction between the LA cavity and its auricle may be preserved in patients who underwent these procedures. The presence of the residual blood flow can increase significantly the risk of thromboembolic complications (even to a greater extent than before the procedure of ALA isolation), especially, if patients do not receive the anticoagulant therapy. Besides that, TE-EchoCG not infrequently reveals an asymptomatic thrombus on the occluder surface which also can be the cause of systemic embolism in case of cardioversion [178].

#### **9.10 Anticoagulant therapy before, during and after the procedure of radio frequency and cryoablation for atrial fibrillation**

If a patient scheduled for ablation does not receive peroral anticoagulants, they should be administered minimum 3 weeks before scheduled intervention (especially to patients with high risk of TEO, persistent AF form) [88]. TE-EchoCG should be performed before ablation: LA auricle or cavity thrombosis, high degree of spontaneous Echo-contrasting are a contraindication for ablation.

Ablation for AF is associated, on the one side, with the high risk of thromboembolic complications and, on the other hand, with the high risk of bleedings (especially, if the interatrial septum is punctured without additional visualization) [88]. Such risk profile preconditions the intervention without withdrawal of peroral anticoagulants. If ablation is performed during the therapy with Warfarin, INR on the day of the intervention should be 2.0-2.5. The results of VENTURE-AF [179], RE-CIRCUIT [180], AXAFA-AFNET 5 [181] and ELIMINATE-AF [182] studies suggest that ablation may be also performed with simultaneous treatment with DPACG. The last intake of the drug should take place not less than 12 hours before the intervention.

NFH should be administered just during ablation with reaching the activated coagulation time (ACT) of 300-350 s [183]. One should remember that heparin dose and time from the moment of its injection can be more during the therapy with DPACG for achieving the target ACT values (this is associated with the direct interaction between DPACG and ACT test). It is advisable to administer Protamine Sulfate after completion of the procedure. The therapy with DPACG may be resumed 3-5 hours after removal of the introducer provided that hemostasis is adequate and there are no signs of hemopericardium [155]. It should be noted that ablation without withdrawal of peroral anticoagulants is the optimum tactics minimizing the risk of thromboembolism and bleedings (as compared also to tactics of the "bridging therapy") [184].

Peroral anticoagulants should be administered minimum for 2 months after ablation. Further the need in administration of anticoagulants is determined by the standard algorithm for patients with AF basing in CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASs score irrespective of ablation success, i.e. performing ablation in patients with the high risk of thromboembolic complications does not free from the necessity to take anticoagulants [180]. This is caused by the fact that ablation efficiency on average does not exceed 70%; AF often becomes

asymptomatic what does not exclude the probability of stroke or systemic thromboembolism. If a patient insists on withdrawal of anticoagulants because symptomatic AF is absent, multi-day ECG monitoring should be performed to rule out AF recurrence.

The basic provisions on prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation are presented in Table 25.

## REFERENCES

References published on pages 43-49

**Table 25. Basic recommendations for prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation**

Recommendation	Class	Level	Reference
<b>General provisions</b>			
It is recommended to use the CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc in order to assess the risk of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation.	I	A	1,2
The selection of the antithrombotic therapy should be based on the ratio between absolute risks of stroke/thromboembolism and bleedings and also on the assessment of the total clinical benefit for a specific patient.	I	A	1,2
The assessment of the risk of bleeding in all patients is advisable before administration of the antithrombotic therapy in order to reveal the modifiable risk factors of hemorrhagic complications	IIA		1,2,138
The permanent administration of peroral anticoagulants with the purpose of prevention of thromboembolic complications is recommended to male patients having the total CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score $\geq 2$	I	A	1,2
The permanent administration of peroral anticoagulants with the purpose of prevention of thromboembolic complications is recommended to female patients having the total CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score $\geq 3$	I	A	1,2
Administration of peroral ACG with the purpose of prevention of thromboembolic complications can be recommended to males with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score = 1 taking into account the patient's individual features and preferences	IIa	B	1,2
Administration of peroral ACG with the purpose of prevention of thromboembolic complications can be recommended to females with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score = 2 taking into account the patient's individual features and preferences	IIa	B	1,2
If VKA are administered, it is recommended to achieve the maximum time in the therapeutic range of INR (2.0-3.0) which should be estimated regularly.	I	A	1,2
Only VKA (INR $\geq 2.0$ -3.0) are recommended for patients with moderate or severe mitral stenosis or with mechanical artificial valve.	I	B	1,2
If the anticoagulant therapy is administered for the first time direct peroral anticoagulants (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) are superior to Warfarin (provided that there are no contraindications for their administration)	I	A	1,2,134-136
If INR is often outside the therapeutic range (<65%) during the therapy with Warfarin, administration of DP ACG should be considered (if there are no contraindications). Switching from VKA to DP ACG is also possible in accordance with patient's wishes.	IIb	A	1,2,134-136
The routine combination of ACG with antithrombotic drugs increases the risk of bleedings therefore, it is not recommended for patients if additional indications are absent.	III	B	1,2
It is not recommended to administer the anticoagulant or antiaggregant therapy in males and females with AF when there are no risk factors of thromboembolic complications	III	B	1,2
The monotherapy with antithrombotic drugs is not recommended for prevention of stroke in patients with AF	III	A	1,2
DPACG are not recommended to patients with mechanical heart valves	III	B	1,2
DPACG are not recommended to patients with moderate and severe mitral stenosis	III	C	1,2
<b>Prevention of thromboembolic complications in patients undergoing cardioversion</b>			
If cardioversion is scheduled, the therapy with LMWH, NFH (in the doses approved for the treatment of venous thrombosis) or DPACG should be started as soon as possible to all patients who do not receive anticoagulants for a long period.	IIa	B	1,2

If the duration of AF episode is 48 hours and more or if the duration of the rhythm disorder episode is unknown, the-duration of the anticoagulant therapy before cardioversion should be not less than 3 weeks. For this purpose peroral anticoagulants should be used: Warfarin (INR 2.0-3.0), Apixaban, Dabigatran or Rivaroxaban. The beginning of the therapy with Warfarin should be combined with the treatment with NFH or LMWH until the target range of INR is reached (not less than 5 days). The anticoagulant therapy is indicated irrespective of CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASs score and the method for sinus rhythm recovery (pharmacologic or electric method)	I	B	1,2
If early cardioversion is scheduled for a patient with AF episode lasting for less than 48 hours who does not receive the anticoagulant therapy, administration of NFH or LMWH (in the doses approved for the treatment of venous thrombosis) should be started as soon as possible	I	C	1,2
If a patient not receiving the anticoagulant therapy has indications for emergency cardioversion because of hemodynamic instability or acute myocardial ischemia, administration of NFH or LMWH (in the doses approved for the treatment of venous thrombosis)	I	C	1,2
The duration of the anticoagulant therapy should be not less than 4 weeks after any cardioversion If NFH or LMWH was administered initially, it is advisable to switch a patient to peroral anticoagulants	I	B	1,2
In 4 weeks after cardioversion a decision should be made on the necessity of the anticoagulant therapy basing on the risk of stroke (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASs score). The therapy with peroral anticoagulants should be continued for the term of life in patients with risk factors of stroke even in case of stable preservation of the sinus rhythm after cardioversion.	I	B	1,2
The anticoagulation regimen in case of cardioversion in patients with atrial flutter is similar to that in patients with AF.	I	C	1,2
Ruling out the thrombus presence in the left atrium and its auricle with the help of transesophageal echocardiography with preliminary achieved therapeutic anticoagulation level is an alternative to long-term anticoagulation before cardioversion	I	B	1,2
If the transesophageal echocardiography reveals a thrombus in the left atrium, cardioversion is not allowed. The anticoagulant therapy should be continued at least for 3 weeks	I	C	1,2
If the repeated transesophageal echocardiography does not reveal a thrombus, cardioversion should be performed and the anticoagulant therapy should be continued for at least 4 weeks more	I	C	1,2,174
If the repeated transesophageal echocardiography revealed a preserved thrombus, cardioversion is not allowed. The issue should be considered on alternative tactics for the treatment (heart rate control)	I	C	1,2,174
The early cardioversion in a patient with AF episode lasting for less than 48 hours may be performed without TE-EchoCG.	Ila	B	1,2
Direct peroral anticoagulants (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) may not be used for the anticoagulant support of cardioversion in patients with mechanical heart valve prosthesis (level of evidence B) or moderate or severe mitral stenosis (level of evidence C)	III	B/C	1,2,169 171
<b>Occlusion and isolation of the auricle of the left atrium</b>			
A patient with AF and the high risk of stroke should continue the use of anticoagulants after surgical isolation or occlusion of the LA auricle	I	B	1,2
ALA occlusion may be considered as a method for prevention of stroke in patients with AF having contraindications for the long-term anticoagulant therapy (e.g., patients with history of life-threatening bleedings the cause of which cannot be removed)	Ilb	B	1,2
Surgical occlusion or isolation of ALA can be considered as a method for prevention of stroke in patients with AF who are scheduled for cardiosurgical intervention	Ilb	B	1,2,143
Surgical occlusion or isolation of ALA can be considered as a method for prevention of stroke in patients who are scheduled for a thoracoscopic surgery because of AF	Ilb	B	1,2,143
<b>Secondary prevention of stroke in patients with AF</b>			
It is not recommended to administer NFH or LMWH to patients with AF immediately after ischemic stroke.	III	A	1,2
The compliance for the therapy should be assessed and optimized in patients with AF with previous ischemic stroke or transient ischemic attack during the anticoagulant therapy	Ila	C	1,2
The treatment with ACG should be interrupted for 3-12 days (depending on the results of risk assessment of bleeding and repeated stroke by a multidisciplinary specialist team) in patients receiving anticoagulants with history of moderate or severe stroke	Ila	C	1,2
For patients with AF with previous ischemic stroke the question should be considered on administration of Aspirin as a drug for secondary prevention before beginning or resumption of the therapy with peroral anticoagulants	Ila	B	1,2
Thrombolysis with the use of recombinant tissue plasminogen activator is not recommended in INR exceeds 1.7 (or APTT is beyond the reference values in patients receiving Dabigatran)	III	C	1,2

DPACG are the more preferable drugs than VKA or Aspirin in patients with AF with history of stroke	I	B	1,2
It is not recommended to administer the combined therapy with peroral anticoagulants and antiaggregants to patients with AF after ischemic stroke or TIA	III	B	1,2
Peroral anticoagulants may be resumed 4-8 weeks after intracranial hemorrhage in patients with AF provided that the cause of bleeding is removed and risk factors are corrected	IIb	B	1,2
<b>Minimization of the risk of bleedings during the anticoagulant therapy.</b>			
<b>Management of patients with bleedings during the anticoagulant therapy</b>			
The control of blood pressure level in patients with arterial hypertension allows to lower the risk of bleedings	IIa	B	1,2
If Dabigatran is administered to patients older than 75 years, the decreased drug dose (110 mg x 2 times daily) may be considered to lower the risk of bleedings	IIb	B	1,2
One should prefer VKA or other DP ACG as compared to Dabigatran in the dose of 150 mg twice daily, Rivaroxaban in the dose of 20 mg once daily or Edoxaban in the dose of 60 mg once daily in patients with the high risk of gastrointestinal bleeding	IIb	B	1,2,156
It is necessary to discuss refusal from alcohol use with patients receiving the therapy with peroral anticoagulants. The treatment should be suggested if necessary	IIa	C	1,2
The "bridging therapy" using NFH or LMWH should be administered to patients with AF and mechanical heart valve during the invasive intervention requiring withdrawal of Warfarin	I	C	96
The decision on the usefulness of the "bridging therapy" in patients with AF without mechanical heart valves should be based on the ratio between the risk of thromboembolism and bleeding and also the duration of Warfarin withdrawal period.	I	B	1,2,96
The routine assessment of genetic sensitivity to Warfarin is not recommended	III	B	1,2
Idarucizumab should be administered to a patient receiving Dabigatran in case of life-threatening bleeding or the need in emergency surgical intervention	I	B	96,156
The resumption of anticoagulants after a bleeding episode seems helpful in most patients. Such decision based on comparison of the risk and severity of repeated bleeding and thromboembolism should be made by a multidisciplinary team. The doctors' conference should assess all possibilities for the anticoagulant treatment and other interventions for prevention of strokes, determine the tactics for maximum correction of risk factors of bleedings and stroke	IIa	B	1,2,96,156
It is recommended to interrupt the therapy with peroral ACG to patients with AF having symptoms of acute serious massive bleeding until the cause of bleeding is removed	I	C	1,2
<b>Recommendations on the combined therapy with peroral anticoagulants and antiaggregants</b>			
Administration of the triple antithrombotic therapy (peroral anticoagulants in combination with Aspirin and Clopidogrel) at least for 1 month irrespective of the stent type should be considered after a scheduled percutaneous coronary intervention in a patient with AF and the high risk of stroke	IIa	B	1,2,185
Administration of the triple antithrombotic therapy (peroral anticoagulants in combination with Aspirin and Clopidogrel) for the period of 1-6 months should be considered in patients with AF and the high risk of stroke undergoing PCI with stenting for ACS (and also in other clinical situations increasing the risk of thrombotic coronary complications)	IIa	C	1,2,185
The double therapy with peroral anticoagulants in combination with Clopidogrel in the dose of 75 mg daily as an alternative to the initial triple antithrombotic therapy if the risk of hemorrhagic complications exceeds the risk of ischemic complications	IIa	A	156,185
All patients undergoing PCI with stenting should receive Aspirin and Clopidogrel in the periprocedural period	I	C	185
DP ACG should be preferred over Warfarin in patients with AF and indications for the triple antithrombotic therapy	IIa	A	185
If a patient receives VKA in combination with Aspirin and Clopidogrel, one should maintain INR in the lower portion of the therapeutic range and try to achieve TTR > 65%	IIa	B	1,2,156 185
Switching to monotherapy with ACG should be considered 12 months after the event serving as the grounds for administration of the combined antithrombotic therapy	IIa	B	1,2,185
DPACG in combination with Aspirin and/or Clopidogrel should be administered in minimum doses approved for prevention of stroke	IIa	C	185
Rivaroxaban in combination with Aspirin or Clopidogrel may be administered in the dose of 15 mg/day	IIb	B	185
Dabigatran in combination with Aspirin or Clopidogrel may be administered in the dose of 110 mg twice daily	IIb	B	185
It is not recommended to use Ticagrelor and Prasugrel as a component of the triple antithrombotic therapy in combination with Aspirin and ACG	III	C	156,185

List of abbreviations: VKA – vitamin K antagonists, ACG – anticoagulants, TTR – time in the therapeutic range, INR – international normalized ratio, LMWH – low molecular weight heparin, NFH – non-fractionated heparin, ACS – acute coronary syndrome, DPACG – direct peroral anticoagulants, ALA – auricle of the left atrium, AF – atrial fibrillation, PCI – percutaneous coronary intervention, TE-EchoCG – transesophageal echocardiography

# РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Центральная военная поликлиника министерства обороны Азербайджанской Республики,  
г. Баку, АЗЕРБАЙДЖАН

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность исследования.** Известно об отрицательном влиянии каждого из факторов (артериальная гипертензия (АГ) и возраст) на ремоделирование как сердца, так и сосудов, тогда как совместное их влияние изучено недостаточно.

**Цель исследования.** Оценка проявлений ремоделирования сердца и сосудов (на примере общих сонных артерий (ОСА) и вазомоторной функции эндотелия (на правой плечевой артерии)) у больных с АГ I-III стадии в различных возрастных группах.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 124 больных (86 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 27 до 81 года (средний возраст 55,7±1,01 лет) с АГ I-III стадии. У всех больных с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), проводимого на эхокардиографе Vivid S5 мультисекторным датчиком 3Sc-RS 2,0-3,5 МГц, исследовалось наличие и вариант ремоделирования миокарда с расчетом критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), массы миокарда (ММ) ЛЖ и индекса ММ (ИММ) путем индексации к площади поверхности тела пациента. Нормальными значениями ММ считали у женщин и мужчин 67–162 и 88–224 грамма (г), а ИММ – не превышающим 95 и 115 г/м<sup>2</sup>, соответственно. Типы ГЛЖ определялись в соответствии с рекомендациями Pugliese N.R. et al. (2017), разделяясь на концентрическую (К) и эксцентрическую (Э) ГЛЖ сердца. С помощью ультразвукового сканирования исследовались общие сонные артерии (ОСА) с обеих сторон. Исследовались результаты пробы реактивной гипер-

мии на правой плечевой артерии и показатели липидного профиля крови с расчетом коэффициента атерогенности (КА). Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12 с определением средних значений (M), минимума, максимума и ошибки среднего (m), медианы и межквартильного размаха для ТКМ ОСА. Для оценки связи между указанными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Уровень значимости всех статистических тестов принимался достоверным при p<0,05.

**Результаты исследования.** Было подтверждено наличие сердечного и сосудистого ремоделирования у больных с АГ различной степени, сравнительно более выраженное в старших возрастных группах. Достоверно выше были также показатели ремоделирования ОСА в группах среднего и пожилого возраста, у части которых также обнаруживались атеросклеротические бляшки (АБ). С возрастом также несколько нарастало количество больных с нарушениями вазомоторной функции эндотелия.

**Заключение.** Возраст обследованных пациентов с АГ оказывал значимое влияние на усугубление процессов ремоделирования сердца и сосудов и нарастание частоты развития дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, возраст, толщина комплекса «интима-медиа», интерадвентициальный диаметр сонных артерий, гипертрофия левого желудочка сердца.

## Сведения об авторах:

Автор, ответственный за  
связь с редакцией:  
Кандилова  
Веджиха Н.

Центральная военная поликлиника министерства обороны Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджан, врач-кардиолог, +994124384245, viji65@mail.ru, 370065, Азербайджан, г. Баку, ул. А. Шаига, 245А/16, ORCID:0000-0001-7092-854X

✉ VIJI65@MAIL.RU

**Для цитирования:** Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4:86-91 [Trans. into Eng. ed.: Kandilova V.N. Heart and vessel remodeling in different age groups of patients with arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:92-96]

## ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование сердца и сосудов в свете современных представлений практически всегда в той или иной степени сопровождает течение АГ, являясь не только ее осложнением, но и фактором дальнейшего прогрессирования [4; 16; 22]. Основными проявлениями ремоделирования сердца является повышение ММ ЛЖ, ГЛЖ различной степени и типов (преимущественной локализации области гипертрофированного миокарда) [17]. Под ремоделированием сосудов понимают

модификацию функции и морфологии сосудов под влиянием гемодинамических (повышение уровня АД, увеличение объема циркулирующей крови) и негемодинамических факторов (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, эндотелиальная дисфункция с нарушением обмена оксида азота, дислипидемия и другие), интенсивность которой в значительной степени обусловлена также индивидуальными генетическими особенностями больного [20]. Проявлениями ремоделирования сосудов являются увеличение

толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), интерадвентициального диаметра (ИАД) магистральных артерий, ухудшение функционального состояния сосудистого эндотелия, общего состояния микроциркуляции и другие [26].

Вместе с тем особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных с АГ с учетом возраста больных все еще недостаточно изучены.

В свете вышеизложенного целью настоящего исследования явилась оценка структурно-функциональных изменений сердца, каротидных артерий и вазомоторной функции эндотелия у больных АГ I-III степени различных возрастных групп.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 124 больных с АГ I-III степени в возрасте от 31 года до 62 лет (средний возраст 55,7±1,01 года), 56 мужчин (средний возраст 54,7±1,2 года) и 65 женщин (средний возраст 57,8±1,7 лет). Диагностирование АГ и ее степени проводилось в соответствии с критериями ВОЗ [27].

Критериями включения в исследование являлись больные с АГ I-III степени. Продолжительность АГ составляла в среднем 8,36±0,37 лет с колебаниями от 1 до 21 года; в подгруппе мужчин – 8,42±0,42 лет с колебаниями от 2 лет до 21 года, в подгруппе женщин – 8,21±0,74 лет с колебаниями от 1 до 18 лет.

У всех обследованных были исключены наличие сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома, симптоматических форм АГ, острого инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости сердца, заболеваний крови, онкологических заболеваний, нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, пороков сердца, дыхательной, почечной, печеночной и сердечной недостаточности.

В ходе исследования общее число обследованных больных было разделено на соответствующие возрастные подгруппы согласно соответствующим возрастным критериям ВОЗ [28]), стадии АГ, отсутствия и наличия признаков и типа ремоделирования сердца (согласно предложенной классификации [21]) и сосудов. Распределение обследованных больных, составивших вышеописанные сравниваемые подгруппы, представлено в нижеследующей таблице 1.

Часть пациентов принимали гиполипидемические и метаболические средства: 28 больных принимали аторвастатин (аторис) в суточной дозе 40 мг (из них 7 (5,65%) на регулярной основе, 21 (16,94%) – эпизодически и 19 (15,32%) – тиазидолин в суточной дозе 0,1 г (из них 6 (4,84%) пациентов на регулярной основе, 13 (10,48%) – нерегулярно).

Всем обследованным пациентам проводилось эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) на эхокардиографе Vivid S5 3ScRS (США) датчиком 2,0-3,5 МГц с импульсно-волновым режимом и цветовым доплером.

Использовались стандартные доступы ЭхоКГ (парастернальный по длинной и короткой осям, апикальный и субкостальный) с оценкой конечно-диастолического (КДР) и систолического (КСР) размеров левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) переднезаднего размер левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП).

Расчёты сократительной функции сердца и центральной гемодинамики производились биплановым методом Simpson et al. (1972). Анализ показателей ЭхоКГ включал расчёт показателей центральной и сердечной гемодинамики: ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ) по общепринятым методикам. Массу миокарда (ММ) ЛЖ вычисляли по формуле [11] по данным М-режима ЭхоКГ.

Для оценки диастолической функции сердца производилось измерение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в импульсном режиме с расчетом коэффициента E/A (соотношения максимальных скоростей потока крови в период раннего и позднего наполнения ЛЖ).

Ультразвуковое сканирование правой и левой ОСА в В-режиме в сочетании с доплерографией и цветовым картированием внутрисосудистого потока крови по артериям проводилось на аппарате Semi-yeni (производства Гонг-Конг) с использованием линейного датчика 7 мГц. При оценке ремоделирования ОСА с обеих сторон в 3-х плоскостях ориентировались на изменение прямолинейности хода артерий, выявление деформаций в различных отделах, изменений структуры стенок (обызвествления, кальцификатов), выявление увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), изменений интерадвентициального диаметра (ИАД), наличие внутрисосудистых АБ. Определялись пульсационный индекс (по Гослингу) (PI) и индекс резистентности (по Pourselot) (RI).

Изучение структуры комплекса интима-медиа проводили согласно рекомендациям международного консенсуса [25]. Количественную оценку ТКИМ выполняли на дистальном участке ОСА в 1-1,5 см от бифуркации, вне зоны АБ по ее задней стенке, усредняя три максимальных измерения. Курсор устанавливался на границе «просвет артерия-интима сосуда» и на гра-

Таблица 1. Распределение больных в соответствующих подгруппах в зависимости от вышеописанных признаков

Возраст			
Градации больных	18-44 года (молодой)	45-59 лет (средний)	60-74 года (пожилой)
Мужчины	18 (14,52%)	38 (30,65%)	30 (24,19%)
Женщины	2 (1,61%)	19 (15,32%)	16 (12,9%)
Всего	20 (16,13%)	57 (45,97%)	46 (37,1%)
Степени АГ			
Градации больных	I степень	II степень	III степень
Мужчины	11 (8,87%)	66 (53,23%)	9 (7,26%)
Женщины	6 (4,84%)	22 (17,74%)	10 (8,06%)
Всего	17 (13,71%)	88 (70,97%)	19 (15,32%)
Ремоделирования сердца (с учетом типа)			
	Без ремоделирования	Эксцентрический тип	Концентрический ип
Мужчины	6 (4,84%)	34 (27,42%)	46 (37,1%)
Женщины	12 (9,68%)	14 (11,29%)	12 (9,68%)
Всего	18 (14,52%)	48 (38,71%)	58 (46,77%)

нице «медиа-адвентиция». Изображение синхронизировали с диастолой. Наличие структурных изменений ОСА документировали на основании выявления начальных атеросклеротических изменений в виде его увеличения ТКИМ более 0,9 мм [25]. За нормативные значения ИАД и соотношения ТКИМ/ИАД принимались данные литературы (для ИАД – более 8,3 мм, для ТКИМ/ИАД – менее 0,13 [3]).

Сосудодвигательную функцию эндотелия на примере правой плечевой артерии исследовали по методике [10] в модификации [7]. Положительным считался прирост диаметра правой плечевой артерии выше 10% от исходного значения, отрицательным – прирост диаметра менее 10%, парадоксальным – уменьшение диаметра от исходного значения [7].

Лабораторное обследование включало определение содержания глюкозы в плазме крови, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) с использованием наборов «Bioscop» (Germany). Содержание ЛПНП рассчитывали по формуле Friedwald W. [13].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 12.1 (разработчик – StatSoft. Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса, сравнение двух независимых групп с нормальным распределением количественных признаков производили с использованием t-критерия Стьюдента. Для статистического анализа данных, имеющих ненормальное распределение, вычислялась медиана (Me) и межквартильные размахи. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона (r). Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние значения исследуемых показателей ремоделирования сердца и сосудов в различных возрастных подгруппах больных представлены в таблицах 2 и 3.

Как видно по представленным в таблице 2 данным, показатели, отражающие структурно-функциональное состояние и

ремоделирование миокарда, характеризовались повышением УО ЛЖ в молодой возрастной группе (в сравнении с группой среднего возраста, достигающей достоверности), а также недостоверной тенденцией к снижению ФВ ЛЖ и, наоборот, нарастанию ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСО ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ в старших возрастных группах.

Анализ данных, характеризующих наличие и типа ремоделирования ЛЖ сердца, структурно-функциональное состояние ОСА и вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии (табл. 3) показал, что отсутствие ГЛЖ наблюдалось во всех сравниваемых группах с примерно одинаковой частотой, тогда как случаи выявления как ассиметрической (АСГ), так и концентрической гипертрофии (КГ) недостоверно преобладали в старших возрастных группах пациентов.

ТКИМ ОСА (правой и/или левой) превышали 0,9 мм у 27 (10,9%) больных из подгруппы молодого возраста, 91 (36,7%) – среднего и 81 (32,7%) пожилого возраста. Как медиана показателей ТКИМ для правой ОСА и левой ОСА, так и значения нижнего и верхнего квартилей возрастали с возрастом обследованных больных.

Показатели ИАД, а соответственно и соотношение ТКИМ/ИАД в правой и левой ОСА достоверно повышались в старших возрастных группах (у больных среднего и в еще большей степени пожилого возраста). При этом только у больных среднего и пожилого возраста обнаруживались АБ в системе ОСА. Достоверно более высоким был ПИ в левой ОСА среди лиц пожилого возраста в сравнении с пациентами молодого возраста.

Кроме того, у больных среднего возраста достоверно чаще отмечались случаи повышения патологического утолщения КИМ, а также отклонения показателей ИАД и соотношения ТКИМ/ИАД от нормальных значений в сравнении с подгруппой молодого возраста. У больных пожилого возраста отмечались такие же тенденции, не достигающие статистической значимости, в сравнении с подгруппой молодого возраста, при этом они приближались к таковым в подгруппе среднего возраста. Корреляционные связи между возрастом и величинами ТКИМ в правой ( $r = 0,21198$ ) и в левой ( $r = 0,1836384$ ) ОСА были слабыми.

С возрастом также возрастало количество больных с отрицательной и парадоксальной сосудистой реакцией при проведении пробы реактивной гиперемии, что свидетельствовало об учащении случаев нарушения вазомоторной функции эндотелия.

Анализ основных показателей липидного профиля крови (табл. 4) продемонстрировал отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами больных, только досто-

**Таблица 2. Средние значения (M±m) некоторых показателей морфо-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики у больных различного возраста**

Показатели	18-44 года (n = 20)	45-59 лет (n = 57)	60-74 года (n = 47)
ТМЖП	1,18 ± 0,04 (0,7 – 1,42)	1,21 ± 0,02 (0,85 – 1,5)	1,23 ± 0,02 (0,9 – 1,5)
ТЗСЛЖ	1,09 ± 0,03 (0,7 – 1,33)	1,14 ± 0,02 (0,9 – 1,5)	1,14 ± 0,02 (0,8 – 1,5)
КДР ЛЖ	5,19 ± 0,1 (4,4 – 6,0)	5,05 ± 0,06 (3,8 – 5,9)	5,07 ± 0,07 (4,2 – 6,1)
КСР ЛЖ	3,72 ± 0,12 (3,0 – 4,8)	3,56 ± 0,06 (2,5 – 4,5)	3,59 ± 0,08 (2,6 – 4,9)
КДО ЛЖ	116,6 ± 3,89 (87 – 145)	112,6 ± 2,75 (62 – 161)	116,2 ± 3,3 (78 – 168)
КСО ЛЖ	48,65 ± 2,42 (32 – 67)	49,37 ± 1,72 (22 – 79)	52,78 ± 2,57 (28 – 103)
УО ЛЖ	67,59 ± 2,54* (51,0 – 93,0)	63,09 ± 1,8* (34,0 – 97,0)	63,41 ± 1,72 (37,0 – 93,0)
ФВ ЛЖ	58,44 ± 1,29 (48,06 – 71,17)	56,29 ± 1,0 (36,28 – 69,0)	55,24 ± 1,19 (36,03 – 67,65)
ΔS%	28,65 ± 1,21 (17,86 – 36,54)	29,67 ± 0,56 (18,18 – 39,13)	29,4 ± 0,86 (18,64 – 39,53)
ММЛЖ	237,0 ± 13,42 (118,7 – 344,5)	239,7 ± 6,35 (145,9 – 367,8)	243,3 ± 8,01 (140,5 – 386,1)
ИММЛЖ	108,4 ± 5,18 (65,17 – 152,7)	115,5 ± 3,13 (71,23 – 186,9)	118,1 ± 3,7 (72,96 – 182,3)

Примечания к таблице 2: \* – достоверность различий между группой 18-44 года и 45-59 лет;  $p = 0,004697$ ; t-критерий Стьюдента – 2,92, (число степеней свободы  $f = 75$ )

Таблица 3. Средние значения ( $M \pm m$ ) некоторых показателей структурно-функционального состояния (ремоделирования) сердца и ОСА, частота случаев их патологического изменения и ухудшения вазомоторной функции эндотелия у больных различного возраста

Показатели	18-44 года (n = 20)	45-59 лет (n = 57)	60-74 года (n = 47)
<b>Частота случаев гипертрофии ЛЖ</b>			
Ассиметрический тип	10 (8,1%)*1	23 (18,5%)*1	15 (12,1%)
Концентрический тип	6 (4,8%)*2;^1	27 (21,8%)*2	25 (20,2%)*1
Без ГЛЖ	4 (3,2%)	7 (5,6%)	6 (4,8%)
<b>Показатели структурно-функционального состояния правой (п) и левой (л) ОСА</b>			
		<b>ТКИМ ОСА (п)</b>	
Медиана	1,0	1,2	1,19
Нижний квартиль	0,88	1,0	1,09
Верхний квартиль	1,26	1,36	1,37
		<b>ТКИМ ОСА (л)</b>	
Медиана	1,1	1,18	1,26
Нижний квартиль	0,98	1,0	1,09
Верхний квартиль	1,3	1,36	1,35
ИАД ОСА (п)	7,39 + 0,18^4 (6,07 – 9,21)	7,55 + 0,11#1 (5,45 – 9,02)	8,2 + 0,16^4;#1 (6,4 – 11,1)
ИАД ОСА (л)	7,35 + 0,16^5 (5,52 – 8,46)	7,57 + 0,1 (5,99 – 9,8)	7,97 + 0,18^5 (6,17 – 12,18)
ТКИМ/ИАД ОСА (п)	0,138 + 0,006*4 (0,096 – 0,180)	0,159 + 0,004*4 (0,091 – 0,270)	0,151 + 0,006 (0,081 – 0,257)
ТКИМ/ИАД ОСА (л)	0,150 + 0,007 (0,108 – 0,221)	0,153 + 0,004 (0,106 – 0,235)	0,156 + 0,005 (0,100 – 0,254)
ПИ ОСА (п)	1,11 + 0,04 (0,69 – 1,33)	1,18 + 0,05 (0,78 – 3,8)	1,12 + 0,03 (0,85 – 1,5)
ПИ ОСА (л)	1,16 + 0,05^6 (0,62 – 1,54)	1,16 + 0,16 (3,7 – 0,72)	1,78 + 0,03^6 (0,67 – 1,54)
ИР ОСА (п)	0,71 + 0,02 (0,51 – 0,81)	0,74 + 0,01 (0,56 – 1,0)	0,73 + 0,01 (0,59 – 0,98)
ИР ОСА (л)	0,74 + 0,02 (0,44 – 0,87)	0,73 + 0,01 (0,53 – 0,9)	0,75 + 0,01 (0,53 – 0,89)
<b>Число патологически измененных показателей (в правой и левой ОСА, n = 248)</b>			
АБ	0 (0,0%)	7 (2,82%)	11 (4,44%)
Патол.ТКИМ	27 (10,89%)*1;^^1	91 (36,69%)*1	81 (32,66%)^^1
Патол. ИАД	36 (14,52%)*2	93 (37,5%)*2	59 (23,79%)
Патол. ТКИМ/ИАД	26 (10,48%)*3;^^2	85 (34,27%)*3	69 (27,82%)^^2
<b>Варианты ответной реакции эндотелия (в правой плечевой артерии, n = 124)</b>			
Положительная	36 (14,52%)*5;^7	7 (2,82%)*5	7 (5,65%)^7
Отрицательная	5 (4,03%)	15 (12,1%)	11 (8,87%)
Парадоксальная	8 (6,45%)*6;^8	24 (19,35%)*6	22 (17,74%)^8

Примечания к таблице 3: \* – достоверность различий между группой 18-44 года и 45-59 лет; ^ – достоверность различий между группой 18-44 года и 60-74 лет; # – достоверность различий между группой 45-59 и 60-74 лет; \*\* – различия между группами 18-44 года и 45-59 лет достигали достоверной значимости по критерию Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса и с поправкой на правдоподобие, но не были достоверными по двустороннему точному критерию Фишера; ^^ – различия между группами 18-44 года и 60-74 года достигали достоверной значимости по критерию Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса и с поправкой на правдоподобие, но не были достоверными по двустороннему точному критерию Фишера

\*1 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,01151 ( $p < 0,05$ ); \*2 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,00016 ( $p < 0,05$ );

\*3 –  $p = 0,004697$ ; t-критерий Стьюдента – 2,92, (число степеней свободы  $f = 75$ ); \*4 –  $p = 0,004742$ ; t-критерий Стьюдента – 2,91;

\*5 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,0000001 ( $p < 0,05$ ); \*6 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,00155 ( $p < 0,05$ )

\*\*1 – критерий Хи-квадрат = 56,270 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 54,525 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие = 56,638 ( $p < 0,001$ ); \*\*2 – критерий Хи-квадрат = 43,337 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 41,830 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие = 44,548 ( $p < 0,001$ ); \*\*3 – критерий Хи-квадрат = 49,030 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 47,382 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие = 50,979 ( $p < 0,001$ )

^1 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,000017 ( $p < 0,05$ ); ^2 – t-критерий Стьюдента – 3,26 (число степеней свободы  $f = 64$ );  $p = 0,001807$ ; ^3 – t-критерий Стьюдента – 2,06;  $p = 0,043735$ ; ^4 – t-критерий Стьюдента – 3,36;  $p = 0,001314$ ; ^5 – t-критерий Стьюдента – 2,57;  $p = 0,012404$ ; ^6 – t-критерий Стьюдента – 10,63;  $p = 0,000000000001$ ; ^7 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,0000001 ( $p < 0,05$ ); ^8 – точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,00401 ( $p < 0,05$ )

^^1 – критерий Хи-квадрат = 45,225 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 43,566 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие = 46,843 ( $p < 0,001$ ); ^^2 – критерий Хи-квадрат = 30,151 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 28,765 ( $p < 0,001$ ); критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие = 30,990 ( $p < 0,001$ )

#1 – t-критерий Стьюдента – 3,35, (число степеней свободы  $f = 101$ );  $p = 0,001150$

верно более низким оказался плазменный уровень ЛПВП в группе больных пожилого возраста в сравнении с пациентами среднего возраста (различия с группой молодого возраста не достигали статистической значимости).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В свете современных концепций ремоделирование сердца представляет собой ряд взаимосвязанных изменений на молекулярном и клеточном уровне, приводящих к прогрессирующим физиологическим и анатомическим преобразованиям сердечно-сосудистой системы в целом. К сердечному ремоделированию, прежде всего, можно отнести дилатацию полостей сердца, гипертрофию стенок, которые, в конечном счете, обуславливают изменения геометрии сердца от эллипсоидной формы к более округлой сферической [8]. Ремоделирование сердца может протекать до нескольких лет без клинических симптомов, клинически проявляясь только после достаточно серьезных изменений органа.

У всех обследованных в данной работе пациентов отмечалась АГ различной степени (I-III), при этом, согласно нашим данным, при увеличении возраста больных отмечалось большая степень ремоделирования как сердца, так и сосудов. О влиянии АГ на развитие ремоделирования сердца указывалось и в других работах [9].

Как отмечалось, гипертрофия и ремоделирование ЛЖ, часто встречающиеся у пациентов с гипертонической болезнью, являются результатом сложного взаимодействия нескольких гемодинамических и негемодинамических механизмов. На структурные изменения ЛЖ влияют такие факторы, как этническая принадлежность, пол, потребление соли, ожирение и сахарный диабет, а также нейрогуморальные и генетические факторы. Ремоделирование ЛЖ при гипертонии носит адаптивный характер и развивается в ответ на повышение стресса его стенок, тогда как при истощении резервов адаптации следует расширение сердечных камер и развивается сердечная недостаточность [16]. Гипертрофия ЛЖ сама по себе непосредственно ассоциирована с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако в последние годы стали появляться главным образом экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что гипертрофия ЛЖ не обязательно может рассматриваться как адаптивный ответ на системную гипертонию, а представляет собой более сложный фенотип [19].

В молодой возрастной подгруппе по сравнению с подгруппой среднего возраста были достоверно выше значения УО ЛЖ. Отмечена также недостоверная тенденция к снижению ФВ ЛЖ и, наоборот, нарастанию ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСО ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ с возрастом.

Возраст, являясь фактором риска развития сердечной недостаточности, обуславливает более частую встречаемость инфарктов миокарда у пожилых пациентов, у которых с большей

вероятностью может развиваться сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта. Как отмечалось, повышенное воздействие стрессов и сдвигов в сигнальных путях с возрастом изменяют биологию кардиомиоцитов, в которых происходит постепенное накопление отходов метаболизма и поврежденных органелл, блокируются процессы внутриклеточной рециркуляции аутофагии и повышается склонность клеток к апоптозу. Кроме того, снижение способности к обновлению кардиомиоцитов у пожилых людей в связи с уменьшением темпов и объемов клеточного деления и нарушением функции стволовых клеток приводит к дальнейшей дисфункции сердца и неадаптивной реакции на болезни или стресс [23]. Этим можно отчасти объяснить выявленное нами нарастание признаков ремоделирования ЛЖ у больных старшего возраста.

Полученные нами данные соответствуют другим исследованиям, в которых было отмечено увеличение показателей ИММ ЛЖ, ТЗСЛЖ, а также фракционного укорочения ЛЖ и размеров левого предсердия у больных пожилого возраста в сравнении со средним возрастом, что авторы связывали с несколькими базовыми факторами, описанными выше [18].

Согласно полученным нами данным частота как АсГ, так и КГ была повышена среди больных среднего и пожилого возраста.

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых было показано, что как у мужчин, так и у женщин по мере увеличения возраста чаще выявлялось ремоделирование ЛЖ по концентрическому типу. Авторами была выявлена прямая корреляционная зависимость между массой ЛЖ и уровнем систолического АД, а также индексом массы тела, и отрицательная корреляция с уровнем снижения АД при лечении АГ и высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности [12].

Таким образом, хотя возраст и является одним из наиболее мощных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, механизмы, посредством которых с возрастом повышается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, остаются недостаточно изученными.

Согласно полученным нами данным показатели, отражающие ремоделирование правой и левой ОСА (ТКИМ, ИАД и соотношение ТКИМ/ИАД) достоверно повышались в старших возрастных группах. АБ в ОСА обнаруживались только у больных среднего и пожилого возраста. Среди лиц пожилого возраста достоверно более высоким был ПИ в левой ОСА.

Причины возрастных различий в аспекте сосудистого ремоделирования в настоящее время не до конца ясны, хотя и в других исследованиях отмечалась взаимосвязь старения с существенными изменениями структурно-функциональных характеристик сосудов [14]. В ОСА с увеличением возраста повышается диаметр, извитость и угол бифуркации, что авторы связали с деградацией и фрагментацией интрамурального эластина [15]. Имелись указания о том, что возраст, являясь

**Таблица 4. Средние значения (M ± m) показателей липидного профиля крови у больных различного возраста**

Показатели	18-44 года (n = 20)	45-59 лет (n = 57)	60-74 года (n = 47)
ОХ (ммоль/л)	5,72 ± 0,22 (4,6 – 8,3)	5,7 ± 0,18 (3,0 – 11,2)	5,43 ± 0,16 (3,1 – 8,2)
ЛПВП (ммоль/л)	1,11 ± 0,05 (0,8 – 1,73)	1,11 ± 0,03* (0,75 – 1,8)	1,01 ± 0,03* (0,7 – 1,6)
ЛПНП (ммоль/л)	3,78 ± 0,17 (2,66 – 5,33)	3,75 ± 0,14 (1,83 – 7,49)	3,61 ± 0,15 (1,72 – 6,06)
ЛПОНП (ммоль/л)	0,84 ± 0,07 (0,46 – 1,73)	0,83 ± 0,05 (0,36 – 2,0)	0,81 ± 0,04 (0,36 – 1,86)
ТГ (ммоль/л)	1,84 ± 0,14 (1,0 – 3,8)	1,83 ± 0,1 (0,8 – 4,4)	1,79 ± 0,09 (0,8 – 4,1)
КА	4,24 ± 0,17 (3,17 – 5,56)	4,25 ± 0,15 (2,0 – 7,2)	4,55 ± 0,22 (1,62 – 8,57)

Примечание к таблице 4: \* достоверность различий между группой 45-59 и 60-74 лет: t-критерий Стьюдента=1,12, число степеней свободы (f) =101 (p=0,264924)

независимым предиктором ремоделирования артерий, может обуславливать ослабленную способность к адаптационному ремоделированию сосудов при старении организма [29].

Повышение ПИ у лиц пожилого возраста, обнаруженное нами, согласуется с данными других исследователей [6] и может свидетельствовать о ремоделировании в системе микроциркуляции в целом. Более частое выявление вазомоторной эндотелиальной дисфункции в старших возрастных группах пациентов также соответствует данным литературы [5]. Выявленное нами снижение содержания ЛПВП в пожилом возрасте было отмечено и другими исследователями [1; 2]. Хотя в исследовании Булгаковой и др. были выявлены умеренные корреляции между биологическим возрастом и уровнем ОХ, ЛПНП и КА, не обнаруженных в нашем исследовании.

Таким образом, согласно полученным нами данным, возраст обследованных пациентов с АГ оказывал существенное влияние на усугубление процессов ремоделирования сердца и сосудов, нарастание частоты развития дисфункции эндотелия и нарушений липидного профиля крови, преимущественно за счет снижения антиатерогенной фракции ЛПВП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Булгакова С.В., Гусякова О.А., Тренева Е.В. и соавт. Влияние липидного обмена на темп старения пациентов с артериальной гипертонией. *Клин. лаб. диагностика*, 2018, т. 63 (8): 495-499. / Bulgakova S.V., Gusyakova O.A., Treneva E.V. et al. The effect of lipid metabolism on ageing rate of patients with arterial hypertension. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, v. 63 (8): 495-499 [in Russian]
2. Воробьева Е.Н., Шарлаева Е.А., Казызаева А.С. и соавт. Особенности липидного спектра в разных половых и возрастных группах жителей Барнаула. *Известия АлтГУ*, 2014, №3: 34-38. / Vorobieva E.N., Sharlayeva E.A., Kazyzayeva A.S. et al. Peculiarities of the lipid spectrum in different gender and age groups of residents in Barnaul. *Proceedings of the Altay State University*, 2014, No.3: 34-38. DOI 10.14258/izvasu(2014)3.2-05 [in Russian]. DOI 10.14258/izvasu(2014)3.2-05
3. Дадова Л.В. Клиническое значение ультразвуковых доплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*, 2009, № 1 (19): 88-95. / Dadova L.V. Clinical significance of ultrasonic Doppler investigation methods in patients with atherosclerosis in different vascular territories and diabetes mellitus type 2. *International Endocrinological Journal*, 2009, No. 1 (19): 88-95 [in Russian].
4. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Винницкая И.В. Структурные изменения магистральных артерий при артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом: гендерные особенности и влияние контроля артериального давления. *Бюлл. СО РАМН*, 2012, т. 32, № 1: 67-80. УДК 616.12.331.1: 616.379-008.64 / Karpov R.S., Koshelskaya O.A., Vinnitskaya I.V. Structural changes of magistral arteries in patients with arterial hypertension associated with diabetes mellitus: gender peculiarities and effect of blood pressure control. *Bulletin of the Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, v. 32, No. 1: 67-80 [in Russian]. UDC 616.12.331.1: 616.379-008.64
5. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, т. 13 (5): 74-82. / Drapkina O.M., Mandzhieva B.A. Vascular age. Mechanisms of vascular wall ageing. *Methods for assessment of vascular age. Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014, v. 13 (5): 74-82 [in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-74-82>.
6. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Разумовский И.В. и соавт. Сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертонией, гендерные особенности. *Проблемы женского здоровья*, 2014, т. 9 (4): 31-39. / Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Razumovsky I.V. et al. Vascular remodeling in patients with arterial hypertension, gender peculiarities. *Problems of Women's Health*, 2014, v. 9 (4): 31-39 [in Russian].
7. Alley H., Owens C.D., Gasper W.J. et al. Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research. *J. Vis. Exp.*, 2014, Vol. 92:52070. doi: 10.3791/52070.
8. Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F. et al. Cardiac remodeling:

- concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. Arg. Bras. Cardiol.*, 2016, Vol. 106 (1): 62-69. doi: 10.5935/abc.201600005.
9. Briet M., Schiffrin E.L. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2013, Vol. 15 (1): 3-9. doi: 10.1007/s11906-012-0325-0.
  10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, Vol. 340 (8828): 1111-1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
  11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circ.*, 1977, Vol. 55: 613-618. DOI: 10.1161/01.cir.55.4.613.
  12. Eng J., McClelland R.L., Gomes A.S. et al. Adverse left ventricular remodeling and age assessed with cardiac MR imaging: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Radiology*, 2016, Vol. 278 (3): 714-722. doi: 10.1148/radiol.2015150982.
  13. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, Vol. 18., pp. 499-502. PMID: 4337382.
  14. Ivic I., Vamos Z., Cseplo P., Koller A. From newborn to senescence morphological and functional remodeling leads to increased contractile capacity of arteries. *J. Gerontol. (Series A)*, 2017, Vol. 72 (4): 481-488. doi: 10.1093/gerona/glw085.
  15. Kamenskiy A.V., Pipinos I.J., Carson J.S. et al. Age and disease-related geometric and structural remodeling of the carotid artery. *J. Vasc. Surg.*, 2015, Vol. 62 (6): 1521-1528. doi: 10.1016/j.jvs.2014.10.041.
  16. Lai Y.-H., Lo C.-I., Wu Y.-J. et al. Cardiac remodeling, adaptations and associated myocardial mechanics in hypertensive heart diseases. *Acta Cardiol. Sin.*, 2013, Vol. 29: 64-70. PMID: 27122686.
  17. Magyar K., Gal R., Riba A. et al. From hypertension to heart failure. *World J. Hypertens.*, 2015, Vol. 5 (2): 85-92. doi: 10.5494/wjh.v5.i2.85.
  18. Möttönen M.J., Ukkola O., Lumme J. et al. Cardiac remodeling from middle age to senescence. *Front. Physiol.*, 2017, Vol. 8: 341. doi: 10.3389/fphys.2017.00341.
  19. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension (review) *J. Human Hypertens.*, 2015, Vol. 29: 1-6. doi: 10.1038/jhh.2014.36.
  20. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsey Med. J.*, 2012, Vol. 53 (2): 258-261. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
  21. Pugliese N.R., Fabiani I., La Carrubba S. et al. Classification and prognostic evaluation of left ventricular remodeling in patients with asymptomatic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2017, Vol. 119 (1): 71-77. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.018.
  22. Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension. *Hypertens.*, 2012, Vol. 59: 367-374. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187021.
  23. Shih H., Lee B., Lee R.J. et al. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, Vol. 57 (1): 9-17. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.623.
  24. Song D., Kang W., Woelki H. et al. Biomarkers, age, and coronary artery remodeling in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 2008, Vol. 17 (2): 71-77. PMID: 18326955.
  25. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc. Dis.*, 2012, Vol. 34 (4): 290-296. doi: 10.1159/000343145.
  26. Van Varik B.J., Rennenberg R.J.M.W., Reutelingsperger C.P. et al. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front. Genet.*, 2012, Vol. 3: 290. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00290>.
  27. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. J. Hypertension*, 2003, Vol. 21: 1983-1992. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00002.
  28. World Health Organization (WHO) Ageing and life-course. *The Global network for age-friendly cities and communities: looking back over the last decade, looking forward to the next.* WHO, Geneva, 2018.
  29. Xu X., Wang B., Ren Ch. et al. Recent progress in vascular aging: mechanisms and its role in age-related diseases. *Aging Dis.*, 2017, Vol. 8 (4): 486-505. doi: 10.14336/AD.2017.0507.

Принята к публикации: 16.10.2019 г.

# HEART AND VESSEL REMODELING IN DIFFERENT AGE GROUPS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

CENTRAL MILITARY POLYCLINIC OF THE MINISTRY OF DEFENSE OF AZERBAIJAN REPUBLIC,  
BAKU

## SUMMARY

**Actuality.** It is known that each of the factors (arterial hypertension (AH) and age) has a negative effect on the remodeling of both the heart and vessels, while their combined effect has not been sufficiently studied.

**The aim.** Assessment of manifestations of cardiac and vascular remodeling (by the example of common carotid arteries (CCA) and vasomotor endothelium function (right brachial artery)) in patients with AH degree I-III in different age groups.

**Material and methods.** The study involved 124 (86 men and 38 women) patients at the age from 27 to 81 years (average age of patients 55.7±1.01 years) with AH degree I-III. The presence and variant of myocardial remodeling with calculation of criteria of left ventricular hypertrophy (LVH), myocardial mass (MM) and MM index (MMI) of LV by indexation to the patient's body surface area were studied in all patients by means of echocardiographic investigation (EchoCG) using the Vivid S5 3Sc-RS echocardiograph with a multifrequency sensor 2.0-3.5 MHz. Normal values of MM were considered to be 67-162 grams (g) for women and 88-224 for men, and MMI – not more than 95 and 115 g/m<sup>2</sup>, respectively. Types of LVH were determined according to recommendations of Pugliese N.R. et al. (2017), being subdivided into concentric (C) and eccentric (E) LVH. Ultrasound scanning was used to investigate CCA on both sides. The results of reactive hyperemia test

on the right brachial artery and blood lipid profile were studied with the calculation of atherogenicity coefficient (AC). The data analysis was carried out with the help of Statistica 12 application package with determination of mean values (M), minimum, maximum and mean error (m), median and interquartile range for the CCA intima-media thickness (IMT). The Spearman rank correlation coefficient (r) was used to estimate the relationship between these variables. The significance level of all statistical tests was accepted at  $p < 0.05$ .

**The results** of the study confirmed the presence of cardiac and vascular remodeling in patients with AH of different degrees with the tendency to increase in older age groups. The CCA remodeling parameter values were also significantly higher in the groups of middle-aged and elderly persons, some of which also had atherosclerotic plaques (AP). The number of patients with disturbed endothelial vasomotor function also somewhat increased with age.

**Conclusion.** Thus, the age of the examined patients with AH had a significant influence on aggravation of the heart and vessel remodeling processes and increasing frequency of endothelial dysfunction development.

**Keywords:** arterial hypertension, age, intima-media thickness, interadventitial diameter of carotid arteries, left ventricular hypertrophy.

## Information about authors:

Corresponding author:  
Kandilova  
Vedzhikha N.

Central Military Polyclinic of the Ministry of Defense of Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan, cardiologist, +994124384245, viji65@mail.ru, 245A/16, A. Shaiga Str., 370065, Baku, Azerbaijan, ORCID: 0000-0001-7092-854X

✉ VIJI65@MAIL.RU

**For citation:** Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4:86-91 [Trans. into Eng. ed.: Kandilova V.N. Heart and vessel remodeling in different age groups of patients with arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:92-96]

## INTRODUCTION

In view of modern conceptions, heart and vessel remodeling nearly always to some or other extent accompanies the course of AH being not only its complication but also the factor for further progression [4; 16; 22]. The main manifestations of heart remodeling include increased LV MM, LVH of different degree and types (predominant localization of the hypertrophied myocardial region) [17]. The vessel remodeling is understood as vascular function and morphology modification under the influence of hemodynamic (increased

BP level and circulating blood volume) and non-hemodynamic factors (activation of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems, endothelial dysfunction with disturbed nitrogen oxide metabolism, dyslipidemia and others), the intensity of which is caused also to a different extent by patient's individual genetic features [20]. The manifestations of vessel remodeling include increased IMT and interadventitial diameter (IAD) of magistral arteries, worsened functional condition of vascular endothelium, general microcirculation condition and others [26].

At the same time, the characteristic features of heart and vessel remodeling in patients with AH taking into account their age have been still studied insufficiently.

In the context of the above, the aim of the present study was to assess structural and functional changes in the heart, CCA and vasomotor endothelium function in patients with AH degree I-III of different age groups.

#### MATERIALS AND METHODS

We examined 124 patients with AH degree I-III aged from 31 to 62 years (average age: 55.7±1.01 years), 56 men (average age: 54.7±1.2 years) и 65 women (average age: 57.8±1.7 years). AH and its degree were diagnosed according to WHO criteria [27].

The criteria for inclusion in the study were patients with AH degree I-III. The AH duration was on average 8.36±0.37 years in the range from 1 to 21 years; it was 8.42±0.42 years in the range from 2 to 21 years in male subgroup and 8.21±0.74 years in the range from 1 to 18 years in the female subgroup.

The presence of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome, symptomatic AH forms, acute myocardial infarction, cardiac rhythm and conduction disorders, blood diseases, cancer diseases, history of cerebral circulation disorders, heart defects, respiratory, renal, hepatic and heart failure was ruled out in all subjects.

The total number of examined patients was subdivided during the study in the respective age subgroups according to appropriate WHO age criteria [28], AH degree, absence and presence of sings and type of heart and vessel remodeling (as per the suggested classification [21]). The distribution of examined patients included in the above compared subgroups is presented in following Table 1.

Some patients took hypolipidemic metabolic drugs: 28 patients took Atorvastatin (Atoris) in the daily dose of 40 mg (out of these, 7 (5.65%) patients used the drug on regular basis, 21 (16.94%) patients used it occasionally) and 19 (15.32%) patients received Thiotriazoline in the daily dose of 0.1 g (out of these, 6 (4.84%) patients used the drug on regular basis and 13 (10.48%) patients took it irregularly).

All examined patients underwent EchoCG using the Vivid S5 3ScRS echocardiograph (USA) with a sensor 2.0-3.5 MHz with the pulse-wave mode and color doppler.

The standard EchoCG approaches were used (parasternal approach along the long and short axes, apical and subcostal approaches) with assessment of the end-diastolic (EDD) and end-systolic (ESD) dimensions of the left ventricle (LV), LV end-

diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes, thickness of the interventricular septum (IVS) and LV posterior wall (LVPW), anteroposterior dimension of the left atrium (LA), right ventricle (RV) and right atrium (RA).

The cardiac contractile function and central hemodynamics were calculated using the biplane method of Simpson et al. (1972). The analysis of EchoCG parameters included calculation of the parameter vales of central and cardiac hemodynamics: systolic output (SO), ejection fraction (EF) using the generally recognized procedures. LV MM was calculated using formula [11] basing on the findings of EchoCG M-mode.

The peak transmitral blood flow velocities were measured in the pulse mode with calculation of E/A coefficient (ratio of maximum blood flow velocities in the period of early and late LV filling) in order to assess the cardiac diastolic function.

Ultrasonic scanning of the right and left CCA in the B-mode in combination with Doppler sonography and color mapping of intravascular blood flow in the arteries was performed using the Semi-yeni apparatus (manufactured in Hong Kong) with the help of a linear sensor 7 MHz. When assessing CCA remodeling bilaterally in three planes, we oriented at changes in rectilinearity in the artery course, revealing deformations in different regions, changes in the wall structure (calcinosis, calcifications), detection of increased IMT, changes in the interadventitial diameter (IAD), presence of intravascular AP. The pulsatility index (PI) (according to Gosling) and resistance index (according to Pourselot) (RI) were determined.

The intima-media complex structure was investigated as per recommendations of the international consensus [25]. IMT was assessed quantitatively at the distal section of CCA at a distance of 1-1.5 cm from bifurcation, outside a zone of AP on its posterior wall with averaging three maximum measurements. The cursor is placed at the border "artery lumen - vessel intima" and at the border "media-adventitia". The image was synchronized with diastole. The presence of structural changes in CCA was documented basing on detection of initial atherosclerotic changes in the form of IMT increase by more than 0.9 mm [25]. The literature data was taken as standard values for IAD and ratio IMT/IAD (ore than 8.3 mm for IAD, less than 0.13 for IMT/IAD [3].

The endothelium vasomotor function was investigated by the example of the right brachial artery using the method [10] in modification [7]. The diameter increment of the right brachial artery of more than 10% from the initial value was considered as positive

**Table 1. The distribution of patients in respective subgroups depending on the above mentioned signs**

<b>Age</b>			
<b>Patient grades</b>	<b>18-44 years (young)</b>	<b>49-59 years (middle)</b>	<b>60-74 years (elderly)</b>
Men	18 (14.52%)	38 (30.65%)	30 (24.19%)
Women	2 (1.61%)	19 (15.32%)	16 (12.9%)
Total	20 (16.13%)	57 (45.97%)	46 (37.1%)
<b>AH degrees</b>			
<b>Patient grades</b>	<b>Degree I</b>	<b>Degree II</b>	<b>Degree III</b>
Men	11 (8.87%)	66 (53.23%)	9 (7.26%)
Women	6 (4.84%)	22 (17.74%)	10 (8.06%)
Total	17 (13.71%)	88 (70.97%)	19 (15.32%)
<b>Heart remodeling (considering the type)</b>			
	<b>Without remodeling</b>	<b>Eccentric type</b>	<b>Concentric type</b>
Men	6 (4.84%)	34 (27.42%)	46 (37.1%)
Women	12 (9.68%)	14 (11.29%)	12 (9.68%)
Total	18 (14.52%)	48 (38.71%)	58 (46.77%)

**Table 2. Means (M±m) of some parameters of structural-functional myocardium condition and intracardial hemodynamics in patients of different age**

Parameters	18-44 years (n = 20)	45-59 years (n = 57)	60-74 years (n = 47)
IVST	1.18 + 0.04 (0.7 – 1.42)	1.21 + 0.02 (0.85 – 1.5)	1.23 + 0.02 (0.9 – 1.5)
LV PWT	1.09 + 0.03 (0.7 – 1.33)	1.14 + 0.02 (0.9 – 1.5)	1.14 + 0.02 (0.8 – 1.5)
LV EDD	5.19 + 0.1 (4.4 – 6.0)	5.05 + 0.06 (3.8 – 5.9)	5.07 + 0.07 (4.2 – 6.1)
LV ESD	3.72 + 0.12 (3.0 – 4.8)	3.56 + 0.06 (2.5 – 4.5)	3.59 + 0.08 (2.6 – 4.9)
LV EDV	116.6 + 3.89 (87 – 145)	112.6 + 2.75 (62 – 161)	116.2 + 3.3 (78 – 168)
LV ESV	48.65 + 2.42 (32 – 67)	49.37 + 1.72 (22 – 79)	52.78 + 2.57 (28 – 103)
LV SV	67.59 + 2.54* (51.0 – 93.0)	63.09 + 1.8* (34.0 – 97.0)	63.41 + 1.72 (37.0 – 93.0)
LV EF	58.44 + 1.29 (48.06 – 71.17)	56.29 + 1.0 (36.28 – 69.0)	55.24 + 1.19 (36.03 – 67.65)
ΔS%	28.65 + 1.21 (17.86 – 36.54)	29.67 + 0.56 (18.18 – 39.13)	29.4 + 0.86 (18.64 – 39.53)
LV MM	237.0 + 13.42 (118.7 – 344.5)	239.7 + 6.35 (145.9 – 367.8)	243.3 + 8.01 (140.5 – 386.1)
LV MMI	108.4 + 5.18 (65.17 – 152.7)	115.5 + 3.13 (71.23 – 186.9)	118.1 + 3.7 (72.96 – 182.3)

result, and the diameter increment of less than 10% was considered as negative result; if the diameter decreased as compared to the initial value this was assessed as paradoxical reaction [7].

The laboratory tests included measurement of blood plasma glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels using “Biocon” kits (Germany). LDL content was calculated using formula of Friedwald W. [13].

The study materials were subject to statistical processing using methods for parametric and non-parametric analysis. Accumulation, correction, systematization of the baseline information and visualization of obtained results were made in electronic tables Microsoft Office Excel 2016. The statistical analysis was performed using STATISTICA 12.1 software (developed by StatSoft.Inc). The quantitative values were assessed for compliance with the normal distribution, for which purpose we used Shapiro-Wilk test (if subject number was less than 50) or Kolmogorov-Smirnov test (if subject number was more than 50) and also parameters of asymmetry and excess; two independent groups with normal distribution of quantitative signs were compared using Student’s t-test. Median (Me) and interquartile ranges were calculated for statistical analysis of the data with non-normal distribution. Correlation analysis was performed using Pearson (r) coefficient. The critical significance level (p) was accepted as 0.05.

## RESULTS

Means of the test parameters of the heart and vessel remodeling in different age subgroups of patients are presented in Tables 2 and 3.

As the data presented in Table 2 show that the parameter values reflecting the structural and functional myocardium condition and remodeling were characterized by increased LV SV in the young age group (as compared to middle age group reaching significance) and also by insignificant trend to decrease of LV EF and vice versa to increasing IVST, LVPVT, LV EDV, LV MM and LV IMM in older age groups.

The analysis of the data characterizing the presence and type of cardiac LV remodeling, structural and functional CCA condition and vasomotor endothelium function in the brachial artery (Table 3) showed that absence of LVH was observed in all compared groups with approximately equal frequency while the cases of revealing both asymmetric (AsH) and concentric (CH) hypertrophy prevailed insignificantly in older age groups of patients.

CCA IMT (right and/or left) exceeded 0.9 mm in 27 (10.9%) patients from young age subgroup, 91 (36.7%) patients from middle age subgroup and 81 (32.7%) from elderly age subgroup. Both IMT median for right and left CCA and the values of the lower and upper quartile increased with the age of examined patients.

IAD values and, consequently, IMT/IAD ratio in right and left CCA increased significantly in older age groups (in patients of middle age and to even greater extent in elderly patients). And AP in the CCA system were revealed only in patients of the middle and elderly age. PI in left CCA was significantly higher among the subjects of the elderly age as compared to patients of the young age.

Besides that, cases of pathologic IMT thickening and also deviations of I values and IMT/IAD ratio from the normal values were observed significantly more often in patients of the middle age as compared to young age subgroup. Patients of the elderly age had the same trends not reaching the statistical significance as compared to young age subgroup and they were similar to those in middle age group. The correlations between the age and IMT in the right (r = 0.21198) and left (r = 0.1836384) CCA were weak.

The number of patients with the negative and paradoxical vascular reaction during the reactive hyperemia test also increased with the age what was evidence of increasing number of cases of endothelium vasomotor function disturbance.

The analysis of the main blood lipid profile parameter values (Table 4) demonstrated absence of significant differences

**Table 4. Means (M ± m) of the blood lipid profile parameter values in patients of different age**

Parameters	18-44 years (n = 20)	45-59 years (n = 57)	60-74 years (n = 47)
TC (mmol/l)	5.72 + 0.22 (4.6 – 8.3)	5.7 + 0.18 (3.0 – 11.2)	5.43 + 0.16 (3.1 – 8.2)
HDL (mmol/l)	1.11 + 0.05 (0.8 – 1.73)	1.11 + 0.03* (0.75 - 1.8)	1.01 + 0.03* (0.7 – 1.6)
LDL (mmol/l)	3.78 + 0.17 (2.66 – 5.33)	3.75 + 0.14 (1.83 – 7.49)	3.61 + 0.15 (1.72 – 6.06)
VLDL (mmol/l)	0.84 + 0.07 (0.46 – 1.73)	0.83 + 0.05 (0.36 – 2.0)	(0.81 + 0.04) (0.36 – 1.86)
TG (mmol/l)	1.84 + 0.14 (1.0 – 3.8)	1.83 + 0.1 (0.8 – 4.4)	1.79 + 0.09 (0.8 – 4.1)
AC	4.24 + 0.17 (3.17 – 5.56)	4.25 + 0.15 (2.0 – 7.2)	4.55 + 0.22 (1.62 – 8.57)

Notes to Table 4: \* significance of differences between the groups “45-59 years” and “60-74 years”: Student’s t-test – 1.12, number of degrees of freedom f = 101 (p = 0.264924)

**Table 3. Means (M ± m) of some parameters of the structural and functional heart and CCA condition (remodeling), rate of cases of their pathologic change and worsened vasomotor endothelium function in patients of different age**

Parameters	18-44 years (n = 20)	45-59 years (n = 57)	60-74 years (n = 47)
<b>Rate of LV hypertrophy cases</b>			
Asymmetric type	10 (8,1%)* <sup>1</sup>	23 (18,5%)* <sup>1</sup>	15 (12,1%)
Concentric type	6 (4,8%)* <sup>2</sup> ; <sup>^1</sup>	27 (21,8%)* <sup>2</sup>	25 (20,2%)* <sup>^1</sup>
Without LVH	4 (3,2%)	7 (5,6%)	6 (4,8%)
<b>Parameters of the structural ad functional condition of the right (r) and left (l) CCA</b>			
		<b>CCA IMT (r)</b>	
Median	1,0	1,2	1,19
Lower quartile	0,88	1,0	1,09
Upper quartile	1,26	1,36	1,37
		<b>CCA IMT (l)</b>	
Median	1,1	1,18	1,26
Lower quartile	0,98	1,0	1,09
Upper quartile	1,3	1,36	1,35
CCA IAD (r)	7,39 + 0,18 <sup>^4</sup> (6,07 – 9,21)	7,55 + 0,11 <sup>#1</sup> (5,45 – 9,02)	8,2 + 0,16 <sup>^4</sup> ; <sup>#1</sup> (6,4 – 11,1)
CCA IAD (l)	7,35 + 0,16 <sup>^5</sup> (5,52 – 8,46)	7,57 + 0,1 (5,99 – 9,8)	7,97 + 0,18 <sup>^5</sup> (6,17 – 12,18)
CCA IMT/ IAD (r)	0,138 + 0,006* <sup>4</sup> (0,096 – 0,180)	0,159 + 0,004* <sup>4</sup> (0,091 – 0,270)	0,151 + 0,006 (0,081 – 0,257)
CCA IMT/ IAD (l)	0,150 + 0,007 (0,108 – 0,221)	0,153 + 0,004 (0,106 – 0,235)	0,156 + 0,005 (0,100 – 0,254)
CCA PI (r)	1,11 + 0,04 (0,69 – 1,33)	1,18 + 0,05 (0,78 – 3,8)	1,12 + 0,03 (0,85 – 1,5)
CCA PI (l)	1,16 + 0,05 <sup>^6</sup> (0,62 – 1,54)	1,16 + 0,16 (3,7 – 0,72)	1,78 + 0,03 <sup>^6</sup> (0,67 – 1,54)
CCA RI (r)	0,71 + 0,02 (0,51 – 0,81)	0,74 + 0,01 (0,56 – 1,0)	0,73 + 0,01 (0,59 – 0,98)
CCA RI (l)	0,74 + 0,02 (0,44 – 0,87)	0,73 + 0,01 (0,53 – 0,9)	0,75 + 0,01 (0,53 – 0,89)
<b>Number of pathologically changed parameter values (in the right and left CCA, n = 248)</b>			
AP	0 (0,0%)	7 (2,82%)	11 (4,44%)
Pathologic IMT	27 (10,89%)* <sup>1</sup> ; <sup>^1</sup>	91 (36,69%)* <sup>1</sup>	81 (32,66%)* <sup>^1</sup>
Pathologic IAD	36 (14,52%)* <sup>2</sup>	93 (37,5%)* <sup>2</sup>	59 (23,79%)
Pathologic IT/IAD	26 (10,48%)* <sup>3</sup> ; <sup>^2</sup>	85 (34,27%)* <sup>3</sup>	69 (27,82%)* <sup>^2</sup>
<b>Variants of endothelium response (in the right brachial artery, n = 124)</b>			
Positive	36 (14,52%)* <sup>5</sup> ; <sup>^7</sup>	7 (2,82%)* <sup>5</sup>	7 (5,65%)* <sup>^7</sup>
Negative	5 (4,03%)	15 (12,1%)	11 (8,87%)
Paradoxic	8 (6,45%)* <sup>6</sup> ; <sup>^8</sup>	24 (19,35%)* <sup>6</sup>	22 (17,74%)* <sup>^8</sup>

Notes to Table 3: \* – significance of differences between groups “18-44 years” and “45-59 years”; ^ – significance of differences between groups “18-44 years” and “60-74 years”; # – significance of differences between groups “45-59 years” and “60-74 years”; \*\* – differences between groups “18-44 years” and “45-59 years” reached significance by the chi-square test, chi-square test with Yates correction and with likelihood ratio but they were not significant by two-sided Fischer’s exact test; ^^ – differences between groups “18-44 years” and “60-74 years” reached significance by chi-square test, chi-square test with Yates correction and with likelihood ration, but they were not significant by two-sided Fischer’s exact test

\*<sup>1</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.01151 (p<0.05); \*<sup>2</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.00016 (p<0.05);

\*<sup>3</sup> – p=0.004697; Student’s t-test – 2.92, (number of degrees of freedom f=75); \*<sup>4</sup> – p = 0.004742; Student’s t-test – 2.91;

\*<sup>5</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.0000001 (p<0.05); \*<sup>6</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.00155 (p<0.05)

\*\*<sup>1</sup> – chi-square test = 56.270 (p<0.001); chi-square test with Yates correction = 54.525 (p<0.001); chi-square test with likelihood ratio = 56.638 (p<0.001); \*\*<sup>2</sup> – chi-square test = 43.337 (p<0,001); chi-square test with Yates correction = 41.830 (p<0,001); chi-square test with likelihood ratio = 44.548 (p<0.001); \*\*<sup>3</sup> – chi-square test = 49.030 (p<0.001); chi-square test with Yates correction = 47.382 (p<0.001); chi-square test with likelihood ratio = 50.979 (p<0.001)

<sup>^1</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.000017 (p<0.05); <sup>^2</sup> – Student’s t-test - 3,26 (number of degrees of freedom f=64);

p=0.001807; <sup>^3</sup> – Student’s t-test – 2.06; p=0.043735; <sup>^4</sup> – Student’s t-test - 3.36; p=0.001314; <sup>^5</sup> – Student’s t-test – 2.57;

p=0.012404; <sup>^6</sup> – Student’s t-test – 10.63; p=0.000000000001; <sup>^7</sup> – Fisher’s exact test (two-sided)= 0.0000001 (p<0.05); <sup>^8</sup> – Fisher’s exact test (two-sided) = 0.00401 (p<0.05)

<sup>^^1</sup> – chi-square test = 45.225 (p<0.001); chi-square test with Yates correction = 43.566 (p<0.001); chi-square test with likelihood ratio = 46.843 (p<0.001); <sup>^^2</sup> – chi-square test = 30.151 (p<0.001); chi-square test with Yates correction = 28.765 (p<0.001); chi-square test with likelihood ratio = 30.990 (p<0.001)

<sup>#1</sup> – Student’s t-test – 3.35, (number of degrees of freedom f=101); p = 0.001150

between the patient groups being compared, only the plasma HDL level was significantly lower in patient group of the elderly age as compared to patients of the middle age (the differences from young age group did not reach statistical significance).

## DISCUSSION

In view of modern conceptions, the heart remodeling is a sequence of interrelated changes at the molecular and cell level resulting in progressing physiologic and anatomic transformations of the cardiovascular system on the whole. The heart remodeling can include, first of all, cardiac cavity dilation, wall hypertrophy which, finally, cause changes of the cardiac geometry from the ellipsoid shape to more round spherical shape [8]. The heart remodeling may develop for up to several years without any symptoms manifesting clinically only when rather serious organ changes occurred.

All patients examined in the present study had AH of different degree (I-III) and, according to our findings, the greater degree of both the heart and vessel remodeling was observed as patient's age increased. The effect of AH on the development of heart remodeling was reported also in other studies [9].

As it was mentioned, LV hypertrophy and remodeling observed often in patients with essential hypertension result from the complex interaction between several hemodynamic and non-hemodynamic mechanisms. The structural changes in LV are influenced by such factors as ethnicity, gender, salt consumption, obesity and diabetes mellitus and also neurohumoral and genetic factors. The LV remodeling in hypertension has the adaptive nature and develops as a response to increased stress for its walls while when the adaptation resources are exhausted, the cardiac chambers are dilated and heart failure develops [16]. LV hypertrophy itself is not directly associated with the increased cardiovascular morbidity and mortality. But recently mainly experimental data appeared which is evidence of the fact that LV hypertrophy can be not obligatorily considered as an adaptive response to systemic hypertension, but it is a more complex phenotype [19].

LV SV values were significantly higher in young age subgroup as compared to middle age subgroup. The insignificant trend to LV EF decrease and vice versa increase of IVST, LV PWT, LV EDV, LV MM and LV NNI with the age.

The age being the risk factor for development of heart failure causes the higher prevalence of myocardial infarction in elderly patients, who can develop more likely heart failure after myocardial infarction. As it was mentioned above, the increasing action of stresses and shifts in the signal paths with the age change biology of cardiomyocytes in which metabolism by products and damaged organelles are accumulated gradually, the intracellular autophagia recirculation process are blocked and cell predisposition to apoptosis is increased. Besides that, the lowered ability to cardiomyocyte regeneration in elderly people because of decreased rates and extent of cell division and disturbed function of stem cells results in further heart dysfunction and non-adaptive response to diseases or stress [23]. This can partially explain the increase of the signs of LV remodeling in patients of the older age revealed by us.

Our findings are in agreement with other studies which reported the increased LV MMI, LV PWT values and also LV fraction shortening and dimensions of the left atrium in patients of the elderly age as compared to the middle age what was explained by the authors with several basic factors described above [18].

According to our data, the frequency of both AsH and CH was increased in patients of the middle and elderly age.

The similar results were obtained also in other studies which

showed that both men and women more often had LV remodeling of concentric type as the age increased. The authors revealed the direct correlation between LV mass and systolic BP level and also body weight index and the negative correlation with the level of BP decrease during the treatment of AH and the high level of high-density lipoprotein cholesterol [12].

Thus, although the age is one of the most powerful risk factors for development of cardiovascular diseases, the mechanisms mediating the cardiovascular morbidity and mortality with ageing still have been studied insufficiently.

According to our data, the parameter values reflecting the right and left CCA remodeling (IMT, IAD and IMT/IAD ratio) increased significantly in older age groups. AP in CCA were revealed only in patients of the middle and elderly age. PI in left CCA was significantly higher among subjects of the elderly age.

The causes for age-related differences in the context of vascular remodeling are not finally known today, though other studies also revealed the correlation between ageing and considerable changes in the structural and functional vessel characteristics [14]. The diameter, tortuosity and bifurcation angle are increased in CCA with ageing what was explained by the authors with degradation and fragmentation of intramural elastin [15]. There were evidences of the fact that the age being an independent predictor of artery remodeling, can cause the lowered capability for adaptation vessel remodeling during the organism ageing [29].

The PI increase in elderly subjects revealed by us is in agreement with the data of other researchers [6] and an evidence the remodeling in the microcirculation system on the whole. The more often revealing of vasomotor endothelium dysfunction in older age groups of patients is also in accordance with the literature data [5]. The lowered HDL content at elderly age revealed by us was observed also by other researchers [1; 2]. Although the study performed by Bulgakova et al. revealed moderate correlations between the biologic age and TC, LDL and AC which were not detected in our study.

Thus, according to our findings, the age of the examined patients with AH had a significant influence on aggravation of the heart and vessel remodeling processes and increasing frequency of endothelial dysfunction development and blood lipid profile disorders, mainly, due to lowering of antiatherogenic HDL fraction.

## REFERENCES:

*References published on page 91*

Accepted for publication: 16.10.2019

## ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ТЕХНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СОХРАННОСТЬ КРОНАРНЫХ ШУНТОВ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Омск, Россия.

<sup>2</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница». Омск, Россия.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучение влияния исходного состояния миокарда левого желудочка, а также технических особенностей операции коронарного шунтирования (КШ) на прогноз функционирования коронарных шунтов.

**Материалы и методы.** Обследованы 46 мужчин, перенесших операцию КШ по поводу стабильной стенокардии высокого функционального класса. 23 из них – лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 23 – лица без нарушений углеводного обмена. Накануне оперативного вмешательства всем пациентам была выполнена трансторакальная эхокардиография с определением показателей функции левого желудочка. Сведения о технических особенностях КШ взяты из протоколов операции. Спустя год после операции всем пациентам была выполнена коронарошунтография.

**Результаты.** Окклюзии шунтов были выявлены у 10 пациентов с СД2 и у 6 пациентов без СД2 (р для критерия Фишера=0,177). С

наличием окклюзий коронарных шунтов у пациентов с СД2 были ассоциированы больший конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка (р для критерия Манна-Уитни соответственно 0,004; 0,012), а также больший конечный диастолический и конечный систолический объем левого желудочка (р для критерия Манна-Уитни соответственно 0,012; 0,006). Также в группе пациентов с СД2 значимо чаще окклюзиям подвергались секвенциальные венозные шунты (р для критерия Фишера=0,004). Среди пациентов без нарушений углеводного обмена вышеуказанные показатели не были ассоциированы с дисфункцией шунтов.

**Заключение.** Результаты исследования подтверждают взаимное отягчающее влияние факторов риска на прогноз после КШ.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, сахарный диабет, секвенциальное шунтирование.

### Сведения об авторах:

<b>Цеханович Валерий Николаевич</b>	Д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Заведующий отделением кардиохирургии БУЗ Омской области «Областная клиническая больница». 644111, Омск, ул. Берёзовая, 3. Российская Федерация. E-mail: cvn50omsk@gmail.com, тел. 8(3812)-35-91-30 ORCID: 0000-0001-8300-1348
<b>Морова Наталья Александровна</b>	Д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644111, Омск, ул. Берёзовая, 3. Российская Федерация. E-mail: nataliya-morova@yandex.ru, тел. 8(3812)-35-93-62. ORCID: 0000-0003-0003-692X
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Лисютенко Наталья Сергеевна</b>	Ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644088, Омск, ул. Энтузиастов, д. 29, кв. 12. Российская Федерация. E-mail: n.labuzina@mail.ru. тел. +7-904-825-82-57 ORCID: 0000-0003-4088-240X

✉ N.LABUZINA@MAIL.RU

**Для цитирования:** Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н. Влияние исходного состояния левого желудочка и технических особенностей коронарного шунтирования на функциональную сохранность коронарных шунтов. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 98-102 [Trans. into Eng. ed.: Lisutyenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N. Influence of the original state of the left ventricle and technical features of coronary artery bypass surgery on the functional safety of grafts. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:104-107]

**ВВЕДЕНИЕ**

Высокая частота окклюзии коронарных шунтов – одна из важнейших проблем коронарной хирургии. В соответствии с данными литературы, до 20% шунтов функционируют неудовлетворительно уже на госпитальном этапе [1]. Учитывая масштаб оказания кардиохирургической помощи, это становится проблемой большого количества пациентов.

Выявление факторов, способствующих развитию дисфункции коронарных шунтов, позволило бы сформировать группы риска среди пациентов, перенесших КШ, и дифференцированно подойти к вопросу вторичной профилактики.

На сегодняшний день достаточно хорошо изучено влияние систолической и диастолической функции левого желудочка на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца. Конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий [2, 3]. Согласно исследованию D.L. Prior и соавт., конечный систолический объём левого желудочка является предиктором летальности для пациентов, перенесших КШ. При этом фракция выброса и конечный диастолический объём левого желудочка не имели прогностической значимости [4]. Однако вопрос о влиянии функционального состояния левого желудочка на вероятность окклюзии коронарных шунтов остаётся открытым.

Адекватная функция шунта во многом обусловлена состоянием целевого коронарного русла, в том числе диаметром шунтируемой артерии. S. Goldman и соавт. установили, что диаметр шунтируемого сосуда более 2 мм обеспечивает нормальную проходимость 88% шунтов спустя 10 лет после КШ. При диаметре шунтируемого сосуда менее 2 мм, через 10 лет удовлетворительно функционировали лишь 55% шунтов [5]. По данным R.C. McLean и соавт., предиктором тромбоза венозного трансплантата является диаметр шунтируемого сосуда 1,5 мм и менее [6]. Степень стеноза шунтируемого сосуда также оказывает влияние на функцию шунта: при проксимальном стенозе менее 70 % риск окклюзии шунта значительно возрастает [7].

Литературные данные о функциональной сохранности шунтов с секвенциальными анастомозами неоднозначны. В 2011 году опубликованы результаты метаанализа, свидетельствующие о лучшей функциональной сохранности коронарных шунтов с секвенциальными анастомозами [8]. В 2019 были опубликованы сведения о популяционном исследовании, проведённом в Дании с участием 24 742 пациентов. Авторы сообщают о более высокой смертности и более высоком риске тромбоза шунтов в случаях секвенциального шунтирования [9]. Данные, полученные при исследовании регистра SWEDEHEART не столь категоричны – применение стратегии секвенциального шунтирования чаще приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в раннем послеоперационном периоде. В то же время среднесрочные результаты КШ не различаются у пациентов с секвенциальными и у пациентов с исключительно линейными шунтами [10].

Ранее установлено, что большая продолжительность искусственного кровообращения во время коронарного шунтирования способствует увеличению общей смертности, повышению частоты инсультов и увеличению случаев сердечной недостаточности, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдалённом периоде операции [11, 12]. При этом вопрос о влиянии длительности операции КШ и искусственного кровообращения на функцию шунтов требует изучения.

Цель данного исследования – изучение влияния исходного состояния миокарда левого желудочка, а также технических особенностей операции на прогноз функционирования коронарных шунтов.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено в 2016-2018 гг., является когортным, проспективным. Были обследованы 46 мужчин, прооперированных по поводу хронической ишемической болезни сердца стабильного течения. Всем пациентам была проведена операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Двадцать три пациента – лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2), двадцать три – лица без нарушений углеводного обмена.

Группы значимо не различались по возрасту, росту, весу, индексу массы тела. Значимые различия были выявлены только по окружности талии (табл.1).

**Таблица 1. Сравнение пациентов с СД2 и пациентов без СД2 по ряду клинических признаков**

Исследуемый признак	Пациенты с СД2 (N=23). Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Пациенты без диабета (N=23). Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	P для критерия Мана-Уитни
Возраст, годы	59 (55; 64)	58 (61; 65)	0,221
Рост, см	172,5 (167;175)	170 (168;178)	0,711
Вес, кг	88 (76; 99)	82 (72; 99)	0,252
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8 (25,3; 33,3)	26,8 (25,8; 30,7)	0,175
Окружность талии, см	103 (95; 112)	89(80; 95)	<b>0,000</b>

*Примечание к таблице 1. Me – медиана, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – верхний и нижний квартили. Полужирным шрифтом обозначены p, свидетельствующие о статистически значимых различиях.*

Количество пациентов, переносивших ранее ИМ в группе пациентов с СД2 составило 17, в группе пациентов без СД2 – 21, значимых различий по этому показателю между группами выявлено не было (p для критерия Фишера=0,121). Так же не было выявлено различий в частоте встречаемости артериальной гипертензии (p для критерия Фишера=1,000) – по 19 пациентов соответственно в обеих группах.

За 1-2 дня до операции КШ всем пациентам проводилась трансторакальная ЭХО-кардиография, включавшая определение размеров и функционального состояния левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объём, конечный систолический объём (КСО), массу миокарда (ММ) и фракцию выброса (ФВ). Тактика хирургической реваскуляризации миокарда (целесообразность шунтирования того или иного сосуда, а также возможность использования того или иного кондуита) определялась оперирующими хирургами в каждом случае индивидуально, в соответствии с клинической ситуацией. Сведения о технических особенностях каждого вмешательства были получены из протоколов операций.

Спустя год после операции КШ все пациенты перенесли коронарошунтографию для оценки проходимости шунтов.

**Статистические методы.** Оценка вида распределения количественных непрерывных данных проводили путём расчёта критерия Шапиро-Уилки. Для сравнения групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни и критерий

**Таблица 2. Эхографические показатели миокарда левого желудочка до операции коронарного шунтирования**

Показатель	I. Пациенты с СД2 без окклюзий, n=13. Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II. Пациенты с СД2 с окклюзиями шунтов n=10. Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III. Пациенты без СД без окклюзий n=17. Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV. Пациенты без СД с окклюзиями шунтов n=6. Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Критерий Краскела-Уоллиса; p
КДР, см	4,9 (4,6; 5,3)	5,6 (5,4; 5,9)	5,3 (5,0; 5,9)	5,7 (5,5; 5,8)	H= 9,424 P=0,024
КСР, см	3,3 (3,1; 3,4)	3,95 (3,7; 4,3)	3,9 (3,4; 4,2)	4,4 (3,8; 5)	H=9,232 P=0,026
КДО, мл	112 (103; 134)	150,5 (143; 170)	148 (116; 173)	161,5 (145; 175)	H=9,969 P=0,047
КСО, мл	44 (39; 47)	68,5 (59; 84)	69 (48; 85)	72,5 (73; 95)	H=9,239 P=0,026
УО, мл	68 (61; 81)	80,5 (78; 85)	71 (59; 81)	85,5 (68; 85)	H=5,003 P=0,172
ММ, г	219 (210; 274)	286 (264; 318)	261 (237; 302)	346 (280; 378)	H=6,645 P=0,084
ФВ, %	64 (56; 66)	55,5 (51; 58)	54 (48; 60)	52,5 (47; 59)	H=6,655 P=0,088

Примечание к таблице 2. Ме – медиана, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – верхний и нижний квартили. Полужирным шрифтом обозначены p, свидетельствующие о статистически значимых различиях. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объём, КСО – конечный систолический объём; УО – ударный объём; ММ – масса миокарда; ФВ – фракция выброса.

Краскела-Уоллиса. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам был применён  $\chi^2$  с поправкой Йетса и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Критическое значение уровня значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам коронарошунтографии спустя год после операции были выявлены окклюзии шунтов у 10 пациентов с СД2 и у 6 пациентов без СД2. Значимых различий в частоте окклюзий выявлено не было – критерий Фишера=0,033,  $p=0,177$ . Случаев окклюзии двух и более шунтов у одного пациента не было.

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и наличия окклюзий коронарных шунтов спустя год после операции. Группа I – пациенты с СД2 без окклюзий; группа II – пациенты с СД2 и окклюзиями шунтов, группа III – пациенты без нарушений углеводного обмена и без окклюзий шунтов и IV – пациенты без нарушений углеводного обмена с окклюзиями шунтов. Все группы были сопоставлены по следующим показателям функции миокарда ЛЖ – КДР, КСР, КДО, КСО, ударный объём (УО), фракция выброса левого желудочка (ФВ) и масса миокарда ЛЖ (ММ). Результаты сравнения показателей до операции представлены в таблице 2.

Статистически значимые различия между группами были выявлены по КДР, КСР, КДО, КСО. По этим показателям было проведено попарное сравнение четырёх групп. Выяснилось,

что I группа значимо отличалась от II группы (p для критерия Манна-Уитни соответственно 0,004; 0,012; 0,012; 0,006) и от IV группы (p для критерия Манна-Уитни соответственно 0,012; 0,009; 0,022; 0,022). То есть у пациентов с окклюзиями шунтов размер и объём левого желудочка был значимо больше, чем у лиц с СД2 без окклюзий шунтов. Значит, среди пациентов с СД2 большие КДР, КСР, КДО, КСО могут выступать в качестве предикторов окклюзий коронарных шунтов. При этом III и IV группа значимо не отличались по указанным показателям (p для критерия Манна-Уитни, соответственно, 0,391; 0,177; 0,516; 0,811). Следовательно, среди пациентов без диабета большие объём и размер ЛЖ не были ассоциированы с высокой вероятностью окклюзии шунтов.

В общей сложности 46 пациентам было наложено 100 шунтов – 50 пациентам с СД2 (16 артериальных и 34 венозных) и 50 пациентам без СД2 (22 артериальных и 28 венозных). По количеству артериальных и венозных шунтов группы значимо не различались –  $\chi^2=1,06$ ;  $p=0,303$ .

**Состояние целевого коронарного русла.** Как у пациентов с СД2, так и у пациентов без СД была оценена взаимосвязь между состоянием целевого коронарного русла и результатами КШ. Результаты представлены в таблице 3.

Диаметр и степень стеноза шунтируемых артерий, согласно полученным данным, не были связаны с развитием окклюзий коронарных шунтов в отдалённом периоде операции.

**Таблица 3. Состояние целевого коронарного русла и его влияние на результаты коронарного шунтирования**

Показатель	I. Шунты пациентов с СД2 без окклюзий n=40; Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II. Шунты пациентов с СД2 с окклюзиями шунтов n=10; Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III. Шунты пациентов без СД без окклюзий n=44; Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV. Шунты пациентов без СД с окклюзиями шунтов n=6; Ме (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Критерий Краскела-Уоллиса
Диаметр шунтируемой артерии, мм	2 (2; 2,5)	2 (2; 2,25)	2 (2; 2,5)	2 (2; 2,25)	H=2,236 P=0,525
Проксимальный стеноз шунтируемой артерии, %*	85 (60; 95)	80 (70; 95)	80 (60; 90)	80 (70; 95)	H=1,200 P=0,753

Примечание к таблице 3. Ме – медиана, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – верхний и нижний квартили. \* – степень стеноза коронарных артерий оценивалась в %, субокклюзии принимались в расчёт как стеноз 95%, окклюзии – как 100% стеноз.

Немаловажное значение для прогноза функционирования коронарных шунтов, как оказалось, имеет бассейн шунтируемого сосуда. Из 100 исследованных шунтов 75 были наложены на ветви левой коронарной артерии (ЛКА), и 25 – к правой коронарной артерии (ПКА) или к её ветви – задней межжелудочковой артерии. Окклюдируемыми оказались 8 шунтов, относящихся к бассейну ЛКА и 8 шунтов – к бассейну ПКА. Следовательно, шунты к системе ПКА закрывались значимо чаще ( $\chi^2=6,35$ ;  $p=0,012$ ).

**Секвенциальные анастомозы.** Все наблюдаемые нами случаи секвенциального шунтирования выполнялись только с применением венозных кондуитов, то есть артериальное секвенциальное шунтирование в исследуемой группе пациентов не применялось. Из 34 венозных шунтов, наложенных пациентам с СД2, 12 имели секвенциальные анастомозы. Спустя год после операции удовлетворительно функционировали только 6 из них, соответственно 6 были окклюдированы. При этом из 20 линейных шунтов спустя год после операции закрылся лишь один. То есть, у обследованных пациентов с СД2 венозные секвенциальные шунты закрываются значимо чаще, чем венозные линейные шунты –  $p$  для критерия Фишера=0,004.

В группе пациентов без диабета секвенциальных венозных шунтов было 7, линейных – 21. Спустя год после операции оказались окклюдированными 2 секвенциальных и 2 линейных шунта. В отличие от пациентов с диабетом в этой группе испытуемых не было выявлено ассоциации между наличием секвенциальных анастомозов и окклюзиями венозных шунтов –  $p$  для критерия Фишера=0,253.

**Продолжительность вмешательства.** Такие аспекты операции как её продолжительность, время искусственного кровообращения и время окклюзии аорты, согласно полученным данным, не влияли на отдаленный прогноз функционирования шунтов (табл.4).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди обследованных нами пациентов с СД2 установлена статистическая связь между большими объёмными и размерными показателями ЛЖ до операции и высокой вероятностью окклюзии шунта. Среди пациентов без диабета такой закономерности выявлено не было. Поскольку ранее была доказана прогностическая значимость КДР, КСР и КСО в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, есть основания полагать, что эта закономерность справедлива и для прогноза функционирования шунтов. Вероятно, повышенный риск сердечно-сосудистых событий в

подобных ситуациях обусловлен ремоделированием миокарда и изменением его локальной сократимости. Резонно предположение о негативном влиянии ремоделирования миокарда на гемодинамику шунтов. Вопрос о том, каким именно образом реализуется тромбоз шунта в сложившихся условиях, требует дальнейшего изучения.

В настоящем исследовании не было выявлено статистической зависимости между диаметром шунтируемого сосуда, степенью его проксимального стеноза и прогнозом функционирования коронарных шунтов. На первый взгляд это противоречит литературным данным. Однако из 100 исследованных шунтов лишь 7 имели диаметр менее 2 мм. Проксимальный стеноз менее 70% имел место лишь у 14 шунтируемых сосудов. Редкие случаи шунтирования мелких артерий и артерий со стенозом менее 70% можно расценивать как адекватную тактику оперирующих хирургов.

Шунты, реваскуляризирующие систему правой коронарной артерии, согласно полученным данным, «закрываются» чаще, чем шунты, связанные с бассейном левой коронарной артерии. Данные литературы отчасти это подтверждают. А.С. Pinho-Gomes и соавт., проведя мета-анализ 52 исследований, пришли к выводу, что артериальные шунты, связанные с бассейном правой коронарной артерии окклюдируются значимо чаще. В отношении венозных шунтов существенных различий выявлено не было, поэтому авторы мета-анализа настаивают на дальнейшем изучении данного вопроса [14].

Секвенциальные венозные шунты у лиц с диабетом, по результатам данного исследования, значимо чаще подвержены окклюзии в сравнении с линейными. Но данная закономерность не соблюдается у пациентов без диабета. Поскольку литературные данные о функциональной сохранности секвенциальных шунтов противоречивы, можно предположить наличие неучтённых дополнительных факторов, негативно влияющих на функцию секвенциального шунта. Возможно, таким фактором и является наличие сахарного диабета.

По результатам настоящего исследования эхографические показатели функции миокарда левого желудочка и наличие секвенциальных анастомозов являются предикторами окклюзий коронарных шунтов только в группе пациентов с СД2. Выявленная статистическая закономерность подтверждает идею об окклюзии шунта как о мультифакториальном событии – к неблагоприятному исходу приводит не один фактор риска, а их комбинация (в данном контексте – сахарного диабета и других факторов).

**Таблица 4. Влияние некоторых технических особенностей коронарного шунтирования на отдалённые результаты операции**

Показатель	I.Пациенты с СД2 без окклюзий, n=13; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II.Пациенты с СД2 с окклюзиями шунтов n=10; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III.Пациенты без СД без окклюзий n=17; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV.Пациенты без СД с окклюзиями шунтов n=6; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Критерий Краскела-Уоллиса
Время оперативного вмешательства, мин.	235 (190; 245)	227,5 (197,5; 272,5)	240 (210; 260)	195 (165; 275)	H=1,861 P=0,602
Время искусственного кровообращения, мин.	82 (59; 102)	117 (95; 123)	81 (59; 110)	71 (66; 86)	H=5,875 P=0,118
Время окклюзии аорты, мин	49,5 (29,5; 55,5)	66 (57; 86)	47 (37; 64)	44,5 (38; 50)	H=5,824 P=0,126

Примечание к таблице 4. Me – медиана, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – верхний и нижний квартили.

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с СД2 лица с окклюзиями коронарных шунтов имели значимо более высокие показатели КДР, КСР, КДО, КСО, определённые до операции, в сравнении с лицами без окклюзий.
2. Коронарные шунты к бассейну правой коронарной артерии чаще оказывались окклюдированными в сравнении с шунтами к бассейну левой коронарной артерии.
3. Секвенциальные венозные шунты у пациентов с СД2 были подвержены окклюзии значимо чаще, чем линейные шунты. При этом общее количество анастомозов и количество периферических анастомозов не было ассоциировано с вероятностью окклюзии коронарных шунтов.
4. Не установлено влияние времени искусственного кровообращения, времени окклюзии аорты и общей длительности КШ на прогноз функционирования коронарных шунтов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Чигогидзе Н.А., Закарян Н.В., и др. Значение интраоперационной шунтографии при хирургической реваскуляризации миокарда. *Анналы хирургии*. 2015;2:16-23. / Bokeria L.A., Alekyan B.G., Chigogidze N.A., Zakaryan N.V., et al. Importance of intraoperative shuntography during surgical myocardial revascularization. *Annaly khirurgii*. 2015; 2: 16-23. [in Russian]
2. Kręcki R., Arazińska A., Peruga J.Z., Plewka M., et al. Characteristics, management and five-year outcomes of patients with high risk, stable multivessel coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2014;72(3):262-8. doi: 10.5603/KP.a2013.0285.
3. Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Алшибая М.М. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;5:6-11. / Bokeria L.A., Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Alshibaya M.M. Echocardiographic predictors of severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 5: 6-11. [in Russian]
4. Prior D.L., Stevens S.R., Holly T.A., Krejca M. et al. Regional left ventricular function does not predict survival in ischaemic cardiomyopathy after cardiac surgery. *Heart*. 2017;103(17):1359-1367. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310693.
5. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T. et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2149-2156. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.064.
6. McLean R.C., Nazarian S.M., Gluckman T.J. Relative importance of patient, procedural and anatomic risk factors for early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011; 52(6):877-885.
7. Рафаели Т.Р., Исаева И.В., Панков А.Н., Родионов А.Л. и др. Тактика шунтирования коронарных артерий с умеренными (менее 75%) сужениями в составе многососудистого поражения при прямой реваскуляризации миокарда. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2014;37:37-43. / Rafaeli T.R., Isaeva I.V., Pankov A.N., Rodionov A.L. et al. Tactics of coronary artery bypass grafting with moderate (less than 75%) constrictions as part of a multivascular lesion with direct myocardial revascularization. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardiologii*. 2014; 37: 37-43. [in Russian]
8. Li J., Liu Y., Zheng J., Bai T. et al. The patency of sequential and individual vein coronary bypass grafts: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg*. 2011;92:1292-1298.
9. Skov J.K., Kimose H.H., Greisen J., Jakobsen C.J. To jump or not to jump? A multicentre propensity-matched study of sequential vein grafting of the heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29:201-208 doi: 10.1093/icvts/ivz042.
10. Wallgren S., Nielsen S., Pan E., Pivodic A. et al. A single sequential snake saphenous vein graft versus separate left and right vein grafts in coronary artery bypass surgery: a population-based cohort study from the SWEDEHEART registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):518-525. doi: 10.1093/ejcts/ezz057.
11. Weisel R.D., Nussmeier N., Newman M.F., Pearl R.G. et al. Predictors of contemporary coronary artery bypass grafting outcomes. *Thorac*

12. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. *РКЖ*. 2015;6(122):30-37. / Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V. et al. Risk factors for major cardiovascular events in the long-term coronary artery bypass graft in patients with coronary heart disease in the presence of type 2 diabetes. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 6 (122): 30-37. [in Russian]
13. Pinho-Gomes A.C., Azevedo L., Antoniades C., Taggart D.P. Comparison of graft patency following coronary artery bypass grafting in the left versus the right coronary artery systems: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(2):221-228. doi: 10.1093/ejcts/ezy060.

Принята к публикации: 16.10.2019 г.

# INFLUENCE OF THE ORIGINAL STATE OF THE LEFT VENTRICLE AND TECHNICAL FEATURES OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY ON THE FUNCTIONAL SAFETY OF GRAFTS

<sup>1</sup>OMSK STATE MEDICAL UNIVERSITY, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA. OMSK, RUSSIA.

<sup>2</sup>BUDGETARY HEALTH CARE INSTITUTION OF OMSK REGION "REGIONAL CLINICAL HOSPITAL". OMSK, RUSSIA.

## ABSTRACT

**The goal of research** is to study the influence of the initial state of left ventricular myocardium, as well as the technical features of the coronary artery bypass graft (CABG) on the prognosis of the functioning of coronary shunts.

**Materials and methods.** 46 men, who had CABG for stable angina class III, were examined. 23 of them had 2 type diabetes mellitus (DM2), 23 of them did not have carbohydrate metabolism disorders. On the eve of the surgery, all patients underwent transthoracic echocardiography to determine the indicators of left ventricular function. Information about the technical features of the CABG were taken from the surgical reports. One year after the surgery, all patients underwent a coronary and bypass angiography.

**Results.** Occlusion of coronary shunts was detected in 10 patients with DM2, and in 6 patients without DM2 (p value for Fisher's exact test

is 0.177). A larger left ventricle end-diastolic and end-systolic diameter (p value for the Mann-Whitney test is 0.004; 0.012), as well as a larger left ventricle end-diastolic and end-systolic volume (p value for the Mann-Whitney test is 0.012; 0.006) were associated with the presence of coronary shunt occlusions in patients with DM2. Also in the group of patients with DM2, sequential venous shunts were significantly more frequently occluded (p value for Fisher's exact test is 0.004). Dysfunctioning shunts were associated with abovementioned figures among patients without carbohydrate metabolism disorders.

**Conclusion.** The results of the research confirm the mutual confounding influence of risk factors on the prognosis after CABG.

**Keywords:** coronary artery bypass graft, diabetes mellitus, sequential bypass graft.

## Information about authors:

<b>Tsekhanovich Valeriy N.</b>	MD, professor of the Department of Faculty Surgery, Urology of Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Head of Cardiosurgery Department of Budgetary Health Care Institution of Omsk region "Regional Clinical Hospital". 644111, Omsk, Berezovaya street, 3, Russian Federation. E-mail cvn50omsk@gmail.com. 8(3812)-35-91-30 ORCID: 0000-0001-8300-1348
<b>Morova Nataliya A.</b>	Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. 644111, Omsk, Berezovaya street, 3, Russian Federation. E-mail nataliya-morova@yandex.ru. 8(3812)-35-93-62. ORCID: 0000-0003-0003-692X
<b>Corresponding author: Lisyutenko Natalia S.</b>	Postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Omsk, Entuziastov st. 29; 12. Russian Federation. E-mail n.labuzina@mail.ru. +7-904-825-82-57 ORCID: 0000-0003-4088-240X

✉ N.LABUZINA@MAIL.RU

**For citation:** Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н. Влияние исходного состояния левого желудочка и технических особенностей коронарного шунтирования на функциональную сохранность коронарных шунтов. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4:98-102 [Trans. into Eng. ed.: Lisyutenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N. Influence of the original state of the left ventricle and technical features of coronary artery bypass surgery on the functional safety of grafts. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:104-107]

## INTRODUCTION

The high frequency at which occlusion of coronary shunts occurs is one of the most important problems of coronary surgery. According to the data in the literature, up to 20% of shunts function unsatisfactorily as early as the hospital stage [1]. Given the massive scale on which cardiac surgery is carried out, this becomes a

problem for a large number of patients.

Identification of the factors instrumental in developing dysfunction of coronary shunts would allow the formation of risk groups among patients after coronary artery bypass grafting (CABG) and would allow the issue of secondary prevention to be approached on a case-by-case basis.

Currently, the influence of systolic and diastolic functions of the left ventricle on the prognosis in patients with coronary heart disease is well-studied. The final systolic and diastolic sizes of the left ventricle are predictors of adverse cardiovascular events in patients with multi-vascular hemodynamically significant damage to the coronary arteries [2, 3]. According to a study by D.L. Priop et al., the final systolic volume of the left ventricle is a predictor of mortality for patients after CABG. Moreover, the ejection fraction and the final diastolic volume of the left ventricle failed to prove prognostic significance [4]. However, the question of the functional state of the left ventricle influencing the likelihood of coronary bypasses becoming occluded remains open.

The proper functioning of the shunt is largely dependent on the condition of the target coronary bed, including the diameter of the shunt artery. S. Goldman et al. have found that the diameter of the shunted vessel of more than 2 mm ensures that of 88% of shunts have normal patency 10 years after CABG. When the diameter of the shunted vessel is less than 2 mm, only 55% of the shunts functioned satisfactorily after 10 years [5]. According to R.C. McLean et al., the diameter of the shunted vessel of 1.5 mm or less [6] might be a predictor of vein graft thrombosis. The stenosis degree of the shunted vessel also affects the shunt function: with proximal stenosis of less than 70%, the risk of shunt occlusion increases significantly [7].

Literature data on the functional safety of shunts with sequential anastomoses are inconclusive. In 2011, the results of a meta-analysis were published, indicating the best functional safety of coronary shunts with sequential anastomoses [8]. In 2019, information was published on a population-based study conducted in Denmark with 24,742 patients. The authors report a higher mortality rate and a higher risk of shunt thrombosis in cases of sequential shunting [9]. The data obtained during the study of the register SWEDEHEART are less categorical – the use of sequential bypass strategy often leads to adverse cardiovascular events in the early postoperative period. At the same time, medium-term CABG results do not differ in patients with sequential and in patients with exclusively linear shunts [10].

It had been previously established that a longer duration of cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting contributed to an increase in overall mortality, greater frequency of strokes and more cases of heart failure, both in the early postoperative period and in the long-term operation period [11, 12]. Moreover, the effect of the CABG operation duration and cardiopulmonary bypass on the function of shunts needs to be studied.

The purpose of this paper is to study what effect the initial state of the left ventricular myocardium, as well as the technical features of the operation have on the prognosis for the functioning of coronary bypass grafts.

## MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in 2016–2018, and is cohort, prospective. 46 men were examined who had been operated on for a stable course of chronic coronary heart disease. All patients underwent coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. Twenty-three patients were individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM), twenty-three were individuals without carbohydrate metabolism disorders.

The groups did not significantly differ in age, height, weight, body mass index. Significant differences were revealed only along the circumference of the waist (Table 1).

**Table 1. Comparison of patients with T2DM and patients without T2DM for a number of clinical features**

Feature in question	Patients with T2DM (N=23). Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Patients without diabetes (N=23). Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	P for the Mann-Whitney test
Age, years	59 (55; 64)	58 (61; 65)	0.221
Height, cm	172.5 (167; 175)	170 (168; 178)	0.711
Weight, kg	88 (76; 99)	82 (72; 99)	0.252
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.8 (25.3; 33.3)	26.8 (25.8; 30.7)	0.175
Waist circumference, cm	103 (95; 112)	89(80; 95)	<b>0.000</b>

*Note to Table 1. BMI – Body mass index. Me – median, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – upper and lower quartiles. In bold, p stands for statistically significant differences.*

The number of patients who had previously undergone MI in the group of patients with T2DM was 17, in the group of patients without T2DM – 21, there were no significant differences in this indicator between the groups (p for the Fisher test=0.121). There were also no differences in the incidence of arterial hypertension (p for the Fisher test=1.000) – 19 patients, respectively, in both groups.

1–2 days before CABG surgery, all patients underwent transthoracic echo- cardiography, which included determining the size and functional state of the left ventricle (LV): final diastolic size (FDS), final systolic size (FSS), final diastolic volume, final systolic volume (FSV), stroke volume (SV), myocardial mass (MM) and ejection fraction (EF). The tactics of surgical myocardial revascularization (the feasibility of shunting a particular vessel, as well as the possibility of using this or that conduit) were determined by the operating surgeons in each case individually based on the clinical situation. Information on the technical features of each intervention was obtained from the protocols of operations.

One year after CABG, all patients underwent coronary artery bypass grafting to assess shunt patency.

**Statistical methods.** The distribution type of quantitative continuous data was assessed by calculating the Shapiro-Wilk criterion. To compare the groups by quantitative characteristics, the Mann-Whitney test and the Kruskal-Wallis test were used. To compare the groups by qualitative binary characteristics,  $\chi^2$  with Yates correction and a two-sided version of Fisher's exact criterion were applied. The critical value of the significance level is  $p < 0.05$ .

## RESULTS

According to the results of coronary shuntography, a year after the operation, shunt occlusions were revealed in 10 patients with T2DM and in 6 patients without T2DM. There were no significant differences in the frequency of occlusions – Fisher test=0.033,  $p=0.177$ . There were no cases of occlusion of two or more shunts in one patient.

All the patients were divided into 4 groups depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the presence of occlusions of coronary bypass grafts one year after surgery. Group I – patients with type 2 diabetes without occlusion; group II – patients with T2DM and shunt occlusions, group III – patients without

**Table 2. Echographic parameters of the left ventricular myocardium before coronary bypass surgery**

Feature	I. Patients with T2DM without occlusion, n=13. Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II. Patients with T2DM with occlusions of shunts n=10. Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III. Patients without diabetes without occlusions n=17. Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV. Patients without diabetes with occlusions of shunts n=6. Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Kruskal-Wallis test; p
FDS, cm	4.9 (4.6; 5.3)	5.6 (5.4; 5.9)	5.3 (5.0; 5.9)	5.7 (5.5; 5.8)	H= 9.424 P=0.024
FSS, cm	3.3 (3.1; 3.4)	3.95 (3.7; 4.3)	3.9 (3.4; 4.2)	4.4 (3.8; 5)	H=9.232 P=0.026
FDV, ml	112 (103; 134)	150.5 (143; 170)	148 (116; 173)	161.5 (145; 175)	H=9.969 P=0.047
FSV, ml	44 (39; 47)	68.5 (59; 84)	69 (48; 85)	72.5 (73; 95)	H=9.239 P=0.026
SV, ml	68 (61; 81)	80.5 (78; 85)	71 (59; 81)	85.5 (68; 85)	H=5.003 P=0.172
MM, g	219 (210; 274)	286 (264; 318)	261 (237; 302)	346 (280; 378)	H=6.645 P=0.084
EF, %	64 (56; 66)	55.5 (51; 58)	54 (48; 60)	52.5 (47; 59)	H=6.655 P=0.088

Note to Table 2. Me – median, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – upper and lower quartiles. FDS - final diastolic size, FSS - final systolic size, FDV - final diastolic volume, FSV - final systolic volume, SV stroke volume, MM - myocardial mass, EF - ejection fraction. In bold, p stands for statistically significant differences.

carbohydrate metabolism disorders and without shunt occlusions; and IV – patients without carbohydrate metabolism disorders with shunt occlusions. All the groups were compared according to the following indicators of LV myocardial function – FDS, FSS, FDV, FSV, SV, EF and MM. The comparison results of the indicators before surgery are presented in Table 2.

Statistically significant differences between the groups were revealed in the FDS, FSS, FDV and FSV. For these indicators, a pairwise comparison of the four groups was carried out. It was revealed that group I was significantly different from group II (p for the Mann-Whitney test, respectively, 0.004; 0.012; 0.012; 0.006) and from group IV (p for the Mann-Whitney test, respectively, 0.012; 0.009; 0.022; 0.022). That is, in the patients with shunt occlusions, the size and volume of the left ventricle was significantly larger than in the patients with T2DM without shunt occlusions. This means that among the patients with type 2 diabetes, high values of FDS, FSS, FDV and FSV can act as predictors of coronary bypass occlusions. Moreover, group III and IV did not significantly differ in the cited indicators (p for the Mann-Whitney test, respectively, 0.391; 0.177; 0.516; 0.811). Therefore, among the patients without diabetes, large LV volume and size were not associated with a high likelihood of shunt occlusion.

A total of 46 patients received 100 shunts – 50 patients with T2DM (16 arterial and 34 venous) and 50 patients without T2DM (22 arterial and 28 venous). The groups did not significantly differ

in the number of arterial and venous shunts –  $\chi^2=1.06$ ;  $p=0.303$ .

**The condition of the target coronary bed.** In both the patients with T2DM and in the patients without diabetes, the relationship between the condition of the target coronary bed and the results of CABG was evaluated. The results are presented in Table 3.

According to the data obtained, the stenosis diameter and stenosis degree of the shunt arteries were not associated with the development of coronary shunt occlusions in the long-term period of the operation.

As it turned out, the basin of the shunted vessel is of great importance for predicting the functioning of coronary shunts. Of the 100 shunts studied, 75 were placed on the branches of the left coronary artery (LCA), and 25 to the right coronary artery (RCA) or to its branch, i.e. the posterior interventricular artery. 8 shunts belonging to the LCA basin and 8 shunts to the RCA basin proved to be occluded. Consequently, the shunts to the RCA system were closed significantly more often ( $\chi^2=6.35$ ;  $p=0.012$ ).

**Sequential anastomoses.** All the observed cases of sequential shunting were performed only with the use of venous conduits, i.e., arterial sequential shunting was not used in the studied group of patients. Of the 34 venous shunts imposed on the patients with T2DM, 12 had sequential anastomoses. A year after the operation, only 6 of them functioned satisfactorily, 6 were occluded, respectively. At the same time, a year after the operation, out of the 20 linear shunts only one was closed. That is, in the

**Table 3. The condition of the target coronary bed and its effect on the results of coronary bypass surgery**

Feature	I. Shunts of the patients with T2DM without occlusions n=40; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II. Shunts of the patients with T2DM with occlusions of shunts n=10; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III. Shunts of the patients without diabetes without occlusions n=44; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV. Shunts of the patients without diabetes with shunt occlusions n=6; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Kruskal-Wallis test
Diameter of the shunt artery, mm	2 (2; 2.5)	2 (2; 2.25)	2 (2; 2.5)	2 (2; 2.25)	H=2.236 P=0.525
Proximal shunt artery stenosis, %*	85 (60; 95)	80 (70; 95)	80 (60; 90)	80 (70; 95)	H=1.200 P=0.753

Note to Table 3. Me – median, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – upper and lower quartiles. \* – the stenosis degree of the coronary arteries was estimated in %, subocclusions were taken into account as 95% stenosis, occlusions as 100% stenosis.

**Table 4. The influence of some technical features of coronary bypass surgery on long-term results of the operation**

Feature	I. Patients with T2DM without occlusions, n=13; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	II. Patients with T2DM with occlusions of shunts n=10; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	III. Patients without diabetes without occlusions n=17; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	IV. Patients without diabetes with shunt occlusions n=6; Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Kruskal-Wallis test
The time of surgery, min	235 (190; 245)	227.5 (197.5; 272.5)	240 (210; 260)	195 (165; 275)	H=1.861 P=0.602
Cardiopulmonary bypass, min	82 (59; 102)	117 (95; 123)	81 (59; 110)	71 (66; 86)	H=5.875 P=0.118
Aortic occlusion time, min	49.5 (29.5; 55.5)	66 (57; 86)	47 (37; 64)	44.5 (38; 50)	H=5.824 P=0.126

Note to Table 4. Me – median, P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub> – upper and lower quartiles.

examined patients with T2DM, venous sequential shunts are closed significantly more often than venous linear shunts – p for the Fisher test = 0.004.

In the group of patients without diabetes, there were 7 sequential venous shunts, 21 linear ones. A year after the operation, 2 sequential and 2 linear shunts were occluded. In contrast to the patients with diabetes, in this group of the testees, there was no association between the presence of sequential anastomoses and occlusion of venous shunts – p for the Fisher test = 0.253.

**The duration of the intervention.** According to the data obtained, such aspects of the operation as its duration, cardiopulmonary bypass and aortic occlusion time, did not affect the long-term prognosis of shunt functioning (Table 4).

## DISCUSSION

Among the studied patients with T2DM, a statistical relationship was established between large volume and size indicators of LV before surgery and a high probability of shunt occlusion. Among the patients without diabetes, such a pattern was not found. Since the prognostic significance of FDS, FSS, and FSV in relation to adverse cardiovascular events in the patients with coronary artery disease has been proven, there is a reason to believe that this pattern is also valid for predicting the functioning of shunts. The increased risk of cardiovascular events in such situations might be due to myocardial remodeling and a change in its local contractility. It is reasonable to assume the negative impact of the myocardial remodeling on the hemodynamics of shunts. The question of how exactly the shunt thrombosis unfolds under the current conditions requires further study.

In the present study, no statistical relationship was found between the diameter of the shunted vessel, the degree of its proximal stenosis and the prognosis of the functioning of coronary shunts. On the face of it, this contradicts the data in the literature. However, of the 100 shunts studied, only 7 had a diameter of less than 2 mm. Proximal stenosis of less than 70% occurred in only 14 shunted vessels. Rare cases of shunting small arteries and arteries with stenosis of less than 70% can be regarded as adequate tactics of operating surgeons.

The shunts that revascularize the system of the right coronary artery, according to the data obtained, “close” more often than the shunts associated with the left coronary artery district. The data in the literature partially confirm this. After conducting a meta-

analysis of 52 studies, A.C. Pinho-Gomes et al., concluded that arterial shunts associated with the right coronary artery district are occluded significantly more often. There were no significant differences with respect to venous shunts, therefore, the authors of the meta-analysis insist on further study of this issue [14].

According to the results of this study, sequential venous shunts in the patients with diabetes are significantly more likely to undergo occlusion in comparison with linear ones. But this pattern is not observed in patients without diabetes. Since the literature on the functional safety of sequential shunts is contradictory, we can assume the presence of unaccounted for additional factors that adversely affect the function of the sequential shunt. Diabetes might well be such a factor.

According to the results of this study, echographic indicators of left ventricular myocardial function and the presence of sequential anastomoses are predictors of coronary bypass occlusions only in the group of the patients with T2DM. The revealed statistical pattern confirms the idea of shunt occlusion as a multifactorial event: it is not one single risk factor that leads to an adverse outcome, but a combination of factors (in this context, those are diabetes and other factors).

## CONCLUSIONS

1. Among the patients with T2DM, persons with occlusions of coronary bypass grafts had significantly higher rates of FDS, FSS, FDV and FSV determined before surgery compared with the patients without occlusion.
2. Coronary shunts were more often occluded to the right coronary artery district in comparison with shunts to the left coronary artery district.
3. Sequential venous shunts in the patients with T2DM were significantly more likely to be occluded than linear shunts. However, the total number of anastomoses and the number of peripheral anastomoses was not associated with the likely occlusion of coronary bypass grafts.
4. The influence of cardiopulmonary bypass time, aortic occlusion time, and total CABG duration on the prognosis of coronary bypass grafting has not been established.

## REFERENCES

References published on page 102

Accepted for publication: 16.10.2019

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести комплексный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), по данным Российского регистра.

**Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 30 пациентов с синдромом Эйзенменгера, 25 пациентов с ЛАГ-ВПС с преимущественным сбросом крови слева направо и 26 пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС (резидуальной ЛАГ). Все больные внесены в российский регистр (NCT03707561). Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2016 г.).

**Результаты:** пациенты 3-х подгрупп ЛАГ-ВПС были сравнимы по возрасту и полу. Период времени от дебюта симптомов до верификации диагноза в 1й и 2й группах ЛАГ-ВПС был достоверным дольше: в среднем, для установления диагноза требовалось 3 года, тогда как у пациентов с резидуальной ЛАГ, в среднем, через 9 месяцев выставляли правильный диагноз ( $p=0,0006$ ). Пациенты с синдромом Эйзенменгера характеризовались значимо большими значениями срДЛА и ЛСС по данным КПОС (срДЛА (81,0 [72,0;92,0] мм рт. ст. против 52,0 [41,0;75,0] мм рт. ст.,  $p=0,001$  и

ЛСС 2329,0 [1333,0;2778,0]  $\text{дин}^* \text{с}^* \text{см}^{-5}$  против 954,5 [591,0;1439,0]  $\text{дин}^* \text{с}^* \text{см}^{-5}$ ,  $p=0,02$ ) по сравнению со 2-й группой ЛАГ-ВПС, а также более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) (90,0 [85,0;93,0]% против 94,5 [92,5;96,0]% и 96,0 [92,0;98,0]%) при сравнении с пациентами 2й и 3й групп ( $p=0,002$ ).

**Выводы:** пациенты с ЛАГ-ВПС являются гетерогенной популяцией, разделение которой представлено в клинической классификации, и, следовательно, имеют различное течение заболевания. При сопоставимой ДБМХ и ФК (ВОЗ) пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют наиболее высокие значения давления в легочной артерии и ЛСС, а также более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом по сравнению с другими группами ЛАГ-ВПС. В группе пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо ЛСС было достоверно меньше, по сравнению с другими группами ЛАГ-ВПС. В группе пациентов с резидуальной ЛАГ была выявлена взаимосвязь ДБМХ и ФК (ВОЗ) с площадью правого предсердия. Полученные данные могут быть полезны при выборе тактики ведения данных пациентов.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, синдром Эйзенменгера, резидуальная легочная гипертензия.

## Сведения об авторах:

<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru ORCID: 0000-0002-9022-8097
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Грацианская Светлана Евгеньевна</b>	Лаборант-исследователь отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, e-mail: s.gratsianskaya@gmail.com, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а ORCID: 0000-0003-3370-4306

✉ S.GRATSIANSKAYA@GMAIL.COM

**Для цитирования:** Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с различными формами легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, согласно клинической классификации. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 108-114 [Trans. into Eng. ed.: Gratsianskaya S.E., Martynuk T.V. Comparative clinical characteristics of patients with various forms of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, according to the clinical classification. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 116-121]

**ВВЕДЕНИЕ**

Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению ЛГ 2015 года и российским рекомендациям 2016 года, диагноз ЛАГ устанавливается при повышении среднего давления в легочной артерии (срДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых камер сердца, и является одним из наиболее серьезных осложнений врожденных пороков сердца (ВПС). По распространенности ЛАГ-ВПС занимает третье место после идиопатической ЛАГ (ИЛГ) и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани в странах Европы, и второе место по данным Российского регистра [1,2,3].

В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению ЛГ 2015 года и российских рекомендациях 2016 года была предложена клиническая классификация ЛАГ-ВПС, в которой выделяют четыре основные группы: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков [1,3].

**Таблица 1. Анатомо-патологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, связанных с легочной артериальной гипертензией (модифицировано в Венеции, 2003)**

<b>1. Тип</b>
1.1. Простые претрикуспидальные шунты
1.1.1 Дефект межпредсердной перегородки
1.1.1.1 Вторичное устье
1.1.1.2 Венозный синус
1.1.1.3 Первичное устье
1.1.2 Полное или частичное необструктивное нарушение венозного легочного возврата
1.2. Простые посттрикуспидальные шунты
1.2.1 Дефект межжелудочковой перегородки
1.2.2 Открытый аортальный проток
1.3. Комбинированные шунты
1.4. Комплексные врожденные пороки сердца
1.4.1 Полный дефект атриовентрикулярной перегородки
1.4.2 Артериальный ствол
1.4.3 Физиология единого желудочка с необструктивным легочным потоком крови
1.4.4 Транспозиция магистральных артерий с ДМЖП (без легочного стеноза) и/или открытым артериальным протоком
1.4.5 Другие
<b>2. Размер</b>
2.1. Гемодинамические (указать Qp/QS)
2.1.1 Рестриктивные (градиент давления через дефект)
2.1.2 Нерестриктивные
2.2. Анатомические
2.2.1 От легких до умеренных (ДМПП $\leq 2,0$ см и ДМЖП $\leq 1,0$ см)
2.2.2 Большие (ДМПП $> 2,0$ см и ДМЖП $> 1,0$ см)
<b>3. Направление шунта</b>
3.1 Преимущественно системно-легочный
3.2 Преимущественно легочно-системный
3.3 Двухнаправленный
<b>4. Ассоциированные кардиологические и экстракардиальные нарушения</b>
<b>5. Статус восстановления</b>
5.1 Неоперабельный
5.2 Паллиативный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]
5.3 Восстановительный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]

В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению ЛГ от 2009 года была представлена анатомо-патологическая классификация ЛАГ-ВПС для более точной характеристики конкретного пациента с ВПС (Таблица 1) [4].

Следует подчеркнуть гетерогенность ЛАГ-ВПС в зависимости от клинического варианта в соответствии с вышеуказанной клинической классификацией.

Целью настоящего исследования явилось проведение комплексного анализа показателей клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с ЛАГ-ВПС, согласно клинической классификации.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Всего в исследование было включен 81 пациент в соответствии с критериями включения/исключения. В исследование вошли 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин) с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера, 25 пациентов с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо (21 женщина и 4 мужчины) и 26 пациентов с ЛАГ после коррекции дефекта (резидуальной ЛАГ) (23 женщины и 3 мужчины), которые были госпитализированы для обследования и лечения в Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в период с 01.01.2016 г. по 01.01.2019г. Все больные внесены в российский регистр (NCT03707561) [7].

Критериями включения были возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ЛАГ, ассоциированная с простыми ВПС; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения явились: возраст моложе 18 лет; уровень ДЗЛА по данным КПОС  $> 15$  мм рт. ст.; ЛАГ другой установленной этиологии; ЛГ другой этиологии (заболевания левых отделов сердца, заболевания легких, смешанная патология); ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным МСКТ коронарных артерий или коронароангиографии; цереброваскулярные события за последние 6 месяцев; беременность, лактация; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С); тяжелые нарушения функции почек (СКФ менее 15 мл/мин), потребность в гемодиализе.

Диагноз ЛАГ-ВПС устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2016 г.) и европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 [1,3].

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США). Для регистрации изображений в 2D режиме использовался датчик M5S-D, для регистрации изображений в 3D режиме использовался датчик 4V-D. Функциональный статус оценивался с помощью теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы STATISTICA 10,0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% процентилей. Использовались следующие статистические методы для оценки полученных результатов: U-тест Манна-Уитни, анализ статистической значимости различий признака в независимых и зависимых выборках с использованием t-критерия Стьюдента, тест по критерию хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе демографических характеристик пациентов с ЛАГ-ВПС все группы были сопоставимы по возрасту и полу. ИМТ также был сопоставимым в трех группах (табл. 1).

**Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с ЛАГ-ВПС**

	Синдром Эйзенменгера (n=30)	ЛАГ-ВПС со сбросом крови преимущественно слева направо (n=25)	Резидуальная ЛАГ (n=26)
Возраст, лет	35,5 [28,0;53,0]	36 [21,0; 51,0]	35,5 [23,0; 48,0]
Пол:			
Женщины	22 (73%)	21 (84%)	23 (88%)
Мужчины	8 (27%)	4 (16%)	3 (12%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,5 [19,7;25,0]	20,7 [19,0;23,0]	23,4 [21,1;26,6]

Все пациенты с ЛАГ-ВПС имели простые пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ОАП) и/или частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ). В группе пациентов с синдромом Эйзенменгера составили 13% пациентов с ДМПП, у одного из этих пациентов ДМПП сочетался с ЧАДЛВ, у 57% – с ДМЖП и 33% пациентов с ОАП. У двоих пациентов наблюдалось сочетание ДМЖП и ОАП. Размер дефекта составил 2,0 [1,8;2,4] см.

В группе пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо преобладающим дефектом был ДМПП, который наблюдался у 17 пациентов и составил 68%, у 4 пациентов ДМПП сочетался с ЧАДЛВ. У 16% пациентов был выявлен ДМЖП, в одном случае в сочетании с ЧАДЛВ и у 16% – ОАП. Размер дефекта составил 2,1 [1,9;2,37] см.

Пациентам группы резидуальной ЛАГ была произведена коррекция ВПС в разном возрасте. Медиана возраста закрытия дефекта составила 7,5 [5,0;23,0] лет. Данную группу составили 7 пациентов (27,0%) после закрытия ДМПП, 11 пациентов (42,3%) – после коррекции ДМЖП и 8 пациентов (30,7%) – после хирургического лечения ОАП. Необходимо отметить, что закрытие ДМПП, приводящее к развитию тяжелой ЛАГ производилось в зрелом возрасте, и медиана составила 50,0 [22,5;54,5] лет. Медиана возраста коррекции ДМЖП и ОАП составила 5,0 [4,0;9,5] лет (рис. 1).

Таким образом, ДМПП достоверно оказался наиболее распространенным дефектом, приводящим к ЛАГ, на фоне больших пороков со сбросом крови слева направо, чем при синдроме Эйзенменгера ( $p=0,0001$ ) и резидуальной ЛАГ ( $p=0,008$ ). ЧАДЛВ также достоверно чаще встречался у пациентов 2 группы, чем у пациентов 1 группы ( $p=0,04$ ) и 3 группы ( $p=0,01$ ). Превалирующим дефектом, приводящим к синдрому Эйзенменгера ( $p=0,0009$ ) и резидуальной ЛАГ ( $p=0,03$ ) стал ДМЖП по сравнению со 2 группой ЛАГ-ВПС.

При анализе возраста дебюта симптомов у пациентов с синдромом Эйзенменгера он составил 17,0 [8,0;25,0] лет, что оказалось достоверно меньше, чем у пациентов с преимущественным сбросом слева направо – 27,0 [15,0;38,0] лет и при резидуальной ЛАГ – также 27,0 [23,0;44,0] лет, ( $p=0,03$ ). Период времени от начала симптомов до верификации диагноза ЛАГ при синдроме Эйзенменгера совпадал с таковым в группе ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо и составил около 3

лет. В группе ЛАГ после коррекции дефекта срок верификации диагноза составил 9 месяцев ( $p=0,0006$ ).

Основным симптомом начала заболевания во всех трех группах явилась одышка, которая составила 93,3%, 92% и 92,31%, соответственно. В 2 группе пациентов такие жалобы, как боли в груди (20% против 3,3%) ( $p=0,004$ ) и сердцебиение (36% против 13,3%) ( $p=0,04$ ) возникали достоверно чаще при манифестации ЛАГ, чем при синдроме Эйзенменгера. Кроме того, сердцебиение достоверно чаще имело место у пациентов 3 группы (7,69%), чем у пациентов 1 группы (13,3%) ( $p=0,01$ ). Кровохарканье и слабость достоверно чаще встречались при синдроме Эйзенменгера, чем при резидуальной ЛАГ (13,3% против 0%,  $p=0,02$  и 36,7% против 11,54%,  $p=0,03$ , соответственно) (рис. 2).

При анализе клинических симптомов длительного течения ЛАГ-ВПС было выявлено, что в 100% случаев во всех трех группах основным симптомом являлась одышка. При сравнении других симптомов значимого различия по трем группам отмечено не было (рис. 3).

При изучении средней продолжительности клинических симптомов в различных группах ЛАГ-ВПС было выявлено, что самым длительным симптомом была одышка. Так, максимальная жалоба на одышку отмечалась у пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо и составила 15,0 [9,0;23,9] лет. Чуть меньше данная жалоба беспокоила пациентов с синдромом Эйзенменгера – 9,13 [3,2;17,37] лет и с резидуальной ЛАГ – 7,79 [3,0;10,5] лет. Однако значимого различия получено не было. Кроме того, наиболее длительными жалобами стали слабость (3,5 [1,95;12,3] лет, 1,5 [1,0;4,0] лет, 2,0 [1,0;3,0] лет, соответственно), сердцебиение (2,0 [1,0;3,0] лет, 2,0 [1,0;4,0] лет, 1,75 [1,0;3,0] лет, соответственно), синкопальные состояния (3,0 [3,0;3,17] лет, 1,33 [1,0;2,33] лет, 1,0 [1,0;1,0] лет, соответственно). Продолжительность жалоб на обмороки была значимо больше при синдроме Эйзенменгера, чем при резидуальной ЛАГ ( $p=0,004$ ) (табл. 3).

При анализе частоты сопутствующих заболеваний у пациентов с ЛАГ-ВПС обращало внимание, что ХСН имела место более, чем у половины пациентов в каждой группе (53,3%, 52% и 53,8%, соответственно). Нарушения ритма, как фибрилляция/трепетание предсердий встречались чаще в группе с ЛАГ на фоне больших дефектов и сброса слева направо (28%), и при резидуальной ЛАГ (26,9%), чем при синдроме Эйзенменгера (10%), но не достигали значимого различия (рис. 4).

При исходной оценке функционального класса было установлено, что пациенты были сопоставимы по функциональному классу во всех трех группах, и большинство принадлежало 3 ФК (ВОЗ) (70% в группе с синдромом Эйзенменгера, 60% – при ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо и 64% – при резидуальной ЛАГ). В дистанции теста 6-минутной ходьбы три группы были сопоставимы (377,5 [330;450] м, 350 [300;431] м и 363 [318;416] м, соответственно).

В группе синдрома Эйзенменгера отмечалось достоверное снижение SpO<sub>2</sub> как в покое – 86,5 [82,0;91,0]%, так и после нагрузки – 72,5 [64,0;84,0]% по сравнению с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (94 [93,0;96,0]% и 90 [82,0;94,0]%) и резидуальной ЛАГ (97 [95,0;98,0]% и 97 [91,0;97,0]%) ( $p=0,0002$ ). Кроме того, отмечалось достоверное снижение SpO<sub>2</sub> после нагрузки у пациентов 2й группы по сравнению с пациентами после закрытия дефектов ( $p=0,008$ ).

При оценке структурно-функционального состояния сердца у всех пациентов с ЛАГ-ВПС отмечалась характерная эхокардиографическая картина: гипертрофия и дилатация правого желудочка (ПЖ) с признаками его перегрузки объемом и давле-

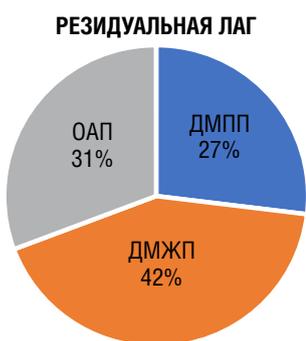
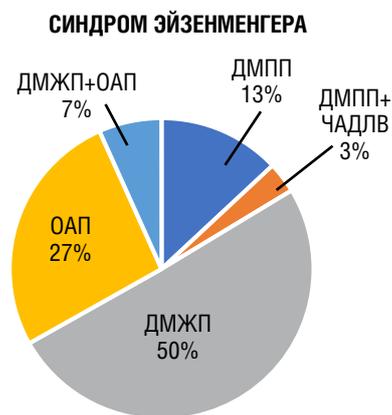


Рисунок 1. Доля простых ВПС при разных формах ЛАГ

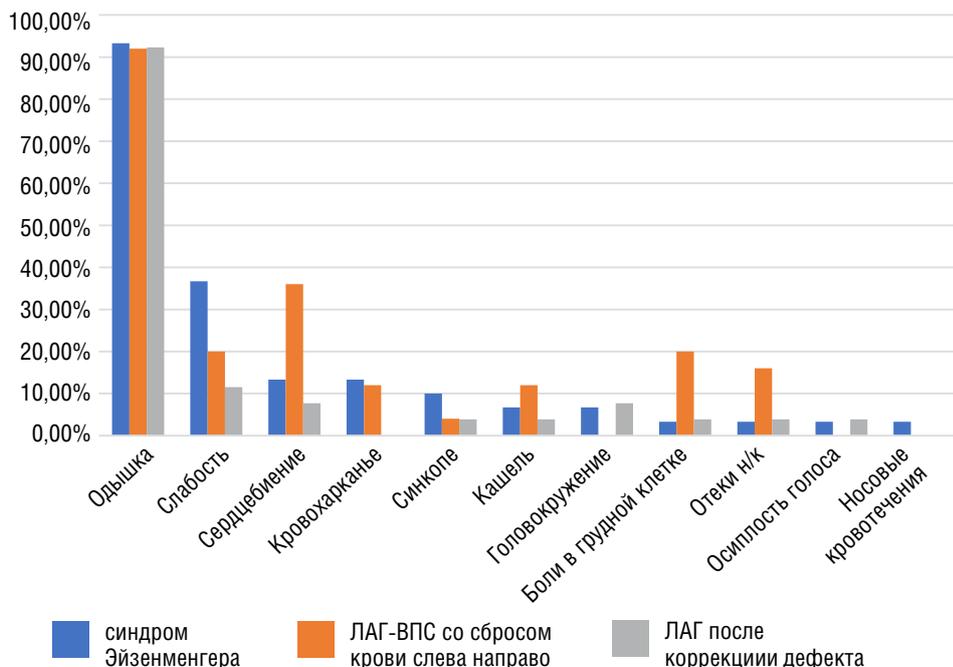


Рисунок 2. Основные симптомы начала заболевания при ЛАГ-ВПС

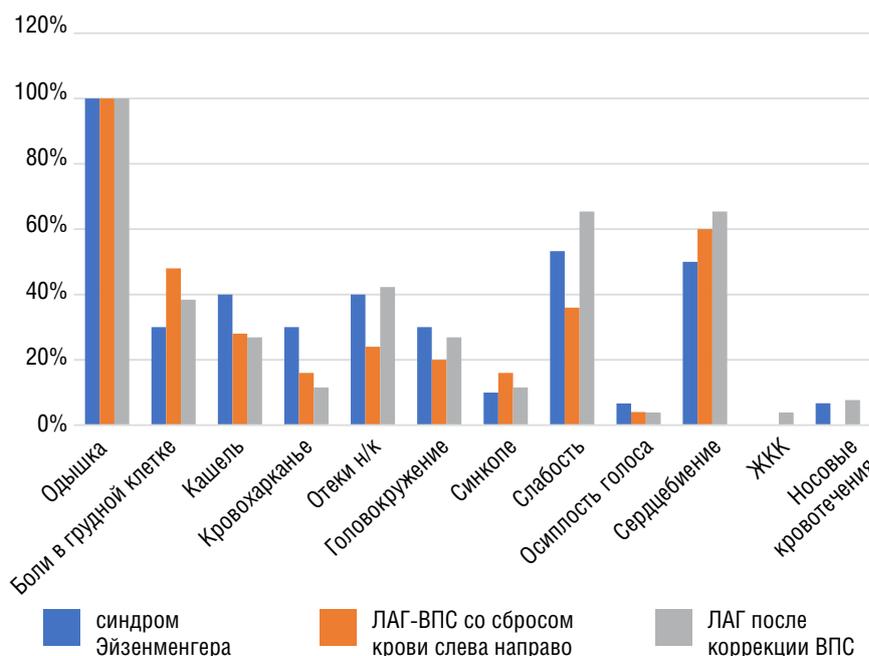


Рисунок 3. Клинические симптомы при длительном течении ЛАГ-ВПС

Таблица 3. Длительность клинических симптомов при ЛАГ-ВПС

Клинические симптомы	Синдром Эйзенменгера	ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо	ЛАГ после коррекции ВПС
Одышка, годы	9,13 [3,2;17,37]	15,0 [9,0;23,9]	7,79 [3,0;10,5]
Боли в грудной клетке, годы	0,56 [0,1;1,0]	0,5 [0,5;1,0]	0,04 [0,04;0,04]
Кашель, годы	0,5 [0,5;0,5]	0,1 [0,1;0,1]	0,05 [0,05;0,1]
Кровохарканье, годы	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,5;0,5]	0,5 [0,5;0,5]
Отеки н/к, годы	1,7 [1,0;2,0]	0,5 [0,5;0,5]	0,25 [0,25;0,33]
Головокружение, годы	1,0 [1,0;3,0]	1,17 [1,0;3,0]	2,0 [1,0;2,0]
Синкопе, годы	3,0 [3,0;3,17]	1,33 [1,0;2,33]	1,0 [1,0;1,0]
Слабость, годы	3,5 [1,95;12,3]	1,5 [1,0;4,0]	2,0 [1,0;3,0]
Сердцебиение, годы	2,0 [1,0;3,0]	2,0 [1,0;4,0]	1,75 [1,0;3,0]

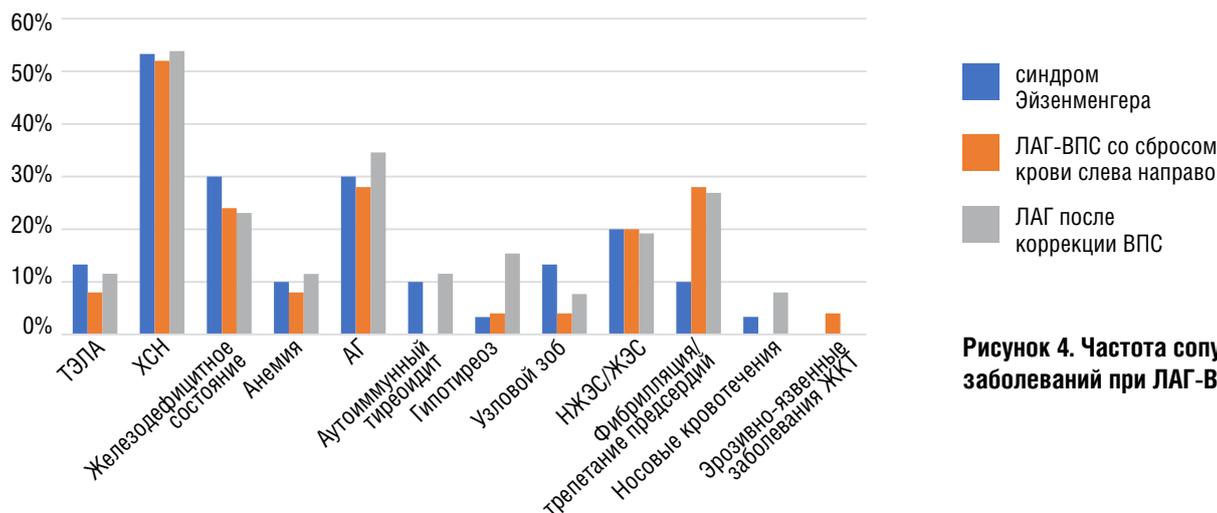


Рисунок 4. Частота сопутствующих заболеваний при ЛАГ-ВПС

нием, уменьшение объема левого желудочка (ЛЖ), дилатация ствола легочной артерии (ЛА) и ее ветвей.

При сравнительном анализе отмечались достоверно более высокие значения индекса эксцентричности и переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) у пациентов с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо по сравнению с группой с синдромом Эйзенменгера (1,8 [1,5;2,0] и 1,35 [1,2;1,6], соответственно,  $p=0,02$  и 4,05 [3,7;4,6] см и 3,6 [3,05;3,85] см, соответственно,  $p=0,02$ ). Однако отмечалось значимо большая толщина передней стенки правого желудочка у пациентов с синдромом Эйзенменгера (1,1 [0,8;1,2] см), по сравнению со 2й группой (0,9 [0,8;1,0] см),  $p=0,03$ , и 3й группой (0,8 [0,7;1,1] см),  $p=0,01$ . Кроме того, были зарегистрированы достоверно большие значения среднего давления в легочной артерии у пациентов с синдромом Эйзенменгера (73 [65;75] мм

рт. ст.) по сравнению ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (56 [45;66] мм рт. ст.),  $p=0,03$  и резидуальной ЛАГ (55 [48;67] мм рт. ст.),  $p=0,04$ . Отмечалось достоверно большая площадь правого желудочка у пациентов с резидуальной ЛАГ по сравнению с синдромом Эйзенменгера (21,7 [18,0;30,0] и 19,0 [17,5;22,0] см<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ). Также отмечалось достоверная разница между показателем TAPSE у пациентов 2й и 3й групп (1,7 [1,45;2,05] и 1,35 [1,15;1,65],  $p=0,03$ ). У пациентов с ЛАГ после коррекции дефектов наблюдалось большее расширение нижней полой вены (НПВ) по сравнению с другими группами ( $p=0,03$ ) (табл. 4).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки у всех пациентов регистрировались признаки легочной гипертензии, включающие увеличение коэффициента Мура и Люпи, расширение нисходящей ветви правой легочной артерии.

Таблица 4. Показатели эхокардиографии у пациентов с ЛАГ-ВПС

Показатели	Синдром Эйзенменгера (n= 30)	ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (n= 25)	Резидуальная ЛАГ (n=26)	P
S ПП, см <sup>2</sup>	19,0 [17,5;22,0]* 888	20,0 [16,0;29,0]	21,7 [18,0;30,0]*	0,005*
ПЗР ПЖ, см	3,6 [3,05;3,85]*	4,05 [3,7;4,6]*	3,7 [3,3;4,4]	0,02*
ТПСПЖ, см	1,1 [0,8;1,2]*	0,9 [0,8;1,0]*	0,8 [0,7;1,1]*	0,03* 0,01*
TAPSE, см	1,6 [1,35;1,95]	1,7 [1,45;2,05]*	1,35 [1,15;1,65]*	0,03*
Ао, см	3,1 [2,9;3,4]	3,0 [2,8;3,3]*	3,3 [2,9;3,4]*	0,02*
ЛП, см	3,5 [3,2;3,9]	3,6 [2,9;4,2]	3,5 [3,2;4,0]	0,8
КДР ЛЖ, см	4,1 [3,8; 4,5]	4,0 [3,7;4,5]	4,5 [3,8;5,0]	0,1
Ствол ЛА, см	3,6 [3,4;4,0]	4,0 [3,4;4,4]	3,3 [3,0;4,2]	0,1
СДЛА, мм рт. ст.	100 [85,0;115,0]	95,5 [78,5;112,5]	90,5 [72,0;109,0]	0,4
срДЛА, мм рт. ст.	73,0 [65,0;75,0]*	56,0 [45,0;66,0]*	55,0 [48,0;67,0]*	0,03* 0,04*
ДДЛА, мм рт. ст.	49,5 [43,5;55,0]	48,5 [38,0;62,0]	44,0 [27,0;51,5]	0,3
НПВ, см	1,95 [1,8;2,2]*	1,8 [1,7;2,0]*	2,0 [1,8;2,5]*	0,03*

Примечание: \* - статистически значимо различающиеся показатели. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения. Ао-аорта; ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ПЛА- правая легочная артерия; ЛЛА – левая легочная артерия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; TAPSE- систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), НПВ – нижняя полая вена.

Таблица 5. Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ-ВПС

Показатели	Синдром Эйзенменгера (n= 30)	ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (n= 25)	Резидуальная ЛАГ (n=26)	P
СДЛА, мм рт. ст.	117,5 [102,0;131,0]*	91,0 [73,0;98,0]*	82,0 [79,0;101,0]	0,0006*
ср ДЛА, мм рт. ст.	81,0 [72,0;92,0]*	52,0 [41,0;75,0]*	62,0 [57,0;66,0]	0,001*
ДДЛА, мм рт. ст.	57,0 [42,0;64,0]*	36,0 [24,0;57,0]*	46,0 [42,0;53,0]	0,005*
срДПП, мм рт.ст	5,5 [3,0;9,5]	11,0 [7,0;15,0]	6,5 [2,0;9,0]	0,08
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,0 [6,5;10,0]	10,0 [5,5;12,0]	5,5 [5,0;6,0]	0,4
СВ, л/мин	3,4 [2,45;4,2]	4,0 [2,9;6,4]	3,4 [3,2;3,7]	0,3
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,0 [1,6;2,7]	2,1 [1,9;2,9]	1,9 [1,8;2,0]	0,4
ЛСС, дин*с*см-5	2329,0 [1333,0;2778,0]*	954,5 [591,0;1439,0]*	1339,0 [882,0;1475,0]	0,02*
SvO <sub>2</sub> , %	65,5 [57,5;73,6]	69,5 [68,5;73,5]	61,5 [51,0;64,0]	0,05
SaO <sub>2</sub> , %	90,0 [85,0;93,0]*	94,5 [92,5;96,0]*	96,0 [92,0;98,0]*	0,002*

Примечание: \* – статистически значимо различающиеся показатели. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ср ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови; SaO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови.

Данные изменения были статистически не значимыми между группами. Отмечалось достоверное увеличение кардио-торакального индекса у пациентов с резидуальной легочной гипертензией по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера (55 [53;59,5]% против 50,5 [48;55]%,  $p=0,007$ ).

По данным КПОС у всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $< 15$  мм рт. ст.). При исследовании параметров центральной гемодинамики у пациентов с синдромом Эйзенменгера, в отличие от пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо, были выявлены достоверно более высокие значения СДЛА (117,5 [102,0;131,0] мм рт. ст. против 91,0 [73,0;98,0] мм рт. ст.,  $p=0,0006$ ), срДЛА (81,0 [72,0;92,0] мм рт. ст. против 52,0 [41,0;75,0] мм рт. ст.,  $p=0,001$ ), ДДЛА (57,0 [42,0;64,0] мм рт. ст. против 36,0 [24,0;57,0] мм рт. ст.,  $p=0,005$ ), а также более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) (90,0 [85,0;93,0]% против 94,5 [92,5;96,0]% и 96,0 [92,0;98,0]%) при сравнении с пациентами 2й и 3й групп ( $p=0,002$ ). Также отмечалось достоверно более высокое значение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) у пациентов с синдромом Эйзенменгера (2329,0 [1333,0;2778,0] дин\*с\*см-5 против 954,5 [591,0;1439,0] дин\*с\*см-5) по сравнению со 2й группой,  $p=0,02$  (табл.5).

По результатам проведенного корреляционного анализа дистанции Т6МХ (Д6МХ) и параметров инструментального обследования в группе пациентов ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь Д6МХ и ширины правого корня ( $r=-0,56$ ,  $p=0,03$ ), а также Д6МХ и ПЗР ПЖ ( $r=-0,44$ ,  $p=0,04$ ). Также было выявлено, что чем больше площадь правого предсердия ( $r=0,51$ ), индекс Мура ( $r=0,84$ ), индекс Люпи ( $r=0,53$ ), ширина правого корня ( $r=0,64$ ), тем хуже ФК (ВОЗ) ( $p<0,05$ ).

В группе резидуальной ЛАГ была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь Д6МХ и площади ПП ( $r=-0,52$ ,  $p=0,008$ ), положительная корреляция ФК ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) и площади ПП, а также отрицательная связь Д6МХ и наличия выпота в полости перикарда ( $r=-0,48$ ,  $p=0,04$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

S. Ramjog и соавт. в своем исследовании применили оба типа классификации к 240 пациентам с ЛАГ-ВПС и показали, что разделение пациентов по анатомо-патологическому принципу определило пациентов с посттрикуспидальными дефектами как обладающих более хорошей выживаемостью по сравнению с пациентами с претрикуспидальными или сложными дефектами ( $p<0,05$ ). При сравнении выживаемости этих пациентов, согласно клинической классификации, значимых отличий выявлено не было, хотя во всех четырех группах выживаемость была выше, чем у пациентов с ИЛГ [5].

A. Manes и соавт., сравнивая пациентов согласно клинической классификации ЛАГ-ВПС, пришли к выводу, что худшим прогнозом обладают пациенты с малыми дефектами и пациенты с ЛАГ, после коррекции порока [6].

Целью нашего исследования было проведение комплексного анализа клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с ЛАГ-ВПС: синдромом Эйзенменгера, ЛАГ-ВПС вследствие преимущественного сброса крови слева направо, резидуальной ЛАГ для выявления особенностей клинических проявлений, гемодинамических показателей у данных групп пациентов. Так, было показано, что в среднем, для установления диагноза ЛАГ-ВПС (1я и 2я группы) требовалось 3 года, что свидетельствует о необходимости более ранней диагностики легочной гипертензии.

В группе ЛАГ после коррекции дефекта срок верификации диагноза составил 9 месяцев. Однако у данной категории пациентов следует обратить внимание на возраст коррекции дефектов, которая привела к тяжелой ЛАГ. Так, медиана возраста коррекции ДМПП составила 50,0 [22,5;54,5] лет, а ДМЖП и ОАП составила - 5,0 [4,0;9,5] лет. Данные результаты говорят о необходимости более ранней диагностики и коррекции ВПС с целью успешности процедуры. По данным R. Kozlik-Feldmann и соавт., простые посттрикуспидальные шунты, такие как ДМЖП и ОАП, должны быть скорректированы в первые два года жизни во избежание ремоделирования легочной сосудистой си-

стемы. А для взрослых с претрикуспидальными шунтами слева направо (ДМПП, ЧАДЛВ) перед рассмотрением операции необходима полная гемодинамическая оценка, а также оценка транспорта и использования кислорода [7].

В нашем исследовании было выявлено, что у всех пациентов с ЛАГ-ВПС ведущими симптомами являются одышка (93,3%, 92% и 92,31%). Кроме того, обращало внимание, что ХСН имела место более, чем у половины пациентов в каждой группе (53,3%, 52% и 53,8%, соответственно), что согласуется с данным С. Vijarnsorn и соавт., где одышка в сочетании с ХСН имела место у 62% пациентов с ЛАГ-ВПС [8]. Отличительным симптомом пациентов с синдромом Эйзенменгера стало кровохарканье и синкопальные состояния, что сопоставимо с данными С.С. Vroberg и соавт. Авторы обращают внимание, что клиническая картина при синдроме Эйзенменгера помимо центрального цианоза, одышки, утомляемости, может включать кровохарканье, синкопальные состояния и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности [9].

Известно, что у взрослых с ЛАГ-ВПС переносимость физических нагрузок снижена. Так, по нашим данным большинство пациентов ЛАГ-ВПС (70%, 60% и 64%, соответственно) принадлежали 3 ФК (ВОЗ), что согласуется с данными А. Manes и соавт., где 3 ФК (ВОЗ) составили 68%, 50% и 59% в таких же группах [6].

В ДбМХ в нашем исследовании три группы были сопоставимы (377,5 [330;450] м, 350 [300;431] м и 363 [318;416] м, соответственно), что было больше показателей Е. Kehmeier и соавт. (280±178 м), и вероятнее всего связано с эффективной ЛАГ-специфической терапией у наших пациентов [10]. И чуть меньше показателей, полученных А. Manes и соавт. (367±108 м, 420±128 м и 415±136 м, соответственно) [6].

В полученных нами данных КПОС были достоверно более высокие значения сДЛА, срДЛА, дДЛА, ЛСС и более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом в группе ЛАГ-ВПС с синдромом Эйзенменгера, что согласуется с результатами С. Vijarnsorn и соавт., где были выявлены более высокие значения срДЛА и ЛСС, по сравнению с другими группами клинической классификации ЛАГ-ВПС [8], результатами А. Manes и соавт. [6] и регистра REVEAL [11]. Высокие цифры срДЛА и ЛСС и при этом почти нормальные цифры срДПП может свидетельствовать в пользу гипотезы о лучшей сократимости правого желудочка в этой группе пациентов.

В группе пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо ЛСС было меньше, по сравнению с другими группами, что также не противоречит результатам А. Manes и соавт. [6] и может свидетельствовать о более мягкой форме течения легочной сосудистой болезни у данной группы.

## ВЫВОДЫ

Пациенты с ЛАГ-ВПС являются гетерогенной популяцией, разделение которой представлено в клинической классификации, и, следовательно, имеют различное течение заболевания. Анализируя данные пациентов в соответствии с тремя выбранными группами (синдром Эйзенменгера, ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо и резидуальной ЛАГ), мы обнаружили различные клинические, функциональные, физические и гемодинамические особенности данных пациентов. При сопоставимой ДбМХ и ФК (ВОЗ) пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют наиболее высокие значения давления в легочной артерии и ЛСС, а также более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом по сравнению с другими группами ЛАГ-ВПС. В группе пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо ЛСС было достоверно меньше, по сравнению с дру-

гими группами ЛАГ-ВПС. В группе пациентов с резидуальной ЛАГ была выявлена взаимосвязь ДбМХ и ФК (ВОЗ) от площади правого предсердия.

Полученные данные могут быть полезны при выборе тактики ведения данных пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. / Martynuk T.V., Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow, 2018. Series Library of the FGBU "Federal Medical Research Center of Cardiology" of MoH of Russia. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019; 91(1): 24-32. / Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: an analysis of six-year observation according to the National Registry data. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (1): 24-32. [in Russian] doi: 10.26442/00403660.2019.01.000024
3. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;(37):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
4. Galie N., Hoeper 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. 30:2493-2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
5. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiological classification. *J Heart Lung Transplant.* 2016. 35(5):610-8. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.016.
6. Manes A., Palazzini M., Leci E., et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *European Heart Journal*, 2014. Volume 35, Issue 11:716-724. doi: 10.1093/eurheartj/eh072.
7. Kozlik-Feldmann R., Hansmann G., Bonnet D., et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102:ii42-ii48. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308378
8. Vijarnsorn C., Durongpisitkul K., Chungsomprasong P. et al. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts. *PLoS One.* 2018; 13(4): e0195092. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.056
9. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:634-642. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.056
10. Kehmeier E.S., Sommer M.H., Galonska A., et al. Diagnostic value of the six-minute walk test (6MWT) in grown-up congenital heart disease (GUCH): Comparison with clinical status and functional exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2016;203:90-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.074.
11. Barst R.J., Ivy D.D., Foreman A.J., et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol.* 2014;113(1):147-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.032.

Принята к публикации: 22.10.2019

# COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE, ACCORDING TO THE CLINICAL CLASSIFICATION

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION "NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY," RUSSIAN MINISTRY OF HEALTHCARE, CLINICAL CARDIOLOGY INSTITUTE NAMED AFTER A.L. MYASNIKOV, MOSCOW, RUSSIA

## SUMMARY

**Objective:** to conduct a comprehensive analysis of the clinical, functional, hemodynamic profile of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) according to the Russian Registry.

**Materials and methods:** The study involved 30 patients with Eisenmenger syndrome, 25 patients with PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts and 26 patients with PAH after defect correction. All patients had been entered in the Russian registry (NCT03707561). A comparative analysis of clinical, functional, hemodynamic parameters was held. The diagnosis was established by the algorithm proposed in the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of PH (2016).

**Results:** The patients of three subgroups of PAH-CHD were comparable in age and sex. The time from the onset of symptoms to the final diagnosis in the first and second PAH-CHD subgroups was significantly longer: on average, it took three years to establish the diagnosis, whereas in patients with PAH after defect correction, on average, after 9 months the correct diagnosis was made ( $p=0,0006$ ). Patients with Eisenmenger syndrome were characterized by significantly high values of mean pulmonary artery pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) according to right heart catheterization (mPAP (81,0 [72,0;92,0] mm Hg against 52,0 [41,0;75,0] mm Hg,

$p=0,001$  and PVR 2329,0 [1333,0;2778,0]  $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  vs. 954,5 [591,0;1439,0]  $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ,  $p=0,02$ ) compared with the second subgroup of PAH-CHD, and significant decrease in arterial blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) (90,0 [85,0;93,0]% vs. 94,5 [92,5;96,0]% and 96,0 [92,0;98,0]%) compared with patients of the other subgroups ( $p=0,002$ ).

**Conclusions:** Patients with PAH-CHD are a heterogeneous population, the division of which is presented in the clinical classification, and therefore have a different course of the disease. Analyzing the data of patients with PAH-CHD, we found various clinical, functional, physical and hemodynamic features of these patients. With comparable 6MWT and FC (WHO), patients with Eisenmenger syndrome have the highest values of PAP and PVR, as well as lower values of arterial blood oxygen saturation compared to other subgroups of PAH-CHD. In the group of patients with PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary PVR was significantly less compared to other groups of PAH-CHD. In patients with PAH after defect closure, the correlation between 6MWT and FC (WHO) and the area of the right atrium was detected. The obtained data can be useful in the choice of management of these patients.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Eisenmenger syndrome, PAH after defect correction.

## Information about authors:

<b>Martynyuk Tamila V.</b>	Dr. Med. Sc., Head of Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department of the Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov. Federal State Budget-funded Institution National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russia, Professor of the Department of Cardiology, Faculty for Further Vocational Education of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, phone: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru ORCID: 0000-0002-9022-8097
<b>Corresponding author: Gratsianskaya Svetlana E.</b>	Laboratory Assistant – investigator of Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department of the Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russia; e-mail:s.gratsianskaya@gmail.com, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552 ORCID: 0000-0003-3370-4306

✉ S.GRATSIANSKAYA@GMAIL.COM

**For citation:** Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с различными формами легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, согласно клинической классификации. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 108-114 [Trans. into Eng. ed.: Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. Comparative clinical characteristics of patients with various forms of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, according to the clinical classification. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 116-121]

**INTRODUCTION**

According to Guidelines of the European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of PH dated 2015 and Russian Guidelines dated 2016, a diagnosis of PAH is made when the mean pulmonary artery pressure (mPAP) is increased by 25 and more mm Hg at rest according to findings of the right heart catheterization (RHC) and is one of the most serious complications of congenital heart disease (CHD). PAH-CHD is the third most prevalent pathology after idiopathic PAH (IPAH) and PAH associated with connective tissue diseases in the European countries and the second most prevalent pathology according to the data of the Russian Registry [1,2,3].

The Guidelines of the European Society of Cardiology for Diagnosis and Treatment of PH dated 2015 and the Russian Guidelines dated 2016 suggested a clinical classification of PAH-CHD which distinguished four main groups: 1) Eisenmenger syndrome, 2) PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts, 3) PAH in patients with small/coincidental defects, 4) PAH after defect correction [1,3].

The Guidelines of the European Society of Cardiology for Diagnosis and Treatment of PH dated 2009 provided an anatomical and pathophysiological PAH-CHD classification for more accurate characterization of a specific patient with CHD (Table 1) [4].

One should emphasize PAH-CHD heterogeneity depending on the clinical variant by the above clinical classification.

The objective of the present study was to analyze the parameters of the clinical, functional, hemodynamic profile of patients with PAH-CHD as a complex according to the clinical classification.

**MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY**

The study included in total of 81 patients following inclusion/exclusion criteria. The study involved 30 patients (22 females and 8 males) with PAH-CHD and Eisenmenger syndrome, 25 patients with PAH-CHD and prevalent left-to-right shunt (21 females and 4 males) and 26 patients (23 females and 3 males) with PAH after defect correction (residual PAH) who were hospitalized for the management to the Department of Pulmonary Hypertension and heart diseases of the Federal State Budget-funded Institution National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russia in the period from 01.01.2016 to 01.01.2019. All patients were included in the Russian registry (NCT03707561) [7].

The inclusion criteria were the age above 18 years; verified diagnosis of PAH associated with simple CHD; a signed informed consent for participation in the study.

The exclusion criteria were the age under 18 years, pulmonary artery wedge pressure (PAWP) more than 15 mm Hg according to findings of RHC; PAH of other established etiology; PH of other etiology (left heart diseases, pulmonary diseases, mixed pathology); coronary heart disease confirmed by findings of MSCT of the coronary arteries or coronary angiography; cerebrovascular events over the last 6 months; pregnancy, lactation; diseases of musculoskeletal system preventing 6MWT; severe hepatic function disorders (Child-Pugh score of more than 9, class C); severe renal function disorders (GFR of less than 15 ml/min), demand of hemodialysis.

PAH-CHD diagnosis was made by an algorithm suggested in the Russian Guidelines for Diagnosis and Treatment of PH (2016) and

**Table 1. Anatomical-pathophysiological classification of congenital systemic-to-pulmonary shunts associated with pulmonary arterial hypertension (modified in Venice, 2003)**

<p><b>1. Type</b></p> <p>1.1. Simple pre-tricuspid shunts</p> <p>1.1.1 Atrial septal defect (ASD)</p> <p>1.1.1.1 Ostium secundum</p> <p>1.1.1.2 Sinus venosus</p> <p>1.1.1.3 Ostium primum</p> <p>1.1.2 Total or partial unobstructed anomalous pulmonary venous return</p> <p>1.2. Simple post-tricuspid shunts</p> <p>1.2.1 Ventricular septal defect (VSD)</p> <p>1.2.2 Patent ductus arteriosus (PDA)</p> <p>1.3. Combined shunts</p> <p>1.4. Complex congenital heart disease</p> <p>1.4.1 Complete atrioventricular septal defect</p> <p>1.4.2 Truncus arteriosus</p> <p>1.4.3 Single ventricular physiology with unobstructed pulmonary blood flow</p> <p>1.4.4 Transposition of the great arteries with ventricular septal defect (without pulmonary stenosis) and/or patent ductus arteriosus</p> <p>1.4.5 Other</p>
<p><b>2. Dimension</b></p> <p>2.1. Hemodynamic (specify Qp/Qs)</p> <p>2.1.1 Restrictive (pressure gradient across defect)</p> <p>2.1.2 Nonrestrictive</p> <p>2.2. Anatomical</p> <p>2.2.1 Small to moderate (atrial septal defect ≤ 2.0 cm and ventricular septal defect ≤ 1.0 cm)</p> <p>2.2.2 Large (atrial septal defect &gt; 2.0 cm and ventricular septal defect &gt;1.0 cm)</p>
<p><b>3. Direction of shunt</b></p> <p>3.1 Predominantly systemic-to-pulmonary</p> <p>3.2 Predominantly pulmonary-to-systemic</p> <p>3.3 Bidirectional</p>
<p><b>4. Associated cardiac and extracardiac abnormalities</b></p>
<p><b>5. Repair status</b></p> <p>5.1 Inoperable</p> <p>5.2 Palliated [specify type of surgery, age at surgery]</p> <p>5.3 Repaired [specify type of surgery, age at surgery]</p>

European Guidelines of ESC/ERS 2015 [1,3].

Transthoracic Echo was performed using the Vivid E9 ultrasonic device of expert class (GE Healthcare, USA). The M5S-D sensor was used for recording images in 2D mode and the 4V-D sensor was used for recording images in 3D mode. The functional status was assessed using the 6-minute walk test (6MWT).

Statistical analysis of the obtained data was performed with the

**Table 2. Demographic characteristics of patients with PAH-CHD**

	Eisenmenger syndrome (n=30)	PAH-CHD with prevalent left-to-right shunt (n=25)	Residual PAH (n=26)
Age, years	35.5 [28.0; 53.0]	36 [21.0; 51.0]	35.5 [23.0; 48.0]
Gender:			
Females	22 (73%)	21 (84%)	23 (88%)
Males	8 (27%)	4 (16%)	3 (12%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.5 [19.7; 25.0]	20.7 [19.0; 23.0]	23.4 [21.1; 26.6]

help of STATISTICA 10.0 program (StatSoft, USA). The data are presented as mean and standard deviation and also median, 25% and 75% percentiles. The following statistical methods were used for assessment of the obtained results: Mann-Whitney U-test, analysis of statistical significance of sigh differences in independent and dependent samples using t-test, chi-squared test.

## RESULTS

When analyzing the demographic characteristics of patients with PAH-CHD we see that all groups were comparable by age and gender. BMI was also comparable in the three groups (Table 1).

All patients with PAH-CHD had simple heart disease: atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA) and/or partial anomalous pulmonary venous connection (PAPVC). In the patient group with Eisenmenger syndrome, 13% of patients had ASD, ASD was combined with PAPVC in one of these patients, 57% of patients with VSD and 33% of patients with PDA. Two patients had a combination of VSD and PDA. The defect size was 2.0 [1.8; 2.4] cm.

ASD was the predominant defect in the patient group with PAH-CHD with left-to-right shunt; it was observed in 17 (68%) patients; ASD was combined with PAPVC in four patients. VSD was revealed in 16% of patients; it was combined with PAPVC in one case and with PDA in 16%. The defect size was 2.1 [1.9; 2.37] cm.

Patients of residual PAH group underwent defect correction at different age. Median of the age, when a defect was closed, was 7.5 [5.0; 23.0] years. This group included 7 patients (27.0%) after closing ASD, 11 patients (42.3%) after VSD correction and 8 patients (30.7%) after the surgical treatment of PDA. It should be mentioned that closing ASD, resulting in the development of severe PAH, was performed at the mature age and median was 50.0 [22.5; 54.5] years. Median of the age of VSD and PDA correction was 5.0 [4.0; 9.5] years (Fig. 1).

Thus, VSD was confidently the most prevalent defect resulting in PAH in patients with large defects with left-to-right shunt that in patients with Eisenmenger syndrome ( $p=0.0001$ ) and residual PAH ( $p=0.008$ ). PAPVC was observed more often in patients of group 2 than in patients of group 1 ( $p=0.04$ ) and group 3 ( $p=0.01$ ). VSD was the prevailing defect resulting in Eisenmenger syndrome ( $p=0.0009$ ) and residual PAH ( $p=0.03$ ) as compared to PAH-CHD group 2.

When analyzing the age of symptom manifestation in patients with Eisenmenger syndrome we revealed that it was 17.0 [8.0; 25.0] years that proved to be confidently lower than in patients with predominant left-to-right shunt, i.e. 27.0 [15.0; 38.0] years and it was also 27.0 [23.0; 44.0] years ( $p=0.03$ ) in patients with residual PAH. The period from the manifestation of the symptoms to verification of the diagnosis of PAH in patients with Eisenmenger syndrome coincided with that in PAH-CHD group and left-to-right shunt and was approximately 3 years. The period of diagnosis verification was 9 months ( $p=0.0006$ ) in the PAH group after defect correction.

Dyspnea was the main symptom at the beginning of the disease in all three groups; it was 93.3%, 92% and 92.31%, respectively. Such complaints as chest pain (20% vs. 3.3%) ( $p=0.004$ ) and palpitation (36% vs. 13.3%) ( $p=0.04$ ) developed significantly more often in group 2 at the manifestation of PAH that in case of Eisenmenger syndrome. Besides that, palpitation was observed significantly more often in patients of group 3 (7.69%) than in patients of group 1 (13.3%) ( $p=0.01$ ). Hemoptysis and asthenia were seen significantly more often in patients with Eisenmenger syndrome than in case of residual PAH (13.3% vs. 0%,  $p=0.02$  and 36.7% vs. 11.54%,  $p=0.03$ , respectively) (Fig. 2).

When analyzing clinical symptoms in case of the long-term course of PAH-CHD it was revealed that dyspnea was the main symptom in 100% of cases in all three groups. The comparison of other symptoms did not reveal any significant difference in the three groups (Fig. 3).

The study of the mean duration of clinical symptoms in different

PAH-CHD groups revealed that dyspnea was the most long-term symptom. So, the maximum complaint of dyspnea was observed in patients with PAH-CHD with left-to-right shunt and was 15.0 [9.0; 23.9] years. This complaint disturbed patients with Eisenmenger's syndrome for a little bit shorter period: 9.13 [3.2; 17.37] years, and patients with residual PAH: 7.79 [3.0; 10.5] years. But any significant difference was not found. Besides that, the most long-term complaints included asthenia (3.5 [1.95; 12.3] years, 1.5 [1.0; 4.0] years, 2.0 [1.0; 3.0] years, respectively), palpitation (2.0 [1.0; 3.0] years, 2.0 [1.0; 4.0] years, 1.75 [1.0; 3.0] years, respectively), syncope (3.0 [3.0; 3.17] years, 1.33 [1.0; 2.33] years, 1.0 [1.0; 1.0] years, respectively). The duration of syncope was significantly longer in Eisenmenger syndrome than in the case of residual PAH ( $p=0.004$ ) (Table 3).

When analyzing the rate of concomitant diseases in patients with PAH-CHD we paid attention to the fact that CHF was observed in more than a half of patients in each group (53.3%, 52% and 53.8%, respectively). Arrhythmia such as atrial fibrillation/flutter was seen more often in group with PAH associated with large defects and left-to-right shunt (28%); above disturbances were found more often in patients with residual PAH (26.9%) than in case of Eisenmenger syndrome (10%) but they did not reach a significant difference (Fig. 4).

## Figure 4. Rate of concomitant diseases in patients with PAH-CHD

The initial assessment of the functional class found that patients were comparable by the functional class in all three groups and most patients belonged to FC 3 (WHO) (70% in the group with Eisenmenger syndrome, 60% in the group with PAH-CHD with left-to-right shunt and 64% in the group with residual PAH). Three groups were comparable by the distance in 6MWT (377.5 [330; 450] m, 350 [300; 431] m and 363 [318; 416] m, respectively).

The patient group with Eisenmenger syndrome had significantly decreased SpO<sub>2</sub> both at rest – 86.5 [82.0; 91.0]% and after exercise – 72.5 [64.0; 84.0]% as compared to patients with PAH-CHD with left-to-right shunt (94 [93.0; 96.0]% and 90 [82.0; 94.0]%) and residual PAH (97 [95.0; 98.0]% and 97 [91.0; 97.0]%) ( $p=0.0002$ ). Besides that, significant decrease of SpO<sub>2</sub> was found after exercise in patients of group 2 as compared to patients after closing defects ( $p=0.008$ ).

When assessing the structural and functional heart condition, we revealed a typical echocardiographic picture in all patients with PAH-CHD: right ventricular (RV) hypertrophy and dilation with signs of its volume and pressure overload, decreased left ventricular (LV) volume, pulmonary trunk and its branches dilation.

The comparative analysis found significantly higher values of eccentricity index and right ventricular diameter (RV) in patients with PAH-CHD and left-to-right shunt as compared to patient group with Eisenmenger syndrome (1.8 [1.5; 2.0] and 1.35 [1.2; 1.6], respectively,  $p=0.02$  and 4.05 [3.7; 4.6] cm and 3.6 [3.05; 3.85] cm, respectively,  $p=0.02$ ). But significantly larger right ventricular anterior wall thickness (RV AWT) was observed in patients with Eisenmenger syndrome (1.1 [0.8; 1.2] cm) as compared to group 2 (0.9 [0.8; 1.0] cm),  $p=0.03$ , and group 3 (0.8 [0.7; 1.1] cm),  $p=0.01$ . Besides that, significantly higher mean pulmonary artery pressure values were recorded in patients with Eisenmenger syndrome (73 [65; 75] mm Hg) as compared to patients with PAH-CHD with left-to-right shunt (56 [45; 66] mm Hg),  $p=0.03$  and residual PAH (55 [48; 67] mm Hg),  $p=0.04$ . The significantly greater right ventricular area was observed in patients with residual PAH as compared to patients with Eisenmenger syndrome (21.7 [18.0; 30.0] and 19.0 [17.5; 22.0] cm<sup>2</sup>,  $p=0.005$ ). A significant difference between TAPSE was also seen in patients of groups 2 and 3 (1.7 [1.45; 2.05] and 1.35 [1.15; 1.65],  $p=0.03$ ). Patients with PAH after defect correction had greater inferior vane cava (IVC) dilation as compared to other groups ( $p=0.03$ ) (Table 4).

Chest X-ray in all patients showed signs of pulmonary hypertension including increased Moore and Lupi coefficients, dilated descending

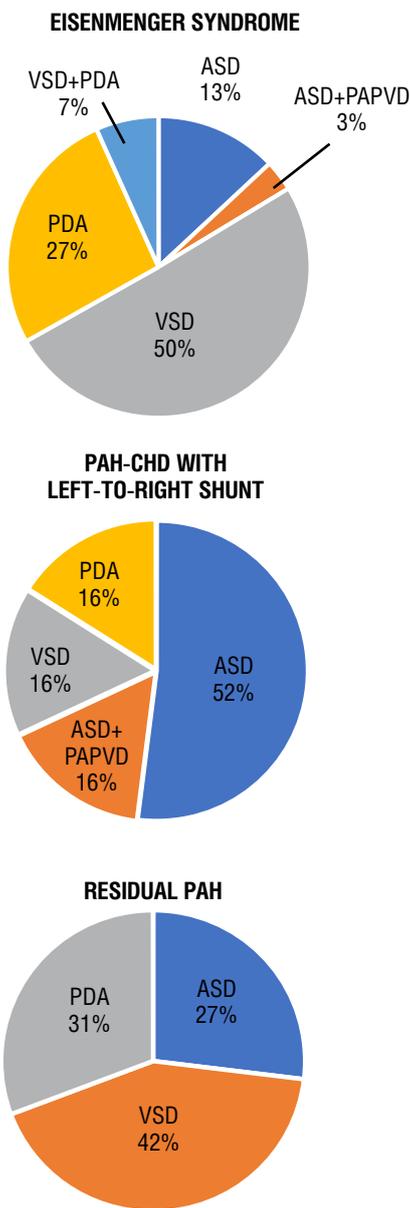


Figure 1. Percentage of simple CHD in different forms of PAH

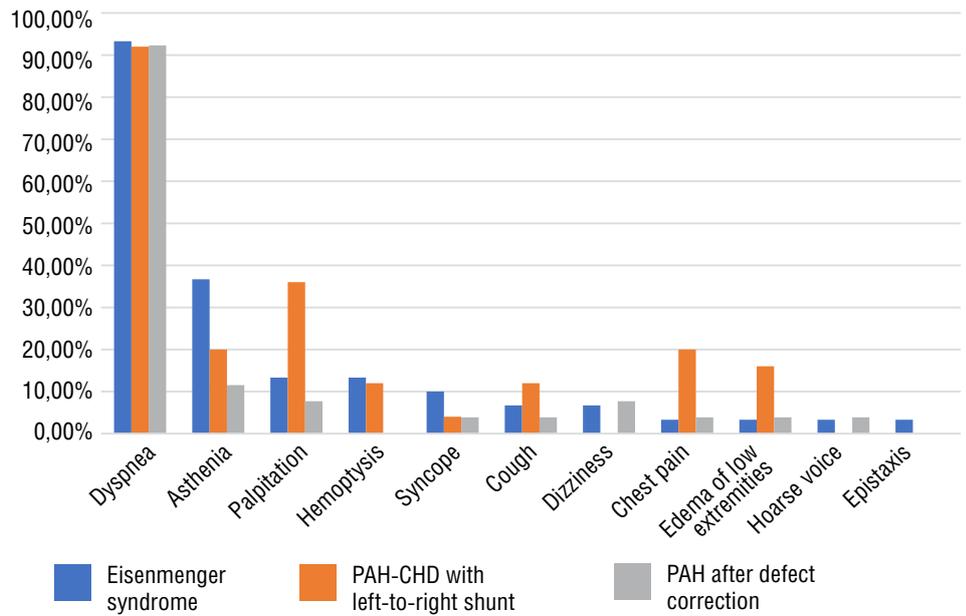


Figure 2. Main symptoms at the beginning of the disease in patients with PAH-CHD

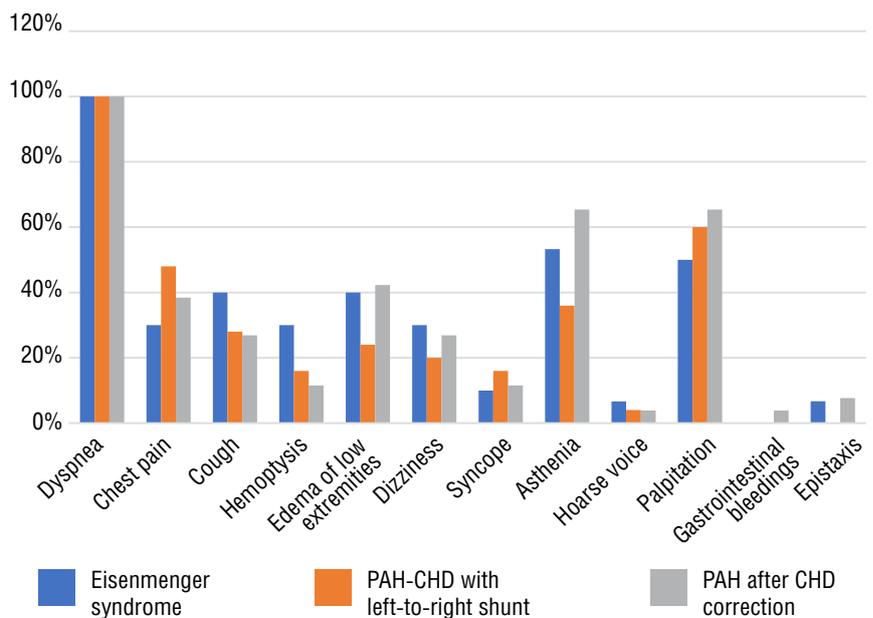
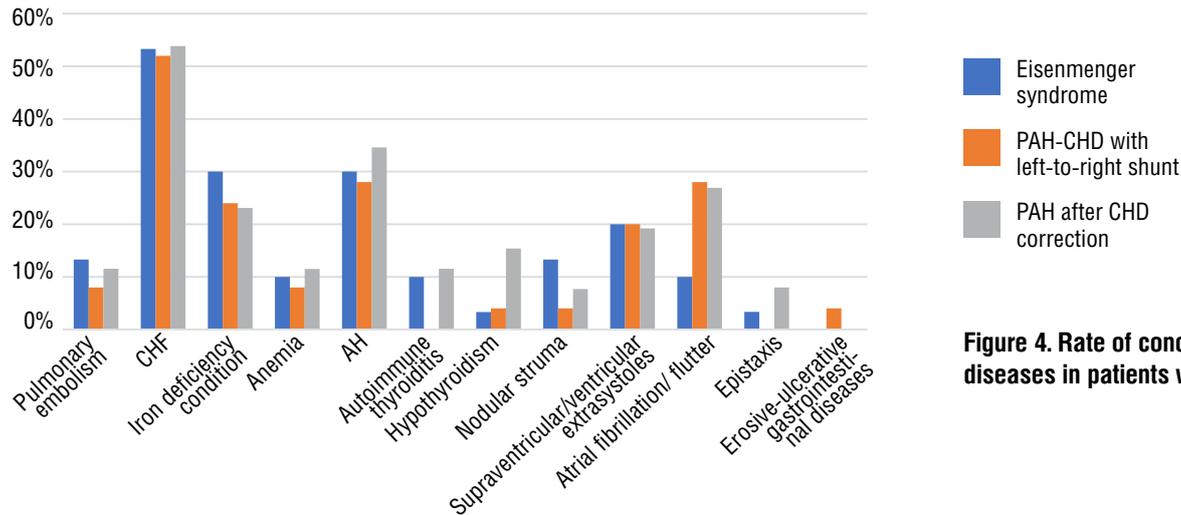


Figure 3. Clinical symptoms in case of long-term course of PAH-CHD

Table 3. Duration of clinical symptoms in patients with PAH-CHD

Clinical symptoms	Eisenmenger's syndrome	PAH-CHD with left-to-right shunt	PAH after CHD correction
Dyspnea, years	9.13 [3.2; 17.37]	15.0 [9.0; 23.9]	7.79 [3.0; 10.5]
Chest pain, years	0.56 [0.1; 1.0]	0.5 [0.5; 1.0]	0.04 [0.04; 0.04]
Cough, years	0.5 [0.5; 0.5]	0.1 [0.1; 0.1]	0.05 [0.05; 0.1]
Hemoptysis, years	0.5 [0.4; 0.6]	0.5 [0.5; 0.5]	0.5 [0.5; 0.5]
Edema of low extremities, years	1.7 [1.0; 2.0]	0.5 [0.5; 0.5]	0.25 [0.25; 0.33]
Dizziness, years	1.0 [1.0; 3.0]	1.17 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]
Syncope, years	3.0 [3.0; 3.17]	1.33 [1.0; 2.33]	1.0 [1.0; 1.0]
Asthenia, years	3.5 [1.95; 12.3]	1.5 [1.0; 4.0]	2.0 [1.0; 3.0]
Palpitation, years	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 4.0]	1.75 [1.0; 3.0]



**Figure 4. Rate of concomitant diseases in patients with PAH-CHD**

branch of the right pulmonary artery. These measurements were statistically insignificant when compared between groups. The significant increase of cardiothoracic index was found in patients with residual pulmonary hypertension as compared to patients with Eisenmenger syndrome (55 [53; 59.5]% vs. 50.5 [48; 55]%,  $p=0.007$ ).

According to RHC findings, all patients included in the study had criteria of precapillary PH (mPAP  $\geq 25$  mm Hg, PAWP  $< 15$  mm Hg). The investigation of the central hemodynamic parameters in patients with Eisenmenger syndrome revealed significantly higher sPAP (117.5 [102.0; 131.0] mm Hg vs. 91.0 [73.0; 98.0] mm Hg,  $p=0.0006$ ), mPAP (81.0 [72.0; 92.0] mm Hg vs. 52.0 [41.0; 75.0] mm Hg,  $p=0.001$ ), dPAP (57.0 [42.0; 64.0] mm Hg vs. 36.0 [24.0; 57.0] mm Hg,  $p=0.05$ ) and also lower arterial blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) (90.0 [85.0; 93.0]% vs. 94.5 [92.5; 96.0] and 96.0 [92.0; 98.0]) as compared to patients of groups 2 and 3 ( $p=0.002$ ) in contrast to patients with PAH-CHD with left-to-right shunt. We also observed significantly higher pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with Eisenmenger syndrome (2329.0 [1333.0; 2778.0] dyn\*s\*cm<sup>-5</sup> vs. 954.5 [591.0; 1439.0] dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>) as compared to group 2,  $p=0.02$  (Table 5).

The results obtained by correlation analysis of 6MWT distance

(6MDWT) and parameters of the instrumental investigation revealed a negative correlation between 6MDWT and right root width ( $r=-0.56$ ,  $p=0.03$ ) and also 6MDWT and RV diameter ( $r=-0.44$ ,  $p=0.04$ ) in the group with PAH-CHD with left-to-right shunt. It was also found that the larger the right atrium area ( $r=0.51$ ), Moore index ( $r=0.84$ ), Lupi index ( $r=0.53$ ), right root width ( $r=0.64$ ) were, the worse FC (WHO) ( $p<0.05$ ) was.

The residual PAH group had a negative correlation between 6MDWT and RA area ( $r=-0.52$ ,  $p=0.008$ ), positive correlation between FC ( $r=0.43$ ,  $p=<0.05$ ) and RA area and also negative correlation between 6MDWT and presence of effusion in the pericardial cavity ( $r=-0.48$ ,  $p=0.04$ ).

#### DISCUSSION

S. Ramjug et al. used in their study used both classification types in 240 patients with PAH-CHD and showed that anatomical-pathophysiological subdivision characterized with post-tricuspid defects as ones having better survival rate as compared to patients with pre-tricuspid or complex defects ( $p<0.05$ ). The comparison of the survival rate of these patients according to the clinical classification

**Table 4. Echocardiographic parameters in patients with PAH-CHD**

Parameters	Eisenmenger syndrome (n=30)	PAH-CHD with left-to-right shunt (n= 25)	Residual PAH (n=26)	P
S RA, cm <sup>2</sup>	19.0 [17.5; 22.0]* 888	20.0 [16.0; 29.0]	21.7 [18.0; 30.0]*	0.005*
RV diameter, cm	3.6 [3.05; 3.85]*	4.05 [3.7; 4.6]*	3.7 [3.3; 4.4]	0.02*
RV AWT, cm	1.1 [0.8; 1.2]*	0.9 [0.8; 1.0]*	0.8 [0.7; 1.1]*	0.03* 0.01*
TAPSE, cm	1.6 [1.35; 1.95]	1.7 [1.45; 2.05]*	1.35 [1.15; 1.65]*	0.03*
Ao, cm	3.1 [2.9; 3.4]	3.0 [2.8; 3.3]*	3.3 [2.9; 3.4]*	0.02*
LA, cm	3.5 [3.2; 3.9]	3.6 [2.9; 4.2]	3.5 [3.2; 4.0]	0.8
LV EDD, cm	4.1 [3.8; 4.5]	4.0 [3.7; 4.5]	4.5 [3.8; 5.0]	0.1
PA trunk, cm	3.6 [3.4; 4.0]	4.0 [3.4; 4.4]	3.3 [3.0; 4.2]	0.1
PASP, mmHg	100 [85.0; 115.0]	95.5 [78.5; 112.5]	90.5 [72.0; 109.0]	0.4
mPAP, mmHg	73.0 [65.0; 75.0]*	56.0 [45.0; 66.0]*	55.0 [48.0; 67.0]*	0.03* 0.04*
PADP, mm Hg	49.5 [43.5; 55.0]	48.5 [38.0; 62.0]	44.0 [27.0; 51.5]	0.3
IVC, cm	1.95 [1.8; 2.2]*	1.8 [1.7; 2.0]*	2.0 [1.8; 2.5]*	0.03*

Note: \* - statistically significantly differing parameter values. Data is presented as median, 25th and 75th distribution quartiles. Ao – aorta; LA – left atrium; LV EDD – left ventricular end-diastolic dimension; RV diameter – right diameter; RPA – right pulmonary artery; LPA – left pulmonary artery; PASP – pulmonary artery systolic pressure; mPAP – mean pulmonary artery pressure; PADP – pulmonary artery diastolic pressure; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion), IVC – inferior vena cava

**Table 5. Parameters of right heart catheterization in patients with PAH-CHD**

Parameters	Eisenmenger syndrome (n=30)	PAH-CHD with left-to-right shunt (n= 25)	Residual PAH (n=26)	P
sPAP, mm Hg	117,5 [102,0;131,0]*	91,0 [73,0;98,0]*	82,0 [79,0;101,0]	0,0006*
mPAP, mm Hg	81,0 [72,0;92,0]*	52,0 [41,0;75,0]*	62,0 [57,0;66,0]	0,001*
dPAP, mm Hg	57,0 [42,0;64,0]*	36,0 [24,0;57,0]*	46,0 [42,0;53,0]	0,005*
mRAP, mm Hg	5,5 [3,0;9,5]	11,0 [7,0;15,0]	6,5 [2,0;9,0]	0,08
PAWP, mm Hg	8,0 [6,5;10,0]	10,0 [5,5;12,0]	5,5 [5,0;6,0]	0,4
CO, l/min	3,4 [2,45;4,2]	4,0 [2,9;6,4]	3,4 [3,2;3,7]	0,3
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2,0 [1,6;2,7]	2,1 [1,9;2,9]	1,9 [1,8;2,0]	0,4
PVR, dyn•sec•cm-5	2329,0 [1333,0;2778,0]*	954,5 [591,0;1439,0]*	1339,0 [882,0;1475,0]	0,02*
SvO <sub>2</sub> , %	65,5 [57,5;73,6]	69,5 [68,5;73,5]	61,5 [51,0;64,0]	0,05
SaO <sub>2</sub> , %	90,0 [85,0;93,0]*	94,5 [92,5;96,0]*	96,0 [92,0;98,0]*	0,002*

Note: \* – statistically significantly differing parameter values. sPAP – systolic pulmonary artery pressure; mPAP – mean pulmonary artery pressure; dPAP – diastolic pulmonary artery pressure, mRAP – mean right atrium pressure; PAWP – pulmonary artery wedge pressure; CO – cardiac output; CI – cardiac index; PVR – pulmonary vascular resistance; SvO<sub>2</sub> – mixed venous blood saturation; SaO<sub>2</sub> – blood oxygen saturation.

did not reveal any significant differences although the survival rate was higher in all four groups than that in patients with IPAH [5].

A. Manes et al. compared patients according to the clinical classification PAH-CHD and concluded that patients with small defects and patients with PAH after defect correction had the worst prognosis [6].

The objective of our study was to perform the complex analysis of the clinical, functional and hemodynamic profile of patients with PAH-CHD: Eisenmenger syndrome, PAH-CHD due to prevalent left-to-right shunt, residual PAH to reveal the features of clinical symptoms and hemodynamic parameters in these patient groups. So, it was shown that making a diagnosis of PAH-CHD (groups 1 and 2) required on average 3 years what was evidence of the necessity to diagnose pulmonary arterial hypertension earlier.

The period of diagnosis verification was 9 months in the PAH group after defect correction. But one should pay attention to the age of defect correction which resulted in severe PAH in this patient category. So, a median of the age of ASD correction was 50.0 [22.5; 54.5] years and that of the age of VSD and PDA correction was 5.0 [4.0; 9.5] years. These findings show that it is necessary to diagnose and correct CHD earlier to achieve the success of the procedure. According to R. Kozlik-Feldmann et al., simple post-tricuspid shunts such as VSD and PDA should be corrected within the first two years of life to avoid pulmonary vascular system remodelling. And the full hemodynamic assessment and also estimation of oxygen transport and utilization are required for adults with pre-tricuspid left-to-right shunts (ASD, PAPVD) before considering a surgery [7].

Our study revealed that dyspnea was the leading symptom in all patients with PAH-CHD (93.3%, 92% and 92.31%). Besides that, the fact called attention that CHF was present in more than a half of patients in each group (53.3%, 52% and 53.8%, respectively) what is similar to the data obtained by C. Vijarnsorn et al. where dyspnea in combination with CHF was revealed in 62% of patients with PAH-CHD [8]. Hemoptysis and syncope were characteristic symptoms of patients with Eisenmenger syndrome what was comparable with the data obtained by C.S. Broberg et al. The authors pay attention to the fact that the clinical picture in patients with Eisenmenger syndrome can include hemoptysis, syncope and manifestations of right ventricular heart failure in addition to central cyanosis, dyspnea and fatigue [9].

It is known that adults with PAH-CHD have lower exercise tolerance. So, according to our findings, most patients with PAH-CHD (70%,

60% and 64%, respectively) belonged to FC 3 (WHO) what was in agreement with the data obtained by A. Manes et al., where FC 3 (WHO) included 68%, 50% and 59% in the same groups [6].

Three groups were comparable by 6MWT in our study (377.5 [330; 450] m, 350 [300; 431] m and 363 [318; 416] m, respectively) what was higher than values revealed by E. Kehmeier et al. (280±178 m) and was most likely associated with the effective PAH-specific therapy in our patients [10]. These values are a little bit lower than parameter values obtained by A. Manes et al. (367±108 m, 420±128 m and 415±136 m, respectively) [6].

Our findings of RHC showed significantly higher sPAP, mPAP, dPAP, PVR values and lower arterial blood oxygen saturation levels in PAH-CHD group with Eisenmenger syndrome what was in agreement with the results obtained by C. Vijarnsorn et al. who revealed higher mPAP and PVR as compared to other groups of the clinical classification of PAH-CHD [8], results of A. Manes et al. [6] and REVEAL register [11]. The high mPAP and PVR values with simultaneous almost normal mRAP may be evidence supporting the hypothesis on better right ventricle contractility in this patient group.

PVR was lower in the group with PAH-CHD with left-to-right shunt as compared to other groups what also does not contradict the results obtained by A. Manes et al. [6] and maybe evidence of the milder course of pulmonary vascular diseases in this group.

## CONCLUSIONS

Patients with PAH-CHD are a heterogeneous population, the division of which is presented in the clinical classification, and therefore have a different course of the disease. Analyzing the data of patients with PAH-CHD, we found various clinical, functional, physical and hemodynamic features of these patients. With comparable 6MWT and FC (WHO), patients with Eisenmenger syndrome have the highest values of PAP and PVR, as well as lower values of arterial blood oxygen saturation compared to other subgroups of PAH-CHD. In the group of patients with PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary PVR was significantly less compared to other groups of PAH-CHD. In patients with PAH after defect closure, the correlation between 6MWT and FC (WHO) and the area of the right atrium was detected. The obtained data can be useful in the choice of management of these patients.

## REFERENCES

References published on page 114

Accepted for publication: 22.10.2019

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЖЕСТКОСТЬ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПО ДАННЫМ ЭХО-ТРЕКИНГА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва

### РЕЗЮМЕ

**Целью** исследования явилось изучение влияния комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы (РМЖ) на показатели артериальной жесткости и пульсовой волны на основе анализа данных ультразвукового исследования общей сонной артерии (ОСА) с применением технологии эхо-трекинг.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 женщин больных тройным негативным РМЖ в возрасте от 27 до 75 лет ( $47,5 \pm 12,0$  лет) исходно и после проведенной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубицин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин). Показатели артериальной жесткости ( $\beta$ -индекс жесткости, Ер-модуль упругости, PWV-скорость пульсовой волны, AC-растяжимость) и пульсовой волны (AI – индекс аугментации) изучены в дистальном отделе ОСА на расстоянии 2 см. от бифуркации на ультразвуковом аппарате Aloka ProSound  $\alpha 7$  с применением технологии эхо-трекинг.

**Результаты.** После проведения комбинированной химиотерапии показатели  $\beta$ , Ер и PWV значимо не изменились ( $9,3 \pm 4,3$  против  $8,9 \pm 4,5$ ,  $p=0,63$ ;  $128,73 \pm 65,9$  против  $119,0 \pm 69,5$  кПа,  $p=0,29$ ;  $6,7 \pm 1,5$

против  $6,3 \pm 1,5$  м/с,  $p=0,24$  соответственно). Выявлено статистически значимое снижение AI с  $14,5 \pm 11,3$  до  $11,1 \pm 10,6\%$  ( $p=0,009$ ), а также повышение AC с  $0,72 \pm 0,25$  до  $0,87 \pm 0,3$  мм<sup>2</sup>/кПа ( $p=0,004$ ) на фоне снижения уровня систолического АД (САД) с  $129,5 \pm 14,0$  до  $118,5 \pm 14,5$  мм рт.ст. ( $p=0,0001$ ) и увеличения ЧСС с  $67,9 \pm 10,7$  до  $76,6 \pm 12,1$  уд./мин. ( $p=0,0004$ ), а также снижения уровня гемоглобина с  $129,6 \pm 20,4$  до  $102,2 \pm 16,3$  г/л ( $p=0,00001$ ) и эритроцитов с  $4,7 \pm 0,4$  до  $3,3 \pm 0,6$   $10^{12}/л$ . ( $p=0,00001$ ).

### Заключение:

У женщин больных раком молочной железы в раннем периоде после проведенной комбинированной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубицин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин) не выявлено признаков повышения жесткости общей сонной артерии. Псевдоположительные изменения в виде повышения растяжимости сосудистой стенки и снижения индекса аугментации объяснимы общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также анемией на фоне химиотерапии.

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, пульсовая волна, эхо-трекинг, химиотерапия, рак молочной железы

### Сведения об авторах:

<b>Рогоза Анатолий Николаевич</b>	профессор, д.б.н., главный научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Тел. 84954146358, e-mail: anrogoza@gmail.com ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-0543-3089">orcid.org/0000-0002-0543-3089</a>
<b>Авалян Ани Ашотовна</b>	аспирант Отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: ani_avalian@mail.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0442-4495">orcid.org/0000-0003-0442-4495</a>
<b>Ощепкова Елена Владимировна</b>	профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Тел. 84954146663, e-mail: arthyplab@list.ru ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-3253-0669">orcid.org/0000-0002-3253-0669</a>
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Заирова Алсу Рафхатовна</b>	к.м.н., научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, автор ответственный за контакты с редакцией. e-mail: zairova.alsu@rambler.ru. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская 15-а, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Отдел новых методов диагностики ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0001-8800-1160">orcid.org/0000-0001-8800-1160</a>

✉ ZAIROVA.ALSU@RAMBLER.RU

**Для цитирования:** Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. Влияние комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы на жесткость общей сонной артерии и показатели пульсовой волны по данным эхо-трекинга. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 122-127 [Trans. into Eng. ed.: Zairova A.R., Rogoza A.N., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V. The effect of combined chemotherapy in women with breast cancer on the stiffness of the common carotid artery and pulse wave parameters studied by echo tracking. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 128-132]

Сердечно-сосудистые осложнения лекарственной и лучевой терапии, проводимой онкологическим больным, привели к формированию междисциплинарного подхода и созданию нового направления в медицине- кардиоонкологии [1]. В настоящее время систематизированы и проанализированы многочисленные аспекты данной проблемы, выработаны соответствующие рекомендации [1-3]. Тем не менее остаются еще многие нерешенные вопросы на пути оптимизации эффективности и безопасности лечения онкологических больных [4-6].

Большое число исследовательских работ посвящено вопросам кардиотоксичности используемых лекарственных препаратов, поискам и нахождению ранних маркеров поражения сердца с развитием сердечной недостаточности [7-9]. Отсутствие в настоящее время каких-либо общепринятых аналогичных маркеров вазотоксичности, выявляемых инструментальными методами, делает необходимым их поиск [10-13].

Патофизиологическими основами таких осложнений лекарственной терапии онкологических заболеваний как ИБС, связанные с ишемией миокарда нарушения ритма сердца, инсульт и поражения периферических артерий признаются такие механизмы вазотоксичности как повреждение эндотелия, вазоспазм, протромбогенный статус и артериальный тромбоз, ускоренное развитие как атеросклероза, так и артериосклероза [1-5,10-13].

Инструментальное изучение ремоделирования сосудов предполагает необходимость оценки показателей артериальной жесткости и пульсовой волны [14]. В настоящее время в некоторых работах показано повышение жесткости аорты и магистральных артерий, а также показателей отраженной волны в результате проводимой химиотерапии [12,15-19]. Локальная жесткость ОСА рассматривается некоторыми авторами как биомаркер сосудистого повреждения при лучевой терапии [20]. Однако, работы по оценке локальной жесткости ОСА на фоне химиотерапии единичны [21].

**Целью** явилось изучение влияния комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы (РМЖ) на показатели локальной артериальной жесткости и пульсовой волны на основе анализа данных ультразвукового исследования общей сонной артерии (ОСА) с применением технологии эхо-трекинг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 женщин в возрасте от 27 до 75 лет (47,5±12,0 лет) с гистологически подтвержденным тройным негативным фенотипом РМЖ (отрицательные рецепторы эстрогенов, прогестерона, HER2), которым была проведена комбинированная химиотерапия с включением антрациклинов (доксорубицин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин). Длительность химиотерапии (всего 8 курсов) в зависимости от стадии заболевания (первично операбельный (Т1-3N0-1M0) – 22 жен. – 1-я подгруппа) и первично неоперабельный РМЖ (Т4NлюбоеM0 и Т3N2-3M0) – 18 жен. – 2-я подгруппа) составила 8 (курсы химиотерапии 1 раз в неделю) или 16 (курсы химиотерапии 1 раз в 2 недели) недель, соответственно [22]. Таким образом, кумулятивная доза доксорубицина, паклитаксела и цисплатина за весь период лечения составила 200, 800 и 240 мг/м<sup>2</sup> в 1-й подгруппе больных и 320, 1200 и 400 мг/м<sup>2</sup> во 2-й подгруппе.

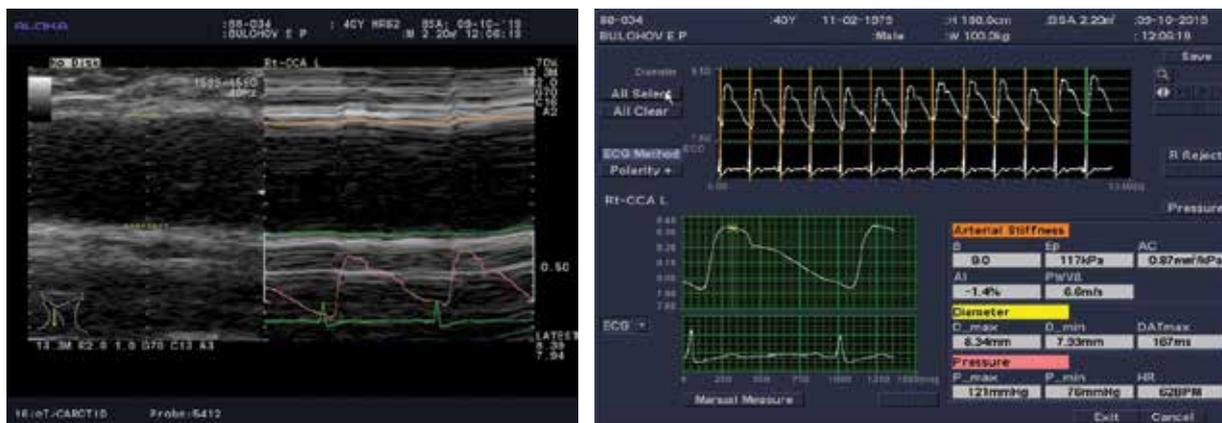
Показатели артериальной жесткости и пульсовой волны изучались на ультразвуковом аппарате Aloka ProSound α7 с применением технологии эхо-трекинг исходно и сразу же после проведенной химиотерапии, то есть через 2-4 месяца. Оценивались и анализировались следующие параметры:

$\beta$  – индекс жесткости:  $\beta = \ln(Ps / Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$ ;  $E_p$  – модуль упругости Петерсона:  $E_p = (Ps - Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$  (кПа), AC – растяжимость (податливость):  $AC = (Ds - Dd) / [4(Ps - Pd)]$  (мм<sup>2</sup>/кПа), PWV  $\beta$  – скорость пульсовой волны (локальная) (м/с), AI – индекс аугментации:  $AI = DP / PP$  (%), где Ps – уровень САД, Pd – уровень ДАД, Ds – диаметр артерии в систолу, Dd – диаметр артерии в диастолу, DP – прирост давления вследствие отраженной волны, PP – пульсовое давление.

По протоколу исследования после регистрации уровня АД проводились последовательно по 3 измерения в дистальном отделе правой и левой ОСА на расстоянии 1,5-2 см. от бифуркации при синхронизации с ЭКГ. Ворота отсечения движения стенок устанавливали на границе между интима-медией и адевантицией передней и задней стенок. Рассчитывались средние показатели 10-12 кардиоциклов в каждом измерении. В дальнейшем были рассчитаны средние значения всех изучаемых показателей для обеих ОСА (рис. 1).

**Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)**

Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
Возраст лет	47,5±12,0	46,6±11,1	48,6±13,6	нд
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	26,2±5,2	26,0±5,7	26,6±4,7	нд
САД мм рт.ст.	129,5±14,0	126,0±12,8	134,0±15,3	нд
ДАД мм рт.ст.	79,6±7,2	78,2±5,8	81,3±8,4	нд
ЧСС уд/мин.	68,0±10,7	65,4±7,8	70,1±13,0	нд
ОХС ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,0	5,4±1,2	нд
ТГ ммоль/л	1,2±0,6	1,1±0,6	1,3±0,7	нд
ЛПВП ммоль/л	1,5±0,4	1,6±0,3	1,5±0,4	нд
ЛПНП ммоль/л	3,4±1,0	3,5±1,0	3,3±0,9	нд
Глюкоза ммоль/л	5,4±0,5	5,4±0,4	5,3±0,6	нд
Креатинин ммоль/л	73,2±10,5	71,3±11,2	75,7±9,3	нд
Гемоглобин г/л	129,6±20,4	126,3±23,6	133,0±15,6	нд
Эритроциты 10 <sup>12</sup> /л	4,7±0,4	4,7±0,3	4,7±0,4	нд



**Рисунок 1.** Изображение движения стенки ОСА и рассчитанные параметры локальной артериальной жесткости и пульсовой волны на экране в режиме эхо-трекинг ультразвукового аппарата Aloka ProSound a7

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica, версия 10.0. Данные для отдельных групп представлены в виде  $M \pm STD$  (таблицы) и  $M \pm SE$  (графики). Анализ динамических изменений и межгрупповых отличий осуществляли при помощи непараметрических критериев Уилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проведен с применением коэффициента Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин, больных РМЖ, представлена в Таблице 1.

Женщины в изучаемых подгруппах не отличались по перечисленным параметрам. При анализе имеющихся основных факторов риска ССЗ в целом по общей группе обследованных отмечалось повышение ОХС и ХС- ЛПНП у 23 женщин (58%), избыточный вес у 11 (28%) и ожирение у 7 (18%), гипергликемия у 2 (5%)

Повышение уровня АД выявлено у 12 (30%) человек. При этом у больных с АГ до начала химиотерапии была скорректирована (10 жен.) или впервые назначена (2 жен.) антигипертензивная терапия.

Изученные показатели артериальной жесткости ОСА и пульсовой волны представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных выявлено повышение возрастных норм изучаемых показателей  $\beta$  и  $E_p$  всего у 14 больных (35%), из них у 9 (23%) наблюдалось повышение независимого от уровня АД индекса жесткости  $\beta$  [23]. Изученные показатели статистически значимо не различались в подгруппах.

Подтверждены общеизвестные взаимосвязи изученных показателей с другими клинико-лабораторными данными [14,24] (табл. 3).

Наиболее тесные взаимосвязи показателей локальной жесткости выявлены с возрастом, уровнем САД и ХС-ЛПНП.

После проведенных курсов химиотерапии во время повторного обследования женщин больных РМЖ обращало на себя внимание в первую очередь снижение уровня САД, которое наблюдалось как у женщин с исходной АГ, принимавших антигипертензивную терапию с  $146,5 \pm 9,9$  до  $130,0 \pm 14,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), так и у нормотоников без антигипертензивного лечения с  $122,2 \pm 7,6$  до  $115,4 \pm 8,3$  мм рт.ст. ( $p = 0,002$ ) (рис. 2).

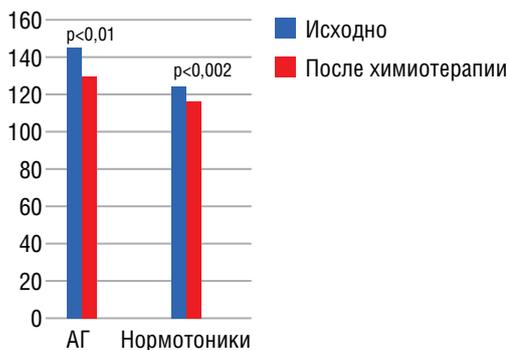
При этом статистически значимое снижение САД наблюдалось как в общей группе, так и в обеих изучаемых подгруппах с разным режимом химиотерапии (рис. 3). Уровень ДАД на фоне химиотерапии не менялся.

**Таблица 2.** Показатели артериальной жесткости ОСА и пульсовой волны у женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)

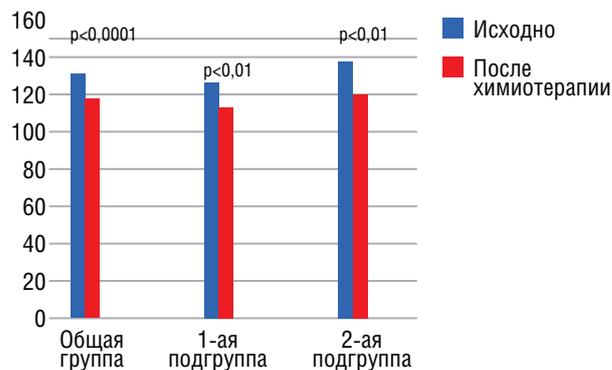
Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
$\beta$	$9,3 \pm 4,3$	$9,3 \pm 4,5$	$9,2 \pm 4,1$	нд
$E_p$ кПа	$128,73 \pm 65,9$	$127,3 \pm 68,9$	$130,5 \pm 64,1$	нд
АС $\text{мм}^2 / \text{кПа}$	$0,72 \pm 0,25$	$0,75 \pm 0,27$	$0,70 \pm 0,20$	нд
PWV м/с	$6,7 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,4$	нд
AI %	$14,5 \pm 11,3$	$13,6 \pm 10,3$	$16,1 \pm 12,6$	нд

**Таблица 3.** Взаимосвязи показателей локальной жесткости ОСА и пульсовой волны с клинико-лабораторными данными у женщин больных РМЖ (исходно, до лечения)

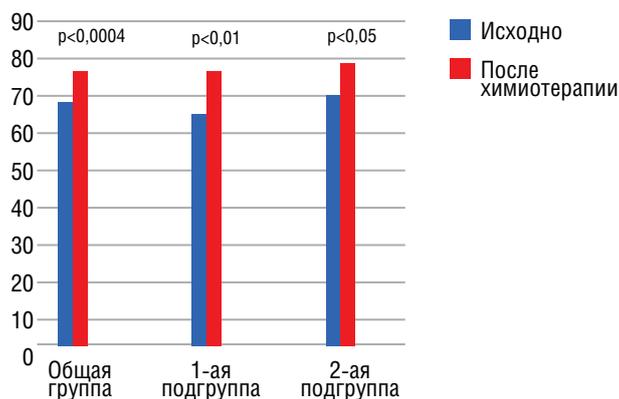
Параметры	$\beta$	$E_p$ кПа	АС $\text{мм}^2 / \text{кПа}$	PWV м/с	AI%
Возраст	$r = 0,8$ $p < 0,001$	$r = 0,8$ $p < 0,001$	$r = -0,67$ $p < 0,001$	$r = 0,8$ $p < 0,001$	$r = 0,45$ $p = 0,03$
ИМТ	$r = 0,55$ $p = 0,003$	$r = 0,56$ $p = 0,002$	$r = -0,37$ $p = 0,02$	$r = 0,59$ $p = 0,001$	$r = 0,4$ $p = 0,01$
САД	$r = 0,63$ $p < 0,001$	$r = 0,73$ $p < 0,001$	$r = -0,8$ $p < 0,001$	$r = 0,7$ $p < 0,001$	$r = 0,46$ $p = 0,02$
ОХС	$r = 0,46$ $p = 0,004$	$r = 0,50$ $p = 0,002$	$r = -0,53$ $p = 0,006$	$r = 0,56$ $p = 0,002$	$r = 0,58$ $p = 0,001$
ХС-ЛПНП	$r = 0,57$ $p = 0,003$	$r = 0,60$ $p = 0,001$	$r = -0,61$ $p = 0,001$	$r = 0,65$ $p < 0,001$	$r = 0,62$ $p = 0,001$
ТГ	$r = 0,54$ $p = 0,005$	$r = 0,56$ $p = 0,004$	$r = -0,55$ $p = 0,004$	$r = 0,57$ $p = 0,002$	нд
ХС-ЛПВП	$r = -0,3$ $p = 0,06$	$r = -0,3$ $p = 0,07$	$r = 0,4$ $p = 0,02$	$r = -0,3$ $p = 0,05$	нд



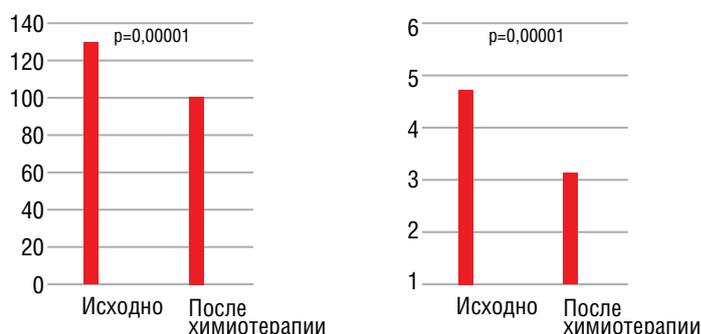
**Рисунок 2.** Уровень САД мм рт.ст. исходно и после проведенной химиотерапии у женщин с РМЖ с АГ (n=12) и с нормотонией (n=28). (АД клиническое, измеренное во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) (M±SE).



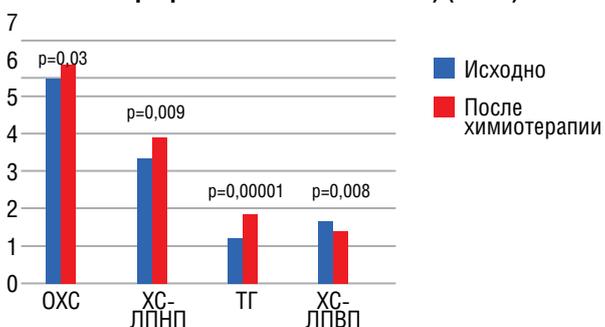
**Рисунок 3.** Динамика уровня САД мм рт.ст. у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии (АД клиническое, измеренное во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) (M±SE)



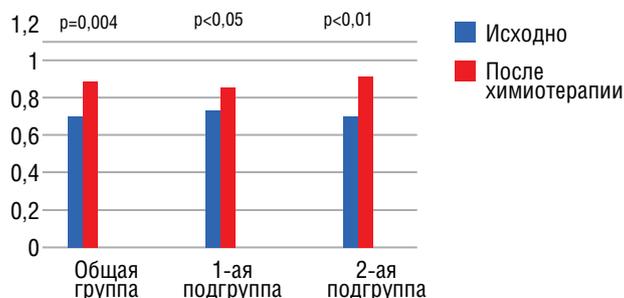
**Рисунок 4.** Динамика ЧСС уд/мин. у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии (ЧСС, регистрируемое во время проведения исследования параметров локальной артериальной жесткости OCA) (M±SE)



**Рисунок 5.** Уровень гемоглобина (г/л) (А) и эритроцитов (10<sup>12</sup>/л) (Б) в крови у женщин больных РМЖ исходно и после химиотерапии (в общей группе). (M±SE)



**Рисунок 6.** Показатели липидного обмена в крови (ммоль/л) у женщин больных РМЖ исходно и после химиотерапии (в общей группе). (M±SE)



**Рисунок 6.** Показатели липидного обмена в крови (ммоль/л) у женщин больных РМЖ исходно и после химиотерапии (в общей группе). (M±SE)

Также в целом как в общей группе, так и в обеих изучаемых подгруппах с разным режимом химиотерапии во время обследования регистрировалось увеличение ЧСС в сравнении с исходными значениями (рис. 4).

Также значимые изменения после проведенной химиотерапии наблюдались и в лабораторных показателях. Так, значительно снизился уровень гемоглобина и эритроцитов (рис. 5).

А в показателях липидного обмена, наоборот, значимо повысился как ОХС, так и ХС-ЛПНП с ТГ (рис. 6).

Каких-либо значимых отличий в динамике лабораторных показателей в изучаемых двух подгруппах с разным режимом химиотерапии не наблюдалось.

Изучаемые показатели локальной артериальной жесткости OCA и пульсовой волны после проведенной химиотерапии представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Показатели артериальной жесткости OCA и пульсовой волны у женщин больных РМЖ (после химиотерапии) (M±STD)

Параметры	Общая группа n= 40	1-ая подгруппа n= 22	2-ая подгруппа n= 18	P (1-2 подгруппы)
β	8,9±4,5	9,5±5,0	8,2±3,7	нд
Er кПа	119,0±69,5	125,5±76,7	111,0±60,9	нд
АС мм <sup>2</sup> / кПа	0,87±0,3	0,86±0,4	0,89±0,4	нд
PWV м/с	6,3±1,5	6,3±1,5	6,3±1,5	нд
AI%	11,1±10	9,8±9,2	12,4±11,0	нд

После проведенной химиотерапии наблюдалась тенденция к снижению показателей локальной жесткости ( $\beta$ ,  $E_p$  и  $PWV$ ) ( $9,3 \pm 4,3$  против  $8,9 \pm 4,5$ ,  $p=0,63$ ;  $128,73 \pm 65,9$  против  $119,0 \pm 69,5$  кПа,  $p=0,29$ ;  $6,7 \pm 1,5$  против  $6,3 \pm 1,5$  м/с  $p=0,24$ , соответственно), однако статистически значимую динамику продемонстрировали только АС (растяжимость) (рис. 7) и AI (индекс аугментации).

На примере общей группы значимое повышение растяжимости ОСА с  $0,72 \pm 0,25$  до  $0,87 \pm 0,3$  мм<sup>2</sup>/кПа ( $p=0,004$ ) можно расценить как псевдоположительное, исходя из указанной выше формулы расчета показателя АС, так как оно происходит на фоне снижения уровня САД с  $129,5 \pm 14,0$  до  $118,5 \pm 14,5$  мм рт. ст. ( $p=0,0001$ ).

Индекс аугментации (AI) у женщин больных РМЖ после проведенной химиотерапии значимо снизился как в общей группе (с  $14,5 \pm 11,3$  до  $11,1 \pm 10,6\%$ ,  $p=0,009$ ), так и в обеих подгруппах (в 1-ой с  $13,6 \pm 10,3$  до  $9,8 \pm 9,2\%$ ,  $p<0,05$ ) и (во 2-ой с  $16,1 \pm 12,6$  до  $12,4 \pm 11,0\%$ ,  $p<0,01$ ). Учитывая тот факт, что известна обратная зависимость между показателями ЧСС и AI [25], и наличие значимого увеличения ЧСС у женщин больных РМЖ на фоне химиотерапии, был проведен дополнительный анализ – расчет AI 75 (AI, нормированный на ЧСС=75). Данный анализ не выявил значимых изменений AI 75 как в общей группе, так и в обеих подгруппах, хотя и прослеживалась тенденция к снижению этого показателя (у 60% больных показатель AI 75 после химиотерапии был ниже исходного).

Другие изучаемые в рамках данной работы показатели (ИМТ, уровень глюкозы, креатинин) после проведенной химиотерапии не продемонстрировали значимых изменений в сравнении с исходными данными. Отдельно была проанализирована динамика изучаемых показателей локальной жесткости и пульсовой волны в подгруппах больных с АГ и нормотоников. При этом каких-либо значимых различий в анализируемых подгруппах не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известны механизмы токсического действия препаратов, использованных для лечения женщин больных РМЖ, включенных в наше исследование. Так, в механизме повреждающего действия антрациклинов (доксорубин) доказаны кроме прямой и опосредованной кардиотоксичности также и прямое повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий, что в комплексе приводит к развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности, а также к ремоделированию сосудов [1-4]. В основе токсичности производных платины (цисплатин), применение которых ассоциировано с вероятностью артериального и венозного тромбоза, также лежит повреждение эндотелия, снижение биодоступности NO, повышение агрегации тромбоцитов [1-5,10,11]. У таксанов (паклитаксел), в качестве ключевого механизма клинического проявления ишемии миокарда рассматривается спазм коронарных артерий, в основе которого лежит повреждение эндотелия и гладких мышц, что дополнительно проявляется и в виде сосудисто-опосредованных периферических нейропатий и повышения сосудистой проницаемости [1-5,10,11]. По продолжительности воздействия выделяют два типа сосудистой токсичности – долгосрочное (цисплатин, доксорубин) и преходящее (таксаны) повышение риска сосудистых осложнений [5,10].

Также известно, что при комбинации химиотерапевтических препаратов токсические осложнения значительно возрастают. Так, например, доказано, что таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению его концентрации в плазме и распаду в миокарде на более токсичные метаболиты

ты [26]. Паклитаксел в комбинации с антрациклинами также повышает их кардиотоксичность [27] и т.д.

Таким образом, группа обследованных нами женщин больных РМЖ, имела высокую вероятность манифестации как кардио так и вазотоксичности. Проявления у них кардиотоксичности и ее маркеры описаны и проанализированы в предыдущих работах [9,22]. В нашем исследовании целью явилось изучение изменений показателей артериальной жесткости и пульсовой волны в раннем периоде после проведенной химиотерапии. Предполагалась возможность выявления признаков повышения артериальной жесткости на примере стенки ОСА (артерии мышечно-эластического типа), так как некоторыми авторами описаны подобные изменения [21].

Однако, в результате проведенного исследования и анализа полученных данных нами констатировано отсутствие признаков повышения артериальной жесткости ОСА после проведенной комбинированной химиотерапии. Более того, продемонстрированы псевдоположительные изменения в виде повышения растяжимости стенки ОСА и снижения индекса аугментации. Не выявлено различий в динамике изучаемых показателей в подгруппах с разным режимом химиотерапии и с разным уровнем АД. Полученные результаты можно объяснить общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также развитием анемии на фоне проводимого лечения [25,28,29]. Аналогичные изменения в виде снижения уровня САД и таких показателей артериальной жесткости как скорость пульсовой волны плече-лодыжечная и каротидно-фemorальная (СПВ пл и СПВ кф) у женщин больных РМЖ на фоне комбинированного лечения антрациклинами, таксанами и трастузумабом выявлены ранее другими авторами [30]. Вероятно, в раннем периоде после указанных видов комбинированной химиотерапии на первый план выходят гемодинамические проявления вазотоксичности в виде снижения сосудистого тонуса, а признаки ремоделирования артерий, приводящей к повышению артериальной жесткости, могут быть диагностированы в более отдаленные сроки после лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин больных раком молочной железы в раннем периоде после проведенной комбинированной химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубин), таксанов (паклитаксел) и производных платины (цисплатин) не выявлено признаков повышения артериальной жесткости общей сонной артерии. Псевдоположительные изменения в виде повышения растяжимости стенки артерии и снижения индекса аугментации объяснимы общими гемодинамическими изменениями в виде снижения уровня САД, увеличения ЧСС, а также анемией на фоне химиотерапии. Целесообразно для оценки вазотоксичности проводимой противоопухолевой терапии проведение комплексной инструментальной оценки структурно-функционального состояния артерий на различных уровнях сосудистого русла как в ранние, так и в отдаленные сроки после лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D. R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* . 2016 Sep 21;37(36):2768-280. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
2. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные Гипертензии. 2017; № 3: 6-20. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.6-20

3. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицня М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть II-V. Системные Гипертензии. 2017; № 4: 6-19. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.6-20
4. Campia U., Moslehi J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 26; 139(13): e579–e602. doi: 10.1161/CIR.0000000000000641
5. Herrmann J, Yang E.H., Ilescu C.A. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;133(13):1272–1289. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.018347
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; Т. 12. № 2: 6-7. DOI: 10.26442/2075-082X\_12.2.6-7
7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131 (22): 1981–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
8. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 893–911 doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
9. Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.21-27
10. Herrmann J, Lerman A. Vascular toxicities of cancer therapies. In: *Clinical Cardio-oncology*. Elsevier 2016; p. 163–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44227-5.00009-0>
11. Soulati A, Mountziros G, Avgerinou C et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2012;38:473–48. doi: 10.1016.ctrv.2011.09.002
12. Res E., Kyvelou S.M., Vlachopoulos Ch. et al. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 6785–6793. doi: 10.2147/OTT.S156318
13. Gilbert S.E., Tew G.A., Bourke L et al. Assessment of endothelial dysfunction by flow-mediated dilatation in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Exp Physiol.* 2013;98:1401–14103. doi: 10.1113/expphysiol.2013.073353.
14. Laurent S.1, Cockcroft J., Bortel L.V. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27:2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
15. Mozos I., Borzak G., Caraba A., Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *OncoTargets and Therapy.* 2017;10: 1381–1388 DOI:10.2147/ott.s126852
16. Chaosuwannakit N., Hamilton C.A., Kimberly S., Lane K.S. et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1; 28(1): 166–172. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8527
17. Jenei Z., Bárdi E., Magyar M.T., Horváth A. et al. Anthra-cycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(3):375–383. doi: 10.1007/s12253-012-9589-6.
18. Taniguchi T., Nakamura T., Sawada T. Arterial stiffness, endothelial dysfunction and recurrent angina post-chemotherapy. *Q J Med.* 2015;108(8):653–655. DOI: 10.1093/qjmed/hcu184
19. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, Matec L, Kardos D. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll. Antropol.* 2011;35(2):389–395.
20. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., et al. Arterial stiffness as a biomarker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Angiology.* 2016;67(3):266–271. doi: 10.1177/0003319715589520
21. Manganaro R., Cusma Piccione M., Longobardo L. et al. One-year follow up assessment of chemotherapy-related vascular toxicity: an arterial stiffness study. *European Heart Journal Supplements* (2017) 18 (Supplement 3), iii400
22. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021
23. Arterial elasticity in healthy Chinese. *Chinese Journal of Ultrasonography* 2008; 17(7): 571-575.
24. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б. и др. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиологический вестник.* 2018; №1: 5-15. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181315-15
25. Wilkinson I. B., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans *Journal of Physiology* 2000; 525.1: 263—270. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
26. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(1):424–33 DOI: 10.1124/jpet.106.103846.
27. Floyd J. D., Nguyen D. T., Lobins R. L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–96. DOI:10.1200/JCO.2005.08.789
28. Huimin Chen, Qi Hua, Haixia Hou Association of Hemoglobin with Ambulatory Arterial Stiffness Index in Untreated Essential Hypertensive Patients Without Anemia *Internal Medicine*.2011; Vol. 50 Issue 22: 2759-2765 DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300867.593
29. Strazhesko I., A. Staroverova A., E. Borisov E., Orlova Y. Red blood cells count and hemoglobin level are associated with arterial stiffness in healthy subjects. *Journal of Hypertension.* 2018; Vol. 36, e-Supplement 1: e 250-51.
30. Филатова А.Ю., Вицня М.В., Потехина А.В. и др. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. *Кардиология.* 2019;59(1S):43-52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2585>

Принята к публикации: 31.10.2019

# THE EFFECT OF COMBINED CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER ON THE STIFFNESS OF THE COMMON CAROTID ARTERY AND PULSE WAVE PARAMETERS STUDIED BY ECHO TRACKING

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION NATIONAL CARDIOLOGY RESEARCH CENTER MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW

## SUMMARY

The aim of the study was to study the effect of combined chemotherapy in women with breast cancer (BC) on arterial stiffness and pulse wave by ultrasound examination of the common carotid artery (CCA) using echo tracking technology.

**Materials and methods.** 40 women with triple negative breast cancer aged 27 to 75 years ( $47.5 \pm 12.0$ ) were examined initially and after chemotherapy with the inclusion of anthracyclines (doxorubicin), taxanes (paclitaxel) and platinum derivatives (cisplatin). Arterial stiffness parameters ( $\beta$ -stiffness index, Ep-elastic modulus, AC-arterial compliance, PWV-pulse wave velocity) and AI – augmentation index were studied in the distal CCA at a distance of 2 cm from bifurcation on an Aloka ProSound  $\alpha 7$  ultrasound machine using echo tracking technology.

**Results.** After combined chemotherapy the parameters  $\beta$ , Ep, PWV not significantly changed ( $9,3 \pm 4,3$  vs  $8,9 \pm 4,5$ ,  $p=0,63$ ;  $128,73 \pm 65,9$  vs  $119,0 \pm 69,5$  kPa,  $p=0,29$ ;  $6,7 \pm 1,5$  vs  $6,3 \pm 1,5$  m/s,  $p=0,24$  respectively). Statistically significant decrease in AI from  $14,5 \pm 11,3$  to  $11,1 \pm 10,6\%$  ( $p=0,009$ ) and an increase in AC from  $0,72 \pm 0,25$  to  $0,87 \pm 0,3$  mm<sup>2</sup> /

kPa ( $p=0,004$ ) were demonstrated as well as decrease in systolic blood pressure (SBP) from  $129,5 \pm 14,0$  to  $118,5 \pm 14,5$  mm Hg ( $p=0,0001$ ) and an increase in heart rate from  $67,9 \pm 10,7$  to  $76,6 \pm 12,1$  bpm ( $p=0,0004$ ), lower the level of hemoglobin from  $129,6 \pm 20,4$  to  $102,2 \pm 16,3$  g / l ( $p=0,00001$ ) and red blood cells from  $4,7 \pm 0,4$  to  $3,3 \pm 0,6$   $10^{12}$  / l ( $p=0,00001$ ).

## Conclusion:

In women with breast cancer in the early period after combined chemotherapy with the inclusion of anthracyclines (doxorubicin), taxanes (paclitaxel) and platinum derivatives (cisplatin), there were no increased stiffness of the common carotid artery. Pseudo-positive changes in the form of an increase in the extensibility of the vascular wall and a decrease in the augmentation index are explained by general hemodynamic changes in the form of a decrease in the SBP, an increase in heart rate, as well as anemia during chemotherapy.

**Keywords:** arterial stiffness, pulse wave, echo tracking, chemotherapy, breast cancer

## Information about authors:

<b>Rogoza Anatoly Nikolaevich</b>	Professor, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Department of New Diagnostic Methods, Federal State Budgetary Institution National Cardiology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. FSBI NICC of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel. 84954146358, e-mail: anrogoza@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0543-3089
<b>Avalyan Ani Ashotovna</b>	Post-graduate student of the Department of Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution National Cardiology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. e-mail: ani_avalian@mail.ru ORCID: orcid.org/0000-0003-0442-4495
<b>Oshchepkova Elena Vladimirovna</b>	Professor, MD, Leading Researcher of the Department of Hypertension, Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Tel. 84954146663, e-mail: arthyplab@list.ru ORCID: orcid.org/0000-0002-3253-0669
<b>Corresponding author: Zairova Alsu Rafkhatovna</b>	Researcher, PhD (medicine), Department of New Diagnostic Methods, Federal State Budgetary Institution National Cardiology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Corresponding author. e-mail: zairova.alsu@rambler.ru. 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15-a, Research Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikova, Department of New Diagnostic Methods ORCID: : orcid.org/0000-0001-8800-1160

✉ ZAIROVA.ALSU@RAMBLER.RU

**For citation:** Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. Влияние комбинированной химиотерапии у женщин больных раком молочной железы на жесткость общей сонной артерии и показатели пульсовой волны по данным эхо-трекинга. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 122-127 [Trans. into Eng. ed.: Zairova A.R., Rogoza A.N., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V. The effect of combined chemotherapy in women with breast cancer on the stiffness of the common carotid artery and pulse wave parameters studied by echo tracking. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:128-132]

Cardiovascular complications following the drug and radiation therapy conducted in oncological patients have initiated the development of a multidisciplinary approach and a new specialty design at cardio-oncology medical treatment [1]. By now, various aspects of the problem has been systemized and analyzed and relevant recommendations have been worked out [1-3]. However, there are still many pending problems on the way to optimized efficiency and safety of oncological patients' treatment [4-6].

Many research papers address cardiotoxicity of the drugs used, search, and identification of early markers of cardiac involvement with heart failure development [7-9]. The current absence of any generally recognized and instrumentally detectable similar markers for vasotoxicity makes it necessary to search them therefor [10-13].

The pathophysiological background for complications following the drug therapy of oncological diseases such as CHD, which are related with myocardial ischemia cardiac rhythm disorders, stroke and peripheral artery involvement are considered such mechanisms of vasotoxicity as endothelial damage, vasospasm, pro-thrombogenic status and arterial thrombosis, as well as accelerated development of both atherosclerosis and arteriosclerosis [1-5,10-13].

The instrumental vascular remodeling research implies the need for assessing arterial stiffness and pulse wave indices [14]. Currently, some studies showing an increase of aorta and magistral arteries stiffness and also of reflected wave indices in response to chemotherapy. [12,15-19]. Some authors consider the CCA local stiffness as a biomarker for vascular involvement caused by radiation therapy [20]. However, the studies which assess the CCA local stiffness in response to chemotherapy are rather sporadic [21].

The purpose of the study is to analyze the effect of combined chemotherapy in women with breast cancer (BC) on local arterial stiffness and pulse wave through analysis of ultrasound examination result of the common carotid artery (CCA) using echo tracking technology.

## MATERIALS AND METHODS

40 women aged from 27 to 75 years ( $47.5 \pm 12.0$  years) with histologically proven triple negative BC phenotype (negative estrogen, progesterone, HER2 receptors) were engaged in the study. The patients have received combined chemotherapy with the use of anthracyclines (doxorubicin), taxanes (paclitaxel) and platinum derivatives (cisplatin). Chemotherapy duration (8 cycles in total) depended on the disease stage (primary resectable (T1-3N0-1M0) – 22 women – 1st subgroup) and primary non-resectable BC (T4N any M0 and T3N2-3M0) – 18 women – 2nd subgroup) amounted 8 (chemotherapy cycles conducted once a week) or 16 (chemotherapy cycles conducted once every two weeks) weeks

respectively [22]. Thus, the cumulated dose of doxorubicin, paclitaxel and cisplatin for the entire treatment period amounted to 200, 800 and 240 mg/m<sup>2</sup> in the 1st subgroup and 320; 1,200 and 400 mg/m<sup>2</sup> in the 2nd subgroup of patients.

The arterial stiffness and pulse wave indices were studied through Aloka ProSound  $\alpha 7$  ultrasound apparatus using echo-tracking technology, both initially and immediately after chemotherapy, i.e. after 2-4 months. The following data were assessed and analyzed:  $\beta$  – stiffness index:  $\beta = \ln(P_s / P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]$ ;  $E_p$  – Peterson's elastic modulus:  $E_p = (P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]$  (kPa), AC – compliance (flexibility):  $AC = (D_s - D_d) / [4(P_s - P_d)]$  (mm<sup>2</sup>/kPa), PWV  $\beta =$  (local) pulse wave velocity (m/s), AI – augmentation index:  $AI = \Delta P / PP$  (%), where  $P_s$  is SBP level,  $P_d$  is DBP level,  $D_s$  is arterial diameter at end systole,  $D_d$  is arterial diameter at end diastole,  $\Delta P$  is reflected wave-related pressure rise, PP is pulse pressure.

According to the study protocol after BP recording, 3 consecutive measurements were conducted in each of the right and left CCA distal segments, at 1.5-2 cm from bifurcation when synchronizing with an ECG. The wall portamonitoring were set at the boundary between the intima media and the anterior and posterior wall adventitia. Mean values for 10-12 cardiac cycles were calculated during each measurement. Thereafter, mean values of all the studied indices were calculated for both CCAs (Fig. 1).

The statistical analysis was carried out using Statistica software, version 10.0. The individual groups' data are expressed as  $M \pm STD$  (tables) and  $M \pm SE$  (graphs). The dynamic changes and intergroup differences were analyzed using non-parametric Wilcoxon and Mann-Whitney criteria. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The correlation analysis was carried out using Spearman's rank correlation.

## RESULTS

The clinical and laboratory data of studied women with BC are shown in Table 1.

There were no differences between the above listed data of women of the studied subgroups. When analyzing the existing main risk factors for CVD, increased TC and LDL cholesterol values in 23 women (58%), overweight in 11 women (28%) and adipose in 7 women (18%), hyperglycemia in 2 women (5%) in the general group as a whole were observed.

Increased BP level in 12 (30%) persons was observed. Before chemotherapy, anti-hypertensive therapy was either corrected (10 women) or prescribed for the first time (2 women) in those suffering AH (arterial hypertension).

The studied CCA arterial stiffness and pulse wave indices are provided in Table 2.

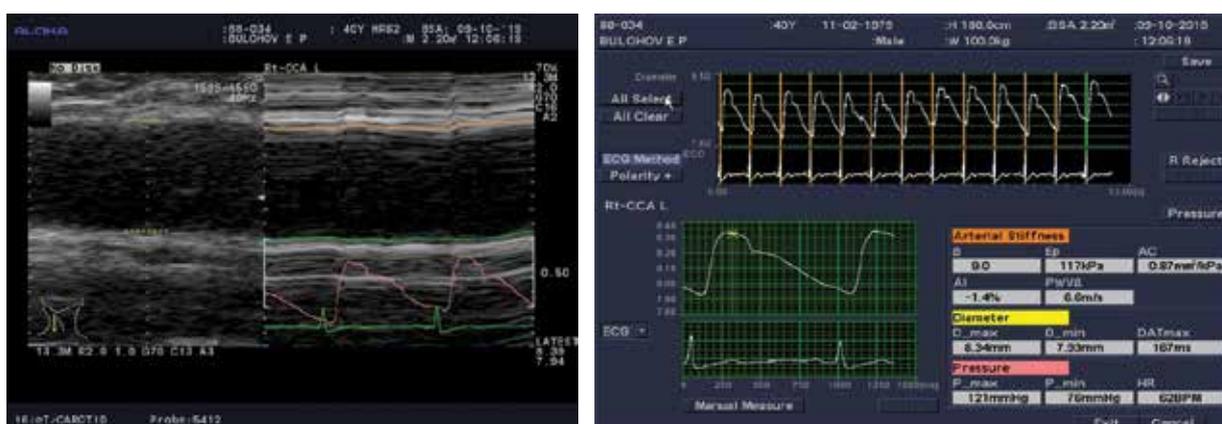


Figure 1. CCA wall motion image and calculated local arterial stiffness and pulse wave indices on the screen, at Aloka ProSound  $\alpha 7$  ultrasound apparatus echo-tracking mode

**Table 1. Clinical and laboratory data in-vivo of women with BC (initially, before treatment)**

Data	General group n= 40	1st subgroup n= 22	2nd subgroup n= 18	P (1-2 subgroups)
Age, years	47,5±12,0	46,6±11,1	48,6±13,6	no data
BWI, kg/m <sup>2</sup>	26,2±5,2	26,0±5,7	26,6±4,7	no data
SBP, mm Hg	129,5±14,0	126,0±12,8	134,0±15,3	no data
DBP, mm Hg	79,6±7,2	78,2±5,8	81,3±8,4	no data
Heart rate, beats per min	68,0±10,7	65,4±7,8	70,1±13,0	no data
TC, mmol/l	5,5±1,1	5,6±1,0	5,4±1,2	no data
TG, mmol/l	1,2±0,6	1,1±0,6	1,3±0,7	no data
HDL, mmol/l	1,5±0,4	1,6±0,3	1,5±0,4	no data
LDL, mmol/l	3,4±1,0	3,5±1,0	3,3±0,9	no data
Glucose, mmol/l	5,4±0,5	5,4±0,4	5,3±0,6	no data
Creatinine, mmol/l	73,2±10,5	71,3±11,2	75,7±9,3	no data
Hemoglobin, g/l	129,6±20,4	126,3±23,6	133,0±15,6	no data
Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	4,7±0,4	4,7±0,3	4,7±0,4	no data

**Table 2. CCA arterial stiffness and pulse wave indices in women suffering BC (initially, prior treatment)**

Data	General group n= 40	1st subgroup n= 22	2nd subgroup n= 18	P (1-2 subgroups)
β	9,3±4,3	9,3±4,5	9,2±4,1	no data
Ep kPa	128,73±65,9	127,3±68,9	130,5±64,1	no data
AC mm <sup>2</sup> /kPa	0,72±0,25	0,75±0,27	0,70±0,20	no data
PWV m/s	6,7±1,5	6,6±1,6	6,8±1,4	no data
AI %	14,5±11,3	13,6±10,3	16,1±12,6	no data

The obtained data analysis revealed that the studied indices β and Ep of age norms were increased in 14 patients (35%) in total, of which 9 patients (23%) demonstrated increase of independently of AP stiffness index β [23]. There were no statistically significant differences between the subgroups in the indices studied.

Generally known interrelations between the studied parameters and other clinical and laboratory data were confirmed [14,24] (Table 3).

It was detected that the most tight interrelation are between the local stiffness indices and age, SBP and LDL cholesterol values.

After chemotherapy cycles, during repeated examination of the women with BC it came under notice first of all that SBP levels decreased both in women with existing AH who received anti-hypertensive therapy – from 146.5±9.9 to 130.0±14.6 mm Hg (p<0.01), and in eutonic women who received no anti-hypertensive treatment – from 122.2±7.6 to 115.4±8.3 mm Hg (p=0.002) (Fig. 2).

The statistically significant SBP decrease was observed both in the general group and in the two studied subgroups at different chemotherapy modes (Fig. 3). No DBP level changes were observed in response to chemotherapy.

Similarly, both the general group and the two studied subgroups at different chemotherapy regimes generally demonstrated increased heart rates as compared to the initial values (Fig. 4).

After chemotherapy significant changes in laboratory findings were also observed. Significantly lower hemoglobin and RBC levels were observed (Fig. 5).

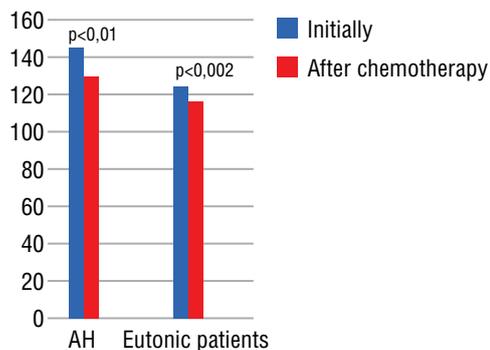
As for lipid exchange data, it was the other way round: both TC and LDL cholesterol with TG increased significantly (Fig. 6).

No significant differences in the laboratory findings shifts were observed between the two surveyed subgroups under different chemotherapy regimes.

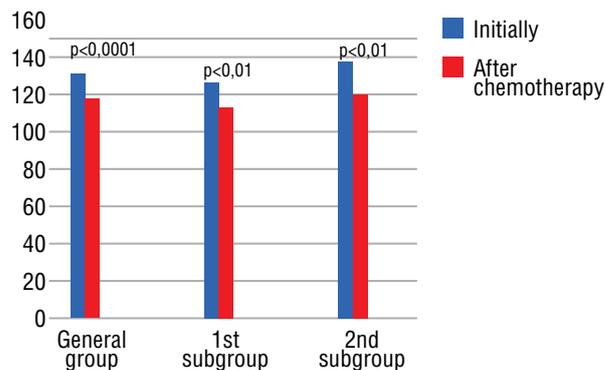
The studied CCA local arterial stiffness and pulse wave parameters obtained after chemotherapy are provided in Table 4.

**Table 3. Interrelation between the CCA local stiffness and pulse wave indices and clinical and laboratory data in women suffering BC (initially, prior treatment)**

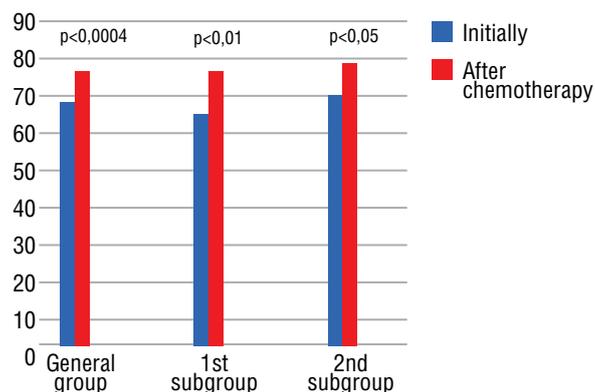
Data	β	Ep kPa	AC mm <sup>2</sup> /kPa	PWV m/s	AI %
Age	r=0,8 p<0001	r=0,8 p<0001	r=-0,67p<0001	r=0,8p<0001	r=0,45 p=003
BMI	r=0,55 p=0003	r=0,56 p=0002	r=-0,37 p=02	r=0,59p=0001	r=0,4 p=01
SBP (systolic blood pressure)	r=0,63 p<0001	r=0,73 p<0001	r=-0,8 p<0001	r=0,7 p<0001	r=0,46 p=002
TC (total cholesterol)	r=0,46 p=004	r=0,50 p=002	r=-0,53p=0006	r=0,56p=0002	r=0,58p=0001
LDL cholesterol	r=0,57 p=0003	r=0,60 p=0001	r=-0,61p=0001	r=0,65p<0001	r=0,62p=0001
TG (tumor growth)	r=0,54 p=0005	r=0,56 p=0004	r=-0,55p=0004	r=0,57p=0002	no data
HDL	r=-0,3 p=06	r=-0,3 p=07	r=0,4 p=0,02	r=-0,3 p=05	no data



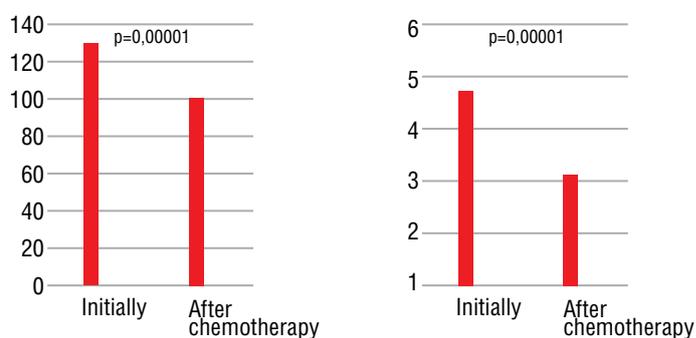
**Figure 2.** SBP in mm Hg indices – prior and after chemotherapy – in AH (n = 12) and eutonic (n=28) women with BC (clinical BP measured during the CCA local arterial stiffness parameters analysis) (M±SE).



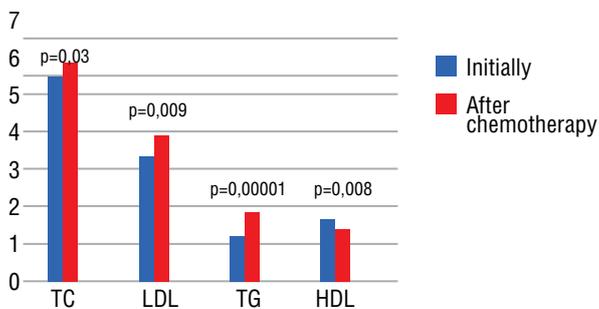
**Figure 3.** SBP (mm Hg) indices dynamics in women with BC in response to chemotherapy (clinical BP measured during the CCA local arterial stiffness data analysis) (M±SE).



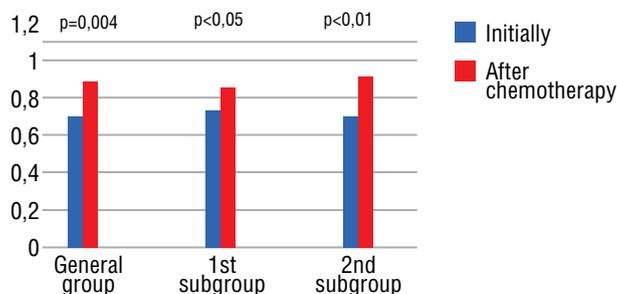
**Figure 4.** Heart rate (beats per min) dynamics in women with BC in response to chemotherapy (heart rate recorded during CCA local arterial stiffness data study) (M±SE)



**Figure 5.** Hb level (g/l) (A) and RBC (1012/l) (B) levels in women with BC – prior and after chemotherapy performed (in the general group). (M±SE)



**Figure 6.** Blood lipid exchange indices (mmol/l) in women with BC – prior and after chemotherapy performed (in the general group). (M±SE)



**Figure 7.** CCA extensibility (AC mm²/kPa) in women with BC – prior and after chemotherapy. (M±SE)

After chemotherapy, a tendency for lower local stiffness indices ( $\beta$ , Ep PWV) was observed ( $9,3\pm4,3$  vs  $8,9\pm4,5$ ,  $p=0,63$ ;  $128,73\pm65,9$  vs  $119,0\pm69,5$  kPa,  $p=0,29$ ;  $6,7\pm1,5$  vs  $6,3\pm1,5$  m/s,  $p=0,24$  respectively), however, statistically significant dynamics were only demonstrated by AC (extensibility) (Fig. 7) and AI (augmentation index).

For the example of the general group, a significant increase in the CCA extensibility from  $0.72 \pm 0.25$  to  $0.87 \pm 0.3$  mm<sup>2</sup> / kPa ( $p = 0.004$ ) can be regarded as pseudo-positive, based on the above formula for calculating the AC index, since it occurs against the background of a decrease in the level of SBP from  $129.5 \pm 14.0$  to  $118.5 \pm 14.5$  mm Hg ( $p = 0.0001$ ).

**Table 4.** CCA arterial stiffness and pulse wave indices in women with BC (after chemotherapy) (M±STD)

Data	General group n= 40	1st subgroup n= 22	2nd subgroup n= 18	P (1-2 subgroups)
$\beta$	8,9±4,5	9,5±5,0	8,2±3,7	no data
Ep kPa	119,0±69,5	125,5±76,7	111,0±60,9	no data
AC mm <sup>2</sup> /kPa	0,87±0,3	0,86±0,4	0,89±0,4	no data
PWV m/s	6,3±1,5	6,3±1,5	6,3±1,5	no data
AI%	11,1±10	9,8±9,2	12,4±11,0	no data

After chemotherapy, the augmentation index (AI) in women with BC both in the general group (from  $14.5 \pm 11.3$  to  $11.1 \pm 10.6\%$ ,  $p = 0.009$ ), and in the two subgroups (from  $13.6 \pm 10.3$  to  $9.8 \pm 9.2\%$ ,  $p < 0.05$  in the 1st) and (from  $16.1 \pm 12.6$  to  $12.4 \pm 11.0\%$ ,  $p < 0.01$  in the 2nd) decreased significantly. Considering that inverse relationship between heart rate and AI [25] and significant heart rate increase in the women with BC in response to chemotherapy is known, an additional analysis, i.e. AI 75 (AI normalized to the heart rate = 75) was carried out. This analysis proved no significant AI 75 changes both in the general group and in the two subgroups, despite the fact that a tendency for reduction in this indicant (60% patients demonstrated lower AI 75 than initial values after chemotherapy) was observed.

The other indices studied (BWI, glucose level, creatinine) demonstrated no significant changes after chemotherapy as compared to the initial data. We have separately analyzed dynamics of the studied local stiffness and pulse wave indices in AH and eutonic patient subgroups. This analysis revealed no significant differences between the subgroups.

## DISCUSSION

Toxicity mechanisms for the drug products used for treatment of the BC women, included in this study, are known. E.g., besides direct and indirect damaging impact on cardiotoxicity in the mechanism of anthracyclines (doxorubicin) the direct damaging action on the vascular endothelium is also confirmed, which in aggregate leads to the cardiomyopathy genesis and heart failure, as well as to vascular remodeling [1-4]. The background for toxicity of platinum derivatives (cisplatin), the use of which is associated with probable arterial or venous thrombosis, is also endothelial damage, decrease of NO bio availability and increase of platelet aggregation [1-5,10,11]. As for taxanes (paclitaxel), the key mechanism for myocardial ischemia clinical manifestation is considered to be coronary spasm a background for which is endothelial and smooth muscular damage, which additionally manifests itself as vascular-mediated peripheral nephropathy and increased vascular permeability [1-5,10,11]. In terms of the effect duration, two types of vascular toxicity are distinguished: long-term (cisplatin, doxorubicin) and transitory (taxanes) increase in the risk of vascular complications [5,10].

Combination of chemotherapeutic agents is also known to cause significant increase in the toxicity-related complications. E.g., taxanes are proven to reduce the elimination of doxorubicin, which leads to increase in its plasma concentration and its degradation to more toxic metabolites in the myocardium [26]. Paclitaxel in combination with anthracyclines also increases cardiotoxicity of the latter [27], etc.

Thus, the group of BC women we studied was characterized by high probability of both cardio- and vasotoxicity manifestation. The manifestations of cardiotoxicity and its markers are described and analyzed in previous studies [9,22]. In this study, our aim was to study the changes in arterial stiffness and pulse wave parameters in the early period after chemotherapy. We supposed the possibility of identifying the sings of increased arterial stiffness, as exemplified by the CCA wall (elastic-muscular artery), since some authors described such changes [21].

However, as a result of our study and analysis of its data, we may claim the absence of any signs of the CCA arterial stiffness increase after the conducted combined chemotherapy. Moreover, pseudo-positive changes, such as increased CCA wall compliance and lower augmentation index were demonstrated. No differences in the studied parameters' changes were observed between subgroups differing in their chemotherapy regimens or BP levels. The obtained

results may be explained by general hemodynamic changes, i.e. lower SBP, higher heart rate, and also by anemia development in response to the received treatment [25,28,29]. The similar changes, i.e. lower SBP level and also changes in such arterial stiffness indices as brachial-ankle and carotid-femoral pulse wave velocity (baPWV and cfPWV), in women with BC in response to combined treatment with anthracyclines, taxanes and trastuzumab were previously observed by other authors [30]. Probably, in the early period after the said types of combined chemotherapy such hemodynamic manifestations of vasotoxicity as lower vascular tone dominate, and the signs of arterial remodeling leading to increased arterial stiffness can be diagnosed in longer terms after the treatment.

## CONCLUSION

No signs of increased arterial stiffness of common carotid artery were revealed in women with breast cancer in the early period after combined chemotherapy with the use of anthracyclines (doxorubicin), taxanes (paclitaxel) and platinum derivatives (cisplatin). The pseudo-positive changes, i.e. increased artery wall compliance and lower augmentation index, may be due to such general hemodynamic changes as SBP decrease, heart rate increase and also anemia after chemotherapy. To assess vasotoxicity of the conducted antitumor therapy, it would be advisable to use complex instrumental evaluation of the arteries' structural and functional condition at various levels of the vascular bed both in the early and long dates after treatment.

## REFERENCES

*References published on pages 126-127*

Accepted for publication: 31.10.2019

## МЕСТО РИОЦИГУАТА В ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

<sup>2</sup>ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный Центр Медицины»,

Республиканский кардиологический диспансер;

<sup>3</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Челябинский областной кардиологический диспансер».

### РЕЗЮМЕ

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) является ключевым ферментом передачи сигнала, активированным оксидом азота (NO). При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которая играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, процессов пролиферации, фиброза и воспаления. Низкая биодоступность или чувствительность к эндогенному NO влияют на патогенез сердечно-сосудистых и других заболеваний. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является хорошо известным осложнением системных заболеваний соединительных тканей (СЗСТ) и занимает второе место среди наиболее распространенных типов ЛАГ после идиопатической ЛАГ (иЛАГ). Использование нитратов и доноров NO-групп, имеют ограничения, включая неспецифические взаимо-

действия NO с различными биомолекулами, отсутствие реакции и развитие толерантности в результате длительного применения. Стимуляторы рГЦ могут обеспечить значительные терапевтические преимущества независимо от уровня эндогенного NO. Целью данной статьи является предоставление современных данных по ведению и лечению пациентов, а также роли специфической терапии и месте риоцигуата в терапии пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия (ЛГ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ СЗСТ), ЛАГ-специфическая терапия, риоцигуат

### Сведения об авторах:

<b>Иванов Кюндюл Иванович</b>	ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный Центр Медицины» г. Якутск, Россия, директор Республиканского кардиологического диспансера, д.м.н., член Правления Российского кардиологического общества, председатель Якутского регионального отделения. <a href="mailto:kardio14@mail.ru">kardio14@mail.ru</a> , +7 (914) 2893013, 677010, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, д. 4 ORCID: 0000-0002-4084-6612
<b>Девятьрова Елена Алмазовна</b>	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия, врач-кардиолог, <a href="mailto:helendiamond@yandex.ru">helendiamond@yandex.ru</a> , +7 (918) 5611885, 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170; ORCID: 0000-0003-1330-716X
<b>Яковлева Ольга Эдуардовна</b>	ГБУЗ «Челябинский областной кардиологический диспансер», г. Челябинск, Россия, руководитель центра ЛГ, врач-кардиолог, <a href="mailto:olga-vasil75@mail.ru">olga-vasil75@mail.ru</a> , +7 (904) 9409860, 454074, Россия, г. Челябинск, ул. Можайская, д. 34; ORCID: 0000-0001-7094-2034
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Васильцева Оксана Ярославна</b>	ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ, врач-кардиолог, <a href="mailto:vasiltseva@cardio-tomsk.ru">vasiltseva@cardio-tomsk.ru</a> , +7 (3822) 553445, 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5 ORCID: 0000-0002-2932-3159

✉ [VASILTSEVA@CARDIO-TOMSK.RU](mailto:VASILTSEVA@CARDIO-TOMSK.RU)

**Для цитирования:** Васильцева О.Я., Иванов К.И., Девятьрова Е.А., Яковлева О.Э. Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительных тканей. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 134-139 [Trans. into Eng. ed.: O. Vasil'tseva, K. Ivanov, E. Devetyarova, O. Iakovleva et al. The role of Riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:140-143]

### ВВЕДЕНИЕ

Термин ЛАГ описывает группу заболеваний с легочной гипертензией (ЛГ), схожих по гемодинамическим характеристикам: прекапиллярная форма ЛГ с повышением среднего давления в легочной артерии (ср. ДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое

(учитываются данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС)), а также ряда других параметров, таких как давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $>3$  ед. по Вуду [2,3].

ЛАГ является хорошо известным осложнением системных за-

болеваний соединительной ткани (СЗСТ), в особенности системной склеродермии, системной красной волчанки, смешанных заболеваний соединительных тканей (ЗСТ) и, в меньшей степени, ревматоидного артрита, дерматомиозита и синдрома Шегрена. ЛАГ СЗСТ занимает одно из ведущих мест среди наиболее распространённых типов ЛАГ в западных странах. Среди СЗСТ ассоциированных с ЛАГ, системная склеродермия (СС) чаще встречается в Европе и США, в то время как системная красная волчанка (СКВ) наиболее распространена в Азии. У данных пациентов ЛАГ может развиваться вследствие интерстициального поражения легких, саркоидоза, миозита или в результате изолированного поражения сосудов легких, с вовлечением и посткапиллярных венул [2,4]. В данной статье приведена краткая информация о распространенности, современных подходах к диагностике и лечению пациентов с ЛАГ СЗСТ.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Распространенность ЛАГ по разным оценкам варьирует от 2,4 до 15 случаев на миллион взрослого населения, достигая в странах Европы около 15-60 пациентов на миллион населения [2,3]. В подгруппе ассоциированных форм ЛАГ, лидирующей причиной являются ЛАГ СЗСТ, преимущественно СС [2]. Около 90% случаев ЛАГ СЗСТ связаны с СС (74%), ЗСТ смешанного типа (8%) или СКВ (8%) [5]. Однако точных эпидемиологических данных о распространенности как СЗСТ, так и ЛАГ СЗСТ в настоящее время нет [1].

### **СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ**

Получение данных о распространенности ЛГ при СС зависит от используемого метода диагностики (КПОС, эхокардиография (ЭхоКГ)), конкретного подхода к выявлению ЛГ и его точности (зачастую, в основе метода лежит оценка клинической симптоматики с последующим дообследованием или «активный скрининг»), а также продолжительности СС. Несмотря на проведение КПОС во многих недавно опубликованных работах, следует отметить, что претестовая вероятность ЛГ до проведения диагностических тестов в значительной степени различалась. Кроме того, в большинстве публикаций не представлены данные о соответствии диагностических мероприятий протоколу скрининга. На распространенность ЛАГ при СС могут оказывать некоторое влияние изменения определений ЛГ, предложенные в рамках Всемирного Симпозиума по ЛГ (WSPH) [2,4]. В более поздних исследованиях распространенность ЛАГ СС составила более 10% при длительности заболевания свыше 10 лет. В популяции пациентов с СС ЛГ возникала с частотой 1-2% в год. По данным некоторых авторов наблюдается устойчивая тенденция к увеличению количества случаев ЛАГ СС [4].

### **СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА**

По-прежнему сохраняется значительная неопределенность относительно распространенности СКВ, предположительно от 0,5 до 17,5%. Эти данные основаны на небольших исследованиях с использованием только ЭхоКГ как метода оценки. К примеру, в Великобритании в период с 2001 по 2006 гг. в регистре находилось 28 пациентов с ЛАГ СКВ, из чего была рассчитана распространенность 0,1%. Похожие выводы о низкой распространенности ЛАГ СКВ были получены в ряде других стран Франции и США [4].

### **СМЕШАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ**

О распространенности других СЗСТ с признаками ЛГ судить достаточно сложно, что связано с высокой распространенностью СС, отсутствием четких критериев дифференциальной диагностики между подтипами СЗСТ, ошибочным приемом некоторых форм СС за другие подтипы СЗСТ [4].

### **ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА**

Как и в случае иЛАГ, для ассоциированной формы ЛАГ СЗСТ нарушение синтеза вазоактивных медиаторов, таких как NO и простаглицлина, и увеличение вазоконстрикторов и пролиферативных медиаторов (эндотелин-1) играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и способствуют их ремоделированию [5]. Следует отметить, что многие современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на повреждении эндотелия и дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами [3]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патофизиологического фактора, запускающего развитие и прогрессирование ЛГ [3,6]. Еще одним интересным моментом в патогенезе ЛАГ является повреждение клеток эндотелия с последующим выделением хемотаксических веществ, ответственных за миграцию гладкомышечных клеток в интиму сосудов [8]. Постоянное повреждение эндотелия приводит к нарастанию сосудистой обструкции и облитерации, и способствует прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов [3].

Все больше накапливаются данные, свидетельствующие о том, что воспаление и аутоиммунный ответ могут способствовать возникновению и прогрессированию ЛАГ СЗСТ, особенно у пациентов с СКВ и ЗСТ смешанного типа, которым требуется раннее введение кортикостероидов и иммунодепрессантов во избежание необратимых патологических изменений в легочных сосудах. И наоборот, иммуносупрессоры не эффективны при ЛАГ СС, что требует своевременной и агрессивной терапии ЛАГ-специфическими препаратами [5].

Выраженная взаимосвязь между аутоиммунными механизмами и легочной гипертензией у пациентов с СС была проанализирована и продемонстрирована Nunes J.P. и соавт. в одной из своих работ, в которой изучались сообщения о ЛАГ СЗСТ, приведенных в двух основных научных баз данных [10].

Больные с ЛАГ СЗСТ – это преимущественно пациенты женского пола (соотношение женщины:мужчины 4:1), более старшего возраста (средний возраст на момент установления диагноза более 60 лет), могут иметь сопутствующие заболевания и меньшую выживаемость. Нескорректированный риск смерти для ЛАГ СС, по сравнению с иЛАГ составляет 2,9 лет, что в целом аналогично таковому при иЛАГ [2].

Симптоматика и клинические проявления ЛАГ СЗСТ и иЛАГ очень схожи, и только проведение скрининговых иммунологических тестов позволяет правильно поставить диагноз в пользу ЛАГ СЗСТ. У пациентов с СС при отсутствии симптомов ЛГ рекомендовано выполнять ежегодно ЭхоКГ-исследование в качестве скринингового исследования, определять диффузионную способность легких и уровень биомаркеров [2].

Клиническая симптоматика ЛАГ прежде всего обусловлена признаками правосторонней сердечной недостаточности и включает в себя одышку, повышенную утомляемость и слабость, боль в груди, синкопальные состояния, перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки нижних конечностей [2,3].

Одышка инспираторного характера с тенденцией к прогрессированию, является одним из первых симптомов заболевания и часто сопровождается утомляемостью, болью в области сердца, головокружением и синкопе [3,7].

Боль в грудной клетке у пациентов с иЛАГ различного характера, интенсивности и продолжительности. Головокружения и синкопальные состояния, как результат снижения сердечного выброса, также являются не редким проявлением ЛАГ и отмечаются более чем у половины больных с ЛГ [7].

Сердцебиения и перебои в работе сердца у 60-65% пациентов часто возникают на высоте физических нагрузок, при этом на ЭКГ даже в терминальной стадии заболевания не регистрируются «злокачественные нарушения ритма» [3].

Непродуктивный кашель отмечается у трети больных с иЛАГ и связан с рядом факторов (застойные явления в малом круге кровообращения, воспалительные изменения в бронхах, легких, раздражения возвратного гортанного нерва (при расширенном стволе ЛА)). К редким проявлениям ЛАГ относится осиплость голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва дилатированным стволом ЛА [7].

Отеки нижних конечностей, асцит, выраженная слабость – являются скорее симптомами прогрессирования заболевания и свидетельствуют о ПЖ дисфункции и нарастании степени трикуспидальной недостаточности [2,3].

Кровохарканье наблюдается реже большинства других симптомов (около 9%) и может быть вызвано чаще всего разрывами мелких бронхиальных артерий слизистой бронхов на фоне высокого ДЛА, так и тромбоемболиями в мелкие ветви ЛА (на фоне коагуляционных нарушений) [3,8].

При осмотре пациентов с иЛАГ, около 70% имеют цианоз губ и акроцианоз в различной степени выраженности [3]. Интенсивный «черный» цианоз, изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», являются довольно редким проявлением болезни и в основном в терминальной стадии [9]. У пациентов с выраженной гипертрофией и дилатацией ПЖ, можно верифицировать усиленную эпигастральную пульсацию, нередко усиленную пульсацию над ЛА во II – III межреберьях слева. При выраженной гипертрофии ПЖ пульсация перемещается к верхушечной области (ПЖ является верхушкой сердца в результате ротации). Признаками декомпенсации у пациентов с иЛАГ по большому кругу кровообращения являются отеки голеней и стоп, гепатомегалия, симптом «головы медузы» (расширение кожных вен вокруг пупка) [7].

Не утратила свою роль и аускультация, которая остается важным инструментом в руках клинициста. Она позволяет выявить типичные аускультативные шумы: акцент II тона над ЛА, который определяется у подавляющего большинства пациентов с иЛАГ, а также систолический шум трикуспидальной регургитации над мечевидным отростком с проведением вдоль правого края грудины и на верхушку сердца. При гипертрофии ПЖ шум может смещаться влево [7].

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Роль ревматолога сводится не только к постановке диагноза; при некоторых состояниях, таких как СКВ, обеспечение оптимальной иммуносупрессивной терапии является ключом к успешному лечению ЛГ, и, в отличие от простой иЛАГ, течение ЛАГ СЗСТ часто может сопровождаться осложнениями ЗСТ, равно как и симптомами прогрессирования ЛГ или появлением нежелательных явлений на фоне специфической терапии [4].

Патогномоничных симптомов ЛАГ нет, ранняя диагностика затруднена, по этой причине сроки от манифестации заболевания до постановки окончательного диагноза занимают около 1,5 – 2 лет. Ранняя диагностика во всем мире остается приоритетной задачей современной медицины и является залогом раннего лечения, так как лечение патогенетической терапией начинается в условиях сохранной функции правого желудочка (ПЖ) [2,3,7]. У всех пациентов необходимо исключить патологию, прежде всего левых отделов сердца, как наиболее распространенную причину ЛГ (около 75%), а также патологию

легких, ХТЭЛГ, и прочие редкие заболевания, приводящие к повышению ДЛА [2].

Современные методы диагностики ЛАГ и ЛАГ СЗСТ в обследовании пациентов достаточно известны и мало чем будут отличаться друг от друга. ЭхоКГ является неинвазивным скрининговым методом обследования пациентов с ЛГ. Она не только позволяет измерить ряд параметров (ДЛА, TAPSE, СВ, размеры камер сердца и ЛА), так необходимых для определения ЭхоКГ-вероятности ЛГ, но и исключить ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (врожденные пороки сердца (ВПС), поражения митрального и аортального клапанов) [3].

«Золотым стандартом» в диагностике ЛГ является КПОС – инвазивный метод, позволяющий определить гемодинамический тип ЛГ и установить окончательный диагноз. Неотъемлемым компонентом в КПОС для пациентов с иЛАГ является оценка вазореактивности или так называемая острая фармакологическая проба (ОФП). Цель ее выполнения – определить тех немногих пациентов-ответчиков с иЛАГ (около 10-25%) на возможную терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК). Ситуация с пациентами ЛАГ СЗСТ обстоит иначе. В менее 1% случаев наблюдается долговременный ответ на терапию БКК, что явилось одной из причин невыполнения ОФП у пациентов с ЛАГ СЗСТ в рутинной практике [2,3].

Конечно, лабораторная диагностика малополезна в выявлении ЛГ в целом, однако она так необходима для верификации некоторых вариантов ЛГ. Серологические исследования играют ключевую роль в исключении СЗСТ, а также других возможных причин ассоциированных форм ЛАГ (ВИЧ-инфекции, вирусные гепатиты) [2]. Интересно следующее, что около 40 % пациентов с ЛАГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител, но обычно в низком титре (1:80). Прицельное внимание следует уделить исключению системных заболеваний, в частности СС в связи с ее высокой распространенностью среди пациентов с ЛАГ. При ограниченной форме СС обычно обнаруживают антинуклеарные антитела, включая антитела к центромерам, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To и U1-RNP. Диффузная форма СС обычно ассоциирована с позитивными антителами U3-RNP. Пациенты, к примеру, с СКВ могут иметь антикардиолипиновые антитела [2].

### РОЛЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И МЕСТО РИОЦИГУАТА В ЛЕЧЕНИИ ЛАГ СЗСТ

Нарушение баланса между эндогенными медиаторами является причиной и следствием патологических процессов при ЛГ; медикаментозное воздействие на некоторые молекулярные пути и лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [2,3]. Теоретическая база в пользу применения таргетной терапии при ЛАГ СЗСТ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [3,14].

Абсолютная цель лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса низкого риска, который обычно ассоциирован с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам, хорошим качеством жизни, хорошей функцией ПЖ и низким риском летальности [2]. В целом, тактика ведения пациентов с ЛАГ СЗСТ и пациентов с иЛАГ должны соответствовать. Предпосылкой к такой рекомендации является тот факт, что пациенты с СЗСТ были включены в большинство наиболее важных рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводимых для одобрения целого ряда ЛАГ-специфических препаратов, вклю-

чая исследования комбинированной терапии. В результате подгруппового анализа пациентов с СЗСТ в большинстве РКИ был продемонстрирован благоприятный эффект таргетной терапии. В некоторых РКИ ответ на терапию в группе ЛАГ СЗСТ был более скромным по сравнению с группой иЛАГ [2].

Одним из таких крупных исследований является РКИ III фазы PATENT-1 (NCT00810693), целью которого стало изучение эффективности и безопасности риоцигуата для лечения ЛАГ. В нем приняло участие 443 пациента с ЛАГ, четверть из них (около 25 %) были с ЛАГ СЗСТ. Среди всех рандомизированных пациентов были как наивные, так и ранее леченные таргетной терапией (исключение иФДЭ-5). На период титрования и через 12 недель терапии (конец поддерживающей фазы исследования) производилась оценка состояния пациентов. Риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок у пациентов с ЛАГ и ряд вторичных показателей эффективности, так например Д6МХ увеличилась в среднем на 30 м среди пациентов, получавших максимальную разовую дозировку риоцигуата (2,5 мг) и уменьшилась в группе плацебо в среднем на 6 м через 12 нед исследования (средняя разница, посчитанная методом наименьших квадратов – 36 м; 95% ДИ 20–52;  $p < 0,001$ ). Отмечены также значимые улучшения ЛСС ( $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), ФК по ВОЗ ( $p = 0,003$ ) [19].

Долговременное лечение ЛАГ изучалось в РКИ PATENT-2 (NCT00863681) и включало 363 пациента (в том числе с ЛАГ СЗСТ), которые завершили исследование PATENT-1. Средняя продолжительность лечения на момент среза данных – 438 дней. В качестве первичной конечной точки была выбрана оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В исследовании PATENT-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции 6МХТ и ФК по ВОЗ. Частота выживаемости пациентов с ЛАГ через 1 год составила 97% (95% ДИ 94–98%) [20]. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ в исследовании PATENT-2 составила 93% (90–95) [21].

Humbert M. и соавт. отдельно изучили эффективность и безопасность риоцигуата для лечения ЛАГ СЗСТ по результатам исследований PATENT-1 и PATENT-2 [23]. Данное исследование представляет из себя проспективно спланированный анализ безопасности и эффективности риоцигуата в подгруппе пациентов с ЛАГ ЗСТ. Пациенты с ЗСТ в PATENT-1 (111 человек) были стратифицированы в три подгруппы:

- ЛАГ СС (66 пациентов);
- ЛАГ, ассоциированная с другими определенными ЗСТ (39 пациентов). Из них: ассоциированы с СКВ (18 пациентов), с ревматоидным артритом (11 пациентов) и ассоциированы с другими смешанными ЗСТ (10 пациентов);
- ЛАГ, ассоциированная с неуточненным ЗСТ (6 пациентов).

Из 111 пациентов, 86 получали риоцигуат (около 77%) (из них 71 пациент получали максимальную разовую дозировку 2,5 мг, а 15 пациентов – максимальную разовую дозировку 1,5 мг), другие 25 пациентов получали плацебо (23%). Примечательно, что в группе риоцигуата 79 пациентов и в группе плацебо 19 пациентов завершили PATENT-1.

94 (85%) пациента с ЛАГ ЗСТ завершили PATENT-1 и приняли участие в PATENT-2. Длительность терапии (среднее(СО)) в популяции пациентов с ЛАГ ЗСТ в PATENT-2 составила  $31 \pm 14$  месяцев. Уже к концу 12 недели терапия риоцигуатом в максимальной суточной дозировке 2,5 мг позволила увеличить Д6МХ в популяции пациентов с ЛАГ ЗСТ (среднее(СО)) на  $+18 \pm 51$  м в сравнении с уменьшением таковой в группе плацебо  $-8 \pm 110$  м. У пациентов с ЛАГ СС, которые получали риоцигу-

ат, отмечался меньший прирост Д6МХ ( $+4 \pm 43$  м), но при этом отмечалось существенное уменьшение Д6МХ в группе плацебо ( $-37 \pm 120$  м) к концу 12 недели.

В подгруппе пациентов ЛАГ, ассоциированных с другими определенными ЗСТ были показаны схожие улучшения в группах риоцигуата и плацебо к концу 12 недели. У наивных пациентов, пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию и пациентов с сопутствующей иммуносупрессивной терапией были продемонстрированы схожие изменения (от исходного) в Д6МХ (среднее(СО)) к концу 12 недели ( $21 \pm 53$ ,  $17 \pm 50$ ,  $14 \pm 63$  соответственно).

В исследовании PATENT-2 улучшения Д6МХ в значительной степени поддерживались в течение 2 лет у пациентов с ЛАГ ЗСТ; группах ЛАГ СС и ЛАГ, ассоциированная с другими определенными ЗСТ. У 97% пациентов с ЛАГ ЗСТ на терапии риоцигуатом к концу 12 недели ФК по ВОЗ улучшился, либо остался без изменений (в сравнении с 75% в группе плацебо). Результаты были схожими в подгруппах «ЛАГ СС» и «ЛАГ, ассоциированная с другими определенными ЗСТ». Авторы приходят к выводу, что риоцигуат позволил улучшить ряд конечных точек эффективности у пациентов с ЛАГ ЗСТ, включая Д6МХ, ФК по ВОЗ, ЛСС и сердечный индекс, несмотря на то что улучшения были менее выражены, чем в общей популяции пациентов PATENT-1.

На протяжении 2 лет терапии риоцигуатом в исследовании PATENT-2 выживаемость пациентов с ЛАГ ЗСТ была сходной с той, которая наблюдалась у пациентов с идиопатической/семейной ЛАГ в исследовании PATENT-2 (93%). Это важное наблюдение, поскольку ранее сообщалось, что смертность от ЛАГ ЗСТ выше, чем таковая при иЛАГ, несмотря на современную терапию.

Улучшения Д6МХ, которые были отмечены у ранее получавших терапию ЭРА пациентов, (53% популяции ЛАГ ЗСТ) позволяют предположить, что риоцигуат может оказать дополнительный терапевтический эффект (пользу) пациентам с ЛАГ ЗСТ, получающим ЭРА. Этот факт, в свою очередь, свидетельствует в пользу потенциального использования комбинированной терапии у данной подгруппы пациентов.

Эти же подтверждения можно встретить в обновленных рекомендациях консенсусной конференции в Кельне 2018, согласно которых для вновь диагностированных пациентов с классическими формами ЛАГ, а именно для молодых пациентов без значимых (серьезных) сердечно-легочных коморбидных состояний/заболеваний рекомендуют использовать начальную комбинированную терапию (двойная пероральная комбинированная терапия ЭРА и стимуляторы рГЦ или ЭРА и иФДЭ-5) в качестве стандарта лечения. Монотерапия больше не считается оптимальной для лечения таких пациентов. Пациентам с «классической» ЛАГ, которые находятся в зоне высокого риска рекомендуется тройная стартовая комбинированная терапия с добавлением аналогов простациклина. Для пациентов с ЛАГ и значимыми (серьезными) кардиопульмональными коморбидными состояниями/заболеваниями рекомендуется начинать лечение в режиме монотерапии. Комбинированная терапия у таких пациентов должна быть рассмотрена индивидуально в каждом конкретном случае. Данные рекомендации также предусматривают смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом в сравнении с эскалацией терапии [22]. Такой подход является ни безосновательным и это связано с большинством пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечающих на

терапию иФДЭ-5 [24].

Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндогенного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [25]. В связи с этим было высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [26].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO-рГЦ. Восстановление естественного метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблюдаемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [16, 24, 26].

При выборе ЛАГ-специфической терапии для лечения пациентов ЛАГ с системными заболеваниями, в частности СС, следует брать во внимание наличие генерализованной микроангиопатии и другие сосудистые поражения, такие как дигитальные язвы в анамнезе или на текущий момент. Лечение пациентов с ЛАГ СЗСТ более комплексное по сравнению с лечением пациентов, страдающих иЛАГ. Иммуносупрессивная терапия, комбинированная глюкокортикостероидная терапия и циклофосфамид могут улучшить клиническое состояние пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СКВ или смешанными ЗСТ [2].

Возможности применения комбинированной терапии при ЛАГ СЗСТ изучались в систематическом обзоре и метаанализе Pan J. и соавторов. В рамках исследования проводился поиск РКИ, в которых сравнивались стартовые комбинированная и монотерапия ЛАГ-специфическими препаратами у пациентов с СЗСТ, в базах Кокрановской библиотеки, MEDLINE, PubMed и EMBASE. В метаанализ были включены 6 РКИ с участием 963 пациентов. Авторами был сделан вывод о большей эффективности комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ СЗСТ в отношении риска клинического ухудшения и толерантности к физической нагрузке [11].

Имеются также единичные сообщения о комбинированной терапии пациентов с ЛАГ СС и СКВ (перекрестный синдром). Комбинированная терапия заключалась в назначении стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата и иммуносупрессивной терапии. В результате такого подхода к лечению наблюдалось уменьшение систолического ДЛА и более благоприятное течение СЗСТ [12].

В серии клинических случаев описаны пациенты с ЛАГ СЗСТ, которые были переведены с иФДЭ-5 на риоцигуат в результате недостаточного терапевтического ответа. Перевод на риоцигуат улучшил дыхательные и гемодинамические показатели и продемонстрировал благоприятный профиль безопасности [13].

Единственным представителем группы стимуляторов рГЦ на сегодняшний день является риоцигуат, в России он одобрен для лечения некоторых форм ЛАГ (иЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ СЗСТ) и ХТЭЛГ в монотерапии либо в комбинации с АРЭ или простаноидами [16]. За счет двойного механизма действия оказывает влияние на повышение уровня цГМФ и приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и антифиброзному эффекту, что было продемонстрировано на экспериментальных моделях ЛГ [15,18].

Такие группы препаратов, как простаноиды, иФДЭ-5 и АРЭ

способствуют улучшению гемодинамики и (или) функционального состояния, однако морфологические изменения ЛА вероятно ограничивают эффективность применения данной терапии [8]. Клиническим преимуществом риоцигуата является его эффективность при ЛАГ СЗСТ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия – независимость от уровня эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ5) изоферментов фосфодиэстераз [15,17].

## ОБСУЖДЕНИЕ

ЛАГ СЗСТ — представляет собой группу сложной и разнообразной патологии, при которой установка правильного диагноза как в отношении СЗСТ, так и в отношении формы ЛГ является первым и очень важным шагом к оптимальному лечению. Диагностика, лечение и наблюдение за такими пациентами требуют внимания не только к ЛГ, но и к системному заболеванию, лежащему в ее основе, по причине того, что прогрессирование заболевания и ухудшение состояния может быть вызвано как основным заболеванием, так и его осложнением (ЛГ) в виде сердечной недостаточности и снижения толерантности к постнагрузке [4].

Для пациентов с ЛАГ СЗСТ, рекомендуется использовать такой же алгоритм терапии, что и для пациентов с иЛАГ, что имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказательности (IC) [2].

Пациенты с ЛАГ ЗСТ имеют более неблагоприятный прогноз в сравнении с пациентами с иЛАГ; частота выживаемости пациентов с ЛАГ СС хуже, чем таковая у пациентов с ЛАГ ЗСТ, не связанной с СС. Ответ на ЛАГ-специфическую терапию у пациентов с ЛАГ ЗСТ (в частности ЛАГ СС) в сравнении с пациентами с иЛАГ часто снижен [23]. Современная таргетная терапия позволяет улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели некоторых форм ЛАГ, в том числе и ЛАГ СЗСТ. Более того, ее применение ассоциировано с достаточно высокими цифрами выживаемости пациентов, что подтверждает ряд клинических исследований и регистров [27].

Помимо вазодилатационной активности, риоцигуат также обладает антифибротическими, антипролиферативными и противовоспалительными эффектами. Риоцигуат может оказать дополнительный терапевтический эффект (пользу) пациентам с ЛАГ ЗСТ, получающим ЭРА. Этот факт, в свою очередь, свидетельствует в пользу потенциального использования комбинированной терапии у данной подгруппы пациентов [23].

Отражение потенциальной пользы комбинированной терапии были найдены в обновленных рекомендациях консенсусной конференции в Кельне. Стартовая комбинированная терапия для наивных пациентов и воздержание от нее для пациентов пожилых с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также смена иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, считается наиболее оптимальным подходом лечения пациентов с ЛАГ [22]. Безопасность и эффективность смены терапии с иФДЭ-5 на риоцигуат продемонстрирована в ряде исследований [24].

**Раскрытие интересов:** публикация при поддержке АО Байер. Компания Bayer поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации. Финансовая поддержка авторов за процесс/результат написания публикации не осуществлялась.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Evgenov O. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 September ; 5(9): 755–768.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015; 46(4): 903-75.
3. И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк. Монография «Легочная гипертензия». Практика. Москва, 2015; 17-108, 121-148, 189-227, 563-606.
4. Fayed H., Coghlan J.G. et al. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:173–183.  
DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685214>
5. Zanatta I. E. et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Experimental Biology and Medicine* 2019; 244: 120–131. DOI: 10.1177/1535370218824101
6. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111–117.
7. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение, Москва, 2018, с. 148. / T.V. Martynyuk. *Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment, Moscow, 2018, p. 148. [in Russian].*
8. С.Н. Авдеев и соавт. Легочная гипертензия: руководство для врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2019; 386–406.
9. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия, Москва, Нолидж, 1999, с. 141. / Belenkov Yu.N., Chazova I.Ye. *Primary pulmonary hypertension. Moscow: Nolidge, 1999. p. 141. [in Russian].*
10. Nunes J.P. et al. Prevalence of auto-antibodies associated to pulmonary arterial hypertension in scleroderma – A review. *Autoimmunity Reviews, Volume 17, Issue 12, December 2018, Pages 1186-1201.* <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.009>
11. Pan J., Lei L. et al. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36(6):1095-1102. Epub 2018 Jun 14.
12. Kuzuya K, Tsuji S, Matsushita M, et al. (March 26, 2019) Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus Overlap Syndrome with Pulmonary Arterial Hypertension Successfully Treated with Immunosuppressive Therapy and Riociguat. *Cureus* 11(3): e4327. doi:10.7759/cureus.4327
13. Raina A. et al. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ.* 2017 Sep; 7(3): 741–746. DOI: 10.1177/2045893217721694
14. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, РМОАГ. Клинические рекомендации «Легочная гипертензия», 2016 г. КР158 (доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/136>) (доступ по состоянию на 18.02.2019 г.).
15. А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология.* 2016; 26 (1): 85–91.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП-002639 от 25.09.2019 г. (доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isf s=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>) (доступ по состоянию на 20.06.2019 г.).
17. A. Kambakamba et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* Sep 2018, 52 (suppl 62) PA3049; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3049
18. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2014; 1: 113-118.
19. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
20. Rubin LJ et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1211–3.
21. Ghofrani H-A et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 361–71 ([http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)).
22. M.M. Hoeper, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018, *Int J Cardiol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
23. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2015-209087 (available on: <http://ard.bmj.com/content/early/2016/07/25/annrheumdis-2015-209087.long>) + supplementary appendix
24. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные гипертензии. 2018; 15 (2). DOI: 10.26442/2075-082X\_15\_2
25. Taran I, Martynyuk T, Chazova I et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* (2018) 196:745–753. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>.
26. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1064.
27. Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами. *Системные гипертензии.* 2017; 14 (3): 58–64.

Принята к публикации: 01.11.2019 г.

# THE ROLE OF RIOCIQUAT IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASE

<sup>1</sup>FEDERAL STATE BUDGETARY SCIENTIFIC INSTITUTION TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES;

<sup>2</sup>STATE AUTONOMOUS INSTITUTION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) REPUBLIC HOSPITAL No. 1—NATIONAL CENTER OF MEDICINE, REPUBLIC CARDIOLOGY DISPENSARY;

<sup>3</sup>STATE BUDGETARY INSTITUTION OF THE ROSTOV REGION ROSTOV REGIONAL CLINICAL HOSPITAL;

<sup>4</sup>STATE BUDGETARY HEALTHCARE INSTITUTION REGIONAL CARDIOLOGY DISPENSARY.

## SUMMARY

Soluble guanylate cyclase (sGC) is a key signal-transduction enzyme activated by nitric oxide (NO). Binding NO with sGC - enzyme catalyzes the synthesis of a signal molecule of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which plays an important role in the regulation of processes that affect vascular tone, proliferation, fibrosis and inflammation. Impaired bioavailability and/or responsiveness to endogenous NO has been implicated in the pathogenesis of cardiovascular and other diseases. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a well-known complication of systemic connective tissue diseases (CTD) and ranks second among the most common types of PAH after idiopathic PAH (IPAH). The usage of organic nitrates and other NO donors has limitations, including non-

specific interactions of NO with various biomolecules, lack of response and the development of tolerance following prolonged administration. Compounds that activate sGC in NO-independent manner might therefore provide considerable therapeutic advantages. The purpose of this article is to provide contemporary data on the management and treatment of patients, as well as the role of specific therapy and the place of riociguat in the treatment of patients with CTD associated PAH.

**Keywords:** *pulmonary hypertension (PH), pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases (PAH CTD), PAH-specific therapy, riociguat*

## Information about authors:

<b>Ivanov Kyundyul Ivanovich</b>	State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Republic Hospital No. 1—National Center of Medicine, Republic Cardiology Dispensary, Dr. Med. Sci, member of the Board of the Russian Cardiology Society, Chairman of the Yakutsk Regional Department. kardio14@mail.ru, +7 (914) 2893013, 4 Sergelyakhskoe shosse St., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russia, 677010. ORCID: 0000-0002-4084-6612
<b>Devetyarova Elena Almazovna</b>	State Budgetary Institution of the Rostov Region Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, Cardiologist helendiamond@yandex.ru, +7 (918) 5611885, 170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, Russia, 344015. ORCID: 0000-0003-1330-716X
<b>Yakovleva Olga Eduardovna</b>	State Budgetary Healthcare Institution Regional Cardiology Dispensary, Chelyabinsk, Russia, Head of the PH Center, Cardiologist, olga-vasil75@mail.ru, +7 (904) 9409860, ORCID: 0000-0001-7094-2034
<b>Corresponding author: Vasil'tseva Oksana Yaroslavna</b>	Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Dr. Med. Sci, Senior Researcher, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Tomsk Scientific Research Institute of Cardiology, Cardiologist, vasil'tseva@cardio-tomsk.ru, +7 (3822) 553445, 5 Kooperativny lane Tomsk, Russia, 634009; ORCID: 0000-0002-2932-3159

✉ VASILTSEVA@CARDIO-TOMSK.RU

**For citation:** Васильцева О.Я., Иванов К.И., Девятьярова Е.А., Яковлева О.Э. Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительных тканей. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 134-139 [Trans. into Eng. ed.: O. Vasil'tseva, K. Ivanov, E. Devetyarova, O. Iakovleva et al. The role of Riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:140-143]

## INTRODUCTION

The term PAH describes a group of conditions associated with PH, that have similar hemodynamic characteristics: precapillary PH with increased mean pulmonary arterial pressure (mean PAP)  $\geq 25$  mm Hg at rest (as assessed by right heart catheterization (RHC)), as well as a number of other parameters, such as pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)  $\leq 15$  mm Hg and pulmonary vascular resistance (PVR) of  $> 3$  Wood units [2,3].

PAH is a well-known complication of systemic connective tissue diseases (CTDs), especially systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue diseases (MCTD) and, to a

lesser extent, rheumatoid arthritis, dermatomyositis and Sjogren's syndrome. PAH CTD is one of the most common types of PAH in the western countries. Systemic scleroderma is a CTD associated with PAH, which is most prevalent in Europe and the United States, while systemic lupus erythematosus is more common in Asia. In these patients, PAH can develop due to interstitial lung damage, sarcoidosis, myositis, or as a result of isolated damage to the pulmonary vessels with the involvement of postcapillary venules [2,4]. This article provides a summary of the prevalence, current approaches to the diagnosis and treatment of patients with PAH CTD.

## EPIDEMIOLOGY

Data on the prevalence of PAH are well known and, according to various estimates, vary from 2.4 to 15 cases per million adults, reaching about 15–60 patients per million population in Europe [2,3]. PAH CTDs, mainly systemic scleroderma, are the leading cause [2] of PAH in the subgroup of PAH-associated forms. There is another point of view, about 90% of cases of PAH CTDs are associated with systemic sclerosis (74%), mixed connective tissue disease (8%) or systemic lupus erythematosus (8%) [5]. However, there is currently no accurate epidemiological data on the prevalence of both systemic diseases and PAH CTDs [1].

## SYSTEMIC SCLERODERMA

The data on the prevalence of PH in scleroderma depend on the used diagnostic method (RHC, Echocardiography), diagnostic approach and its accuracy (but often the method is based on the assessment of clinical symptoms or other “active screening” methods), and also SSc duration.

Despite of the fact that RHC was carried out in many recently published researchers, it should be noted that the pre-test likelihood of PH and the results of diagnostic tests were significantly different. In addition, there is lack of corresponding data on the relevant diagnostic measures and the screening protocols in most publications. Some changes in definition of PH proposed by the World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) may affect the prevalence of PAH SSc [2,4]. More recent studies showed the prevalence of PAH SSc as more than 10% in the population with at least 10 years disease duration. The incidence of PH in the patient population with SSc was estimated as 1–2% per year. According to some authors, there is a steady increase in the number of patients with PAH SSc [4].

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

There is still a significant uncertainty in prevalence of SLE, presumably of 0.5 to 17.5%. These data are based on small studies using echocardiography as the only assessment method. For example, the PAH SLE prevalence as 0.1% was calculated based on 28 patients with PAH SLE who were included in the register in the UK, between 2001 and 2006. Similar conclusions on the low prevalence of PAH SLE were obtained in several other countries, France and the United States [4].

## MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASES (MCTD)

The prevalence of other MCTDs associated with PH is rather difficult to estimate due to the high prevalence of SSc, the absence of clear criteria for differential diagnosis between MCTD subtypes, and misdiagnosis of some scleroderma forms as other MCTD subtypes [4].

## PATIENTS AND CLINICAL PICTURE

As in case with IPAH, impaired synthesis of vasoactive mediators, such as NO and prostacyclin, and increased levels of vasoconstrictors and proliferative mediators (endothelin-1) play a key role in the regulation of vascular tone and contribute to their remodeling in PAH CTD [5]. It should be noted that many modern theories of the PH pathogenesis focus on damage to the endothelium and the imbalance between vasoconstriction and vasodilation mediators [3]. Pulmonary vascular endothelial dysfunction is considered to be an integral pathophysiological factor that triggers the development and progression of PH [3,6]. Another interesting moment in the pathogenesis of PAH is the releasing of chemotactic factors responsible for the smooth muscle cell migration into the vascular intima due to the damage of endothelial cells [8]. Permanent damage of the endothelium causes an increase in vascular obstruction and obliteration, and contributes to progressive remodeling of the pulmonary vessels [3].

There is growing evidence that inflammation and an autoimmune response could contribute to the onset and progression of PAH CTD, especially in patients with SLE and mixed CTD who require early usage of corticosteroids and immunosuppressants to avoid irreversible abnormal changes in the pulmonary vessels, and vice versa, immunosuppressant drugs are ineffective in PAH SSc, which

requires aggressive PAH-specific therapy [5].

J.P. Nunes et al. reviewed PAH CTD reports from two main scientific databases. The strong relationship between autoimmune mechanisms and pulmonary hypertension in patients with SSc was analyzed and demonstrated in one of their studies [10].

Patients with PAH CTD are mostly females (female to male ratio of 4:1), mainly older (mean age at the time of diagnosis is more than 60 years old), who may have comorbidities and lower survival rate. The unadjusted risk of death for PAH SSc compared with IPAH is 2.9 years, which is generally similar to that for IPAH [2].

The symptoms and clinical manifestations of PAH CTD and IPAH are very similar, with only screening immunological tests allowing to correctly diagnose PAH CTD. Patients with SSc without PH symptoms are recommended to annually undergo echocardiography as a screening investigation, determine the diffusing capacity of the lung (DL) and biomarker levels [2].

Clinical symptoms of PAH are primarily caused by signs of right heart failure and include dyspnea, fatigue and weakness, chest pain, syncope, irregular heart rate, cough and hemoptysis, and lower extremities edema [2,3].

Inspiratory dyspnea with a tendency to progression is one of the first symptoms of the disease and is often accompanied by fatigue, chest pain, dizziness and syncope [3,7].

Chest pain in IPAH patients has different features. Dizziness and syncope as a result of decreased cardiac output (CO) are also not uncommon manifestations of PAH and are observed in more than half of patients with PH [7].

In 60–65% of patients, palpitations and irregular heart rate often occur during intensive physical activity, while “malignant arrhythmias” are not recorded on the ECG even in the terminal stage of the disease [3].

Nonproductive cough occurs in one third of patients with IPAH and associated with a number of factors (pulmonary congestion, inflammatory changes in the bronchi, lungs, irritation of the recurrent laryngeal nerve (with dilated pulmonary artery)). Rare manifestations of PAH include hoarseness due to compression of the recurrent laryngeal nerve by the dilated PA [7].

Edema of the lower extremities, ascites, significant weakness are rather symptoms of disease progression and indicate right ventricular dysfunction and increasing severity of tricuspid regurgitation [2,3].

Hemoptysis is less common than most other symptoms (about 9%) and can be most often caused by ruptures of small bronchial arteries in the bronchial mucosa due to high PAP and by thromboembolism into small branches of the pulmonary artery (associated with coagulation disorders) [3,8].

An examination of patients with IPAH reveals about 70% of patients with cyanosis and acrocyanosis of different severity [3]. Intense “black” cyanosis, deformation of the fingers also known as “clubbed fingers”, and “watch-glass nails” are a rather rare signs of the disease and mainly in the terminal stage [9]. Patients with severe RV hypertrophy and dilatation may have epigastric pulsation over PA in the 2nd and 3rd left intercostal space. In severe RA hypertrophy, the pulsation moves to the apical region (RV becomes the heart apex as a result of rotation). Signs of decompensation in IPAH patients in the systemic circulation are swelling of the legs and feet, hepatomegaly, the “caput medusae” sign (dilated cutaneous veins around the umbilicus) [7].

Auscultation remains an important tool in the clinician’s practice. It allows to identify typical auscultatory murmurs: second heart sound over PA, which is detected in the overwhelming majority of IPAH patients, as well as the systolic murmur of tricuspid regurgitation over the xiphoid process, radiating to the right side of the sternum and to the apex of the heart. The murmur may shift to the left in RV hypertrophy [7].

## DIAGNOSIS AND TREATMENT

The role of a rheumatologist is not only making a diagnosis; in some conditions, such as SLE, optimal immunosuppressive therapy is the key to successful treatment of PH, and, unlike IPAH, PAH CTD can often be accompanied by complications of CTD, as well as symptoms

of PH progression or development of adverse events due to taken specific therapy [4].

There are no PAH-specific symptoms; early diagnosis is difficult, for this reason, the time from manifestation to the final diagnosis takes about 1.5 to 2 years. Early diagnosis remains a priority for current medicine throughout the world and is the key to early treatment, since pathogenetic treatment is started under conditions of intact right ventricular (RV) function [2,3,7]. It is necessary to rule out primarily the left heart disease as the most common cause of PH (about 75%), as well as lung disease, CTEPH, and other rare conditions leading to increased PAP in all patients [2].

Current diagnostic methods for PAH and PAH CTD during an examination of patients are well known and will not differ significantly from each other. Echocardiography is a non-invasive screening method for examination patients with PH. It not only allows to measure several parameters (PAP, TAPSE, CO, dimensions of the cardiac chambers and PA), so necessary to determine the echocardiographic probability of PH, but also to rule out PH due to a left heart disease (congenital heart defects (CHD), mitral and aortic valve diseases) [3].

The “gold standard” in the diagnosis of PH is RHC — an invasive method that allows to determine the PH hemodynamic type and determine a diagnosis. An integral component in RHC for IPAH patients is an assessment of vasoreactivity or the so-called acute vasodilator testing (AVT). Its purpose is to identify those few responders with IPAH (about 10–25%) to possible therapy with calcium channel blockers (CCBs). The situation with PAH CTD patients is different. Less than 1% of patients experience a long-term response to CCB therapy, which is one of the reasons for not performing AVT in PAH CTD patients in routine practice [2,3].

Indeed, laboratory tests are less useful than others in detecting PH, but they are necessary for verification of some PH variants. Serological tests play a key role in ruling out CTDs, as well as other possible causes of associated forms of PAH (HIV infection, viral hepatitis) [2]. Interestingly, about 40% of PAH patients have increased titers of antinuclear antibodies, but usually low (1:80). Close attention should be paid to ruling out systemic diseases, in particular SSc because of its high prevalence among PAH patients [2].

In limited SSc, antinuclear antibodies are usually detected, including anti-centromere, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-U3-RNP, anti-B23, anti-Th/To and anti-U1-RNP antibodies. Diffuse scleroderma is usually associated with positive anti-U3-RNP antibodies. Patients with SLE, for example, may have anticardiolipin antibodies [2].

### THE ROLES OF CONSERVATIVE TREATMENT AND RIOCIQUAT FOR THE TREATMENT OF PAH CTD

An imbalance between endogenous mediators is the cause and consequence of pathological processes in PH; drug effects on certain molecular pathways are the basis of current PAH-specific therapy with prostanoids, endothelin receptor antagonists (ERAs), phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5 inhibitors) and soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators [2,3]. The theoretical evidence for PAH-specific therapy usage in PAH CTD is based on physiological, pathomorphological, and functional similarities of these PH forms [3,14].

The absolute goal of therapy for PAH is to achieve a low-risk status, which is usually associated with good exercise tolerance, good quality of life, good RV function, and low risk of mortality [2].

In general, the management of patients with PAH CTD and patients with IPAH should be similar. This recommendation comes from the fact that many patients with CTDs were included in the majority of randomized clinical trials (RCTs) conducted to receive approvals for a range of PAH-specific drugs, including combination therapy trials. A subgroup analysis of patients with CTDs in most RCTs showed the beneficial efficacy of specific therapy. In some RCTs, the response to treatment in the PAH CTD group was more modest compared to the IPAH group [2]. One of these major studies is a phase III RCT, PATENT-1 (NCT00810693), the objective of which was to investigate

the efficacy and safety of riociguat for the treatment of PAH. The study included 443 PAH patients, with a quarter of them (about 25%) having PAH CTD. All randomized patients were both: naive and pretreated with PAH-specific therapy (except for PDE5 inhibitors).

The patients were assessed during the titration period and after 12 weeks of therapy (the end of the maintenance phase of the study). Riociguat significantly improved exercise capacity and some other parameters in PAH patients (mean 6MWD increased to 30 m in patients treated with the maximum single dose of riociguat (2.5 mg) and decreased to 6 m in the placebo group at study week 12 (the mean difference calculated by the least squares method is 36 m; 95% CI: 20–52;  $p < 0.001$ ). Significant improvements were also noted in PVR ( $p < 0.001$ ), NT-proBNP ( $p < 0.001$ ), and WHO FC ( $p = 0.003$ ) [19].

Long-term treatment of PAH was studied in the PATENT-2 RCT (NCT00863681) and included 363 patients (including those with PAH CTD) who completed the PATENT-1 study. The mean treatment duration of it was 438 days. An assessment of the safety and tolerability of long-term treatment with riociguat was selected as the primary endpoint. The PATENT-2 study showed further improvements in 6MWD and WHO FC. The survival rate for PAH patients at 1 year was 97% (95% CI 94–98%) [20]. The two-year survival rate for PAH patients in the PATENT-2 study was 93% (90–95) [21].

Humbert M. et al. separately studied the efficacy and safety of riociguat for the treatment of PAH CTD patients based on results of both trials: the PATENT-1 and PATENT-2 studies [23]. This research is a prospectively planned analysis of the safety and efficacy of riociguat in a cohort of patients with PAH CTD. Patients with CTD in PATENT-1 (111 patients) in a prospectively defined PAH CTD cohort were stratified into three subgroups:

- PAH SSc (66 patients);
- PAH associated with other specific CTDs (39 patients). Of these: PAH associated with SLE (18 patients), rheumatoid arthritis (11 patients) and other mixed CTDs (10 patients);
- PAH associated with an unspecified CTD (6 patients).

86 patients out of 111, received riociguat (about 77%) (of which 71 patients received a maximum single dose of 2.5 mg, and 15 patients - a maximum single dose of 1.5 mg), the other 25 patients received placebo (23%). Notably, 79 patients from the riociguat group and 19 patients from the placebo group completed the PATENT-1 study. 94 (85%) patients with PAH CTD completed the PATENT-1 study and participated in the PATENT-2 study. The treatment duration (mean (SD)) in the PAH CTD patient population in the PATENT-2 study was  $31 \pm 14$  months.

By the end of week 12, therapy with the maximum daily dose of riociguat, 2.5 mg, allowed to increase 6MWD in the PAH CTD patient population (mean (SD)) by  $+18 \pm 51$  m compared with a decrease in that in the placebo group of  $-8 \pm 110$  m. Patients with PAH SSc treated with riociguat experienced a smaller increase in 6MWD ( $+4 \pm 43$  m), but there was a significant decrease in 6MWD in the placebo group ( $-37 \pm 120$  m) by the end of week 12. Similar improvements were observed in the riociguat and placebo groups by the end of week 12 in the subgroup of patients with PAH associated with other specific CTDs.

Similar changes (compared to the baseline) in 6MWD (mean (SD)) by the end of Week 12 ( $21 \pm 53$ ,  $17 \pm 50$ ,  $14 \pm 63$ , respectively) were demonstrated in naive patients, patients previously treated with PAH-specific therapy, and patients treated with concomitant immunosuppressive therapy.

In the PATENT-2 study, improvements in 6MWD were significantly maintained for 2 years in patients with PAH CTD; groups of PAH SSc and PAH associated with other specific CTDs. The WHO FC improved or remained unchanged (compared to 75% in the placebo group) in 97% of patients with PAH CTD during the treatment with riociguat by the end of week 12. The results were similar in the PAH SSc and PAH associated with other specific CTDs subgroups.

The authors concluded that riociguat improved a number of efficacy endpoints in patients with PAH CTD, including 6MWD, WHO FC, PVR and cardiac index, although the improvements were less pronounced

than in the whole PATENT-1 patient population.

Over 2 years of riociguat therapy in the PATENT-2 study, the survival rate of patients with PAH CTD was similar to that observed in patients with idiopathic/heritable PAH in the PATENT-2 study (93%). This is an important observation, as it was previously reported that mortality from PAH CTD is higher than that in IPAH, despite current therapy.

Improvements in 6MWD in patients previously treated with ERA (53% of the PAH CTD population) suggest that riociguat may have an additional therapeutic effect (benefit) for ERA-treated patients with PAH CTD. This fact supports the potential use of combination therapy in this patient subgroup.

The same evidence can be found in the updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018, according to which, the initial combination therapy (dual oral combination therapy with ERA and sGC stimulators or ERA and PDE5 inhibitors) is recommended as the standard approach for patients newly diagnosed with classic forms of PAH, i.e. younger patients without significant (serious) cardiopulmonary comorbidities. The use of monotherapies was no longer considered appropriate in such patients.

In high-risk patients with "classic" PAH, triple combination therapy including prostacyclin analogues should be considered.

For patients who suffer from PAH and significant cardiopulmonary comorbidities, initial monotherapy is recommended. The use of combination therapies for such patients should be considered individually.

These recommendations also support the switch therapy from PDE5 inhibitors to sGC stimulators on an individual basis, which, in some cases, may be the best approach in comparison with escalation of therapy [22]. This approach is not unreasonable, since most patients with PAH (according to some reports, up to 60%) do not respond properly to PDE5 inhibitors [24].

The reasons for this may lie in the reduced concentration of endogenous NO in the pulmonary vascular walls of patients with PAH, as well as in the breakdown of cGMP by PDE isoenzymes, in relation to which sildenafil has low or no activity [25]. In this regard, sGC stimulators were suggested to be a good alternative for PAH patients not responding to PDE5 inhibitors [26].

Riociguat has a dual mechanism of action: first, it helps increase the synthesis of cGMP through direct stimulation of sGC, similar to NO and independently of it; second, it sensitizes sGC to endogenous NO by stabilizing the NO-sGC binding. By restoring the natural metabolic NO-sGC-cGMP pathway, it causes an increase of cGMP production. The ability of riociguat to stimulate the synthesis of cGMP under NO deficiency, often observed in PAH, represents a potential advantage over PDE5 inhibitors [16, 24, 26].

The presence of generalized microangiopathy and other vascular damage such as digital ulcers should be taken into consideration when it comes to the choice of PAH-specific therapy for the treatment of PAH patients with systemic diseases, particularly with SSc. The treatment for patients with PAH CTDs is more complex than the treatment for IPAH patients. Immunosuppressive therapy, combination glucocorticoid therapy, and cyclophosphamide can improve the clinical condition of patients with PAH SLE or mixed CTDs [2].

The possibilities of using combination therapy in PAH CTD were studied in a systematic review and meta-analysis by Pan J. et al. The search was conducted among randomized controlled trials in the Cochrane Library, MEDLINE, PubMed and EMBASE databases, which directly compared the efficacy of PAH-specific combination therapy and monotherapy in patients with PAH CTD. This meta-analysis was one of the largest ones and included 6 RCTs involving 963 patients. The authors concluded that combination PAH-specific therapy can provide preferable therapeutic efficacy compared with monotherapy in patients with PAH CTD, through significant reduction of the risk of clinical deterioration and exercise capacity improvement [11].

There have also been few reports of combination therapy for patients with PAH SSc and SLE (overlap syndrome). The combination therapy included a sGC stimulator, riociguat, and immunosuppressive therapy. Due to this approach, there was a decrease in systolic PAP

and less severe symptoms of CDT [12].

A series of clinical cases described patients with PAH CTD who were switched from a PDE5 inhibitor to riociguat because of an inadequate therapeutic response. Switching to riociguat improved respiratory and hemodynamic parameters and demonstrated a favorable safety profile [13].

Nowadays, riociguat is the only sGC stimulator approved in Russia for the following indications: some forms of PAH (IPAH, inherited PAH, PAH CTD) and CTEPH in monotherapy or as part of combination therapy with ERA or prostanoids [16]. Due to the dual mechanism of action, it affects the increase of cGMP level, stimulates vasorelaxation, and suppresses proliferation, which were demonstrated in experimental PH models [15,18]. Such groups of drugs as prostanoids, PDE5 inhibitors and ERAs contribute to the improvement of hemodynamics and (or) WHO FC, however, morphological changes in PH probably limit the efficacy of this therapy [8]. The clinical advantage of riociguat is its efficacy in PAH CTDs, while potentially beneficial features of its mechanism of action are independence from endogenous nitric oxide levels in cGMP synthesis and independence from other (apart from PDE5 inhibitors) phosphodiesterase enzymes [15,17].

## DISCUSSION

PAH CTDs is a group of complex and diverse conditions, in which establishing a correct diagnosis both in relation to CTD and the PH form is the first and very important step to optimal treatment. Diagnosis, treatment and monitoring of such patients require attention not only to PH, but also to the underlying systemic disease, since the disease progression and worsening of the condition can be caused by both the underlying disease and its complication (PH) in the form of heart failure and exercise capacity [4].

It is recommended to use the same therapy for patients with PAH CTD as well as for IPAH, which has a high class of recommendations and level of evidence (IC) [2].

Patients with PAH CTD have a poorer prognosis than patients with IPAH; the survival rate of patients with PAH SSc is worse than that in patients with PAH CTD not associated with scleroderma. The response to PAH-specific therapy in patients with PAH CTD (in particular PAH SSc) is often lower than in IPAH patients [23].

Current PAH-specific therapy can improve the functional status, hemodynamic and laboratory parameters in some forms of PAH, including PAH CTD. The use of targeted therapy is associated with relatively high survival rates for patients, which is confirmed by a number of clinical studies and registers [27].

In addition to vasodilation activity, riociguat also has antifibrotic, antiproliferative and anti-inflammatory effects. Riociguat may have an additional therapeutic effect (benefit) for ERA-treated patients with PAH CTD. This fact, in turn, supports the potential use of combination therapy in this patient subgroup [23].

Potential benefits of the combination therapy were reflected in the updated recommendations from the Cologne Consensus Conference. Initial combination therapy for treatment-naïve patients and withholding it for elderly patients with severe comorbidities, as well as switching from PDE5 inhibitors to sGC stimulators on an individual basis, is considered the most optimal treatment approach for PAH patients [22]. The safety and efficacy of switching from PDE5 inhibitors to riociguat has been demonstrated in a number of studies [24].

**Disclosure:** the publication was supported by Bayer JSC. Bayer supported the technical editing of the article and facilitated interaction between the authors of this publication. The authors received no financial support for the process/result of publication writing.

## REFERENCES:

*References published on page 139*

Accepted for publication: 01.11.2019 г.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА IP-РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАЦИКЛИНА СЕЛЕКСИПАГ У ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является достаточно редким заболеванием сердечно-сосудистой системы неизвестной этиологии, однако самой частой формой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления  $>3$  единиц Вуда. Одним из ключевых звеньев патогенеза ИЛГ – нарушение пути простациклина, которое приводит к гипертрофии гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброзным изменениям, воспалительному ответу и вазоконстрикции, что способствует развитию ремоделирования мелких легочных артерий и артериол. В арсенале российского врача для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ есть только один

препарат, воздействующий на путь простациклина – ингаляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Селексипаг – это первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ. Эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON, самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с легочной гипертензией. В статье представлен клинический случай успешного применения селексипага в составе комбинированной терапии у пациента с ИЛГ.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, селексипаг.

## Сведения об авторах:

<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а ORCID: 0000-0002-9022-8097
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Валиева Зарина Солтановна</b>	К.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, v.zarina.v@gmail.com 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а ORCID: 0000-0002-9041-3604

✉ [V.ZARINA.V@GMAIL.COM](mailto:V.ZARINA.V@GMAIL.COM)

**Для цитирования:** Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Клинический случай успешного применения нового селективного агониста IP-рецепторов простациклина селексипаг у пациента с идиопатической легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 144-149 [Trans. into Eng. ed.: Z.S. Valieva, T.V. Martynyuk. Case Report on the Successful Use of a New Selective Prostacyclin IP Receptor Agonist, Selexipag, in a Patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 150-155]

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям, связанным с ремоделированием артерий малого круга кровообращения и повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Ранняя диагностика ЛАГ и своевременное назначение патогенетической терапии является существенной проблемой, как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в последние десятилетия достигнут существенный прогресс в изучении патофизиологических механизмов развития ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику ЛАГ-специфические препараты, влияющие на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы

типа 5 (ИФДЭ-5), стимулятор растворимой гуанилатциклазы и простаноиды. Несмотря на достигнутые успехи терапии, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием, показатели выживаемости пациентов остаются тревожными и требуют улучшения [1,2].

В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как риоцигуат и мацитентан [3,4], вместе с тем до настоящего времени в РФ отсутствуют парентеральные простаноиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

Учитывая долю тяжелых больных с ФК III–IV (ВОЗ) и, как следствие, увеличение потребности назначения комбинированной терапии, остается актуальной необходимость расши-

рения арсенала ЛАГ-специфических препаратов, в том числе из группы простаноидов, которая на сегодняшний день в РФ представлена только илопростом в ингаляционной форме.

Селексипаг – это первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ. Эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON, самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с легочной гипертензией. GRIPHON – это долгосрочное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое событийное исследование фазы III, проводившееся в параллельных группах, в котором приняли участие 1 156 пациентов с ЛАГ, проходивших лечение в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в том числе и в России [5]. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании являлось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения.

В качестве примера, отражающего эффективность и безопасность применения селексипага у пациентов с ЛАГ, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии, представляется следующий клинический случай.

Пациент Д., 24 лет, длительно наблюдается в отделе лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ).

Из анамнеза известно, одышка появилась с 14 лет, однако это не стало поводом обратиться к врачам. С 16 лет стали появляться синкопальные состояния на высоте нагрузок. Пациенту выставлялся диагноз вегетососудистая дистония. И только спустя 4 года пациент был направлен к кардиологу. По данным эхокардиографии (Эхо-кг) впервые выявлены признаки легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 95 мм рт. ст. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) не выполнялась. Выставлен диагноз «ИЛГ». Был назначен дилтиазем 90 мг/сут. На этой терапии в течение 4,5 лет

отмечалось постепенное ухудшение состояния, снижение толерантности к физической нагрузке. В связи с этим по месту жительства к терапии был добавлен в 2009 году бозентан 125 мг 2 раза в сутки. Через год в 2010 году пациент впервые поступает в НМИЦ кардиологии с явлениями декомпенсации по большому кругу кровообращения, синкопальными состояниями на высоте нагрузок.

По данным физикального обследования состояние пациента на момент поступления было расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не было отмечено. Отмечались отеки голеней и стоп. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца выявлено не было. При аускультации сердца обращал внимание акцент второго тона над лёгочной артерией (P2), систолический шум над трикуспидальным клапаном. Ритм сердца был правильный с ЧСС 71 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной системы патологические изменения выявлены не были. Нервно-психический статус и функции органов чувств не нарушены. По данным лабораторных исследований отмечалось повышение уровня NT-proBNP до 1850 нг/мл, в остальном существенных отклонений от нормальных значений не отмечено (табл. 1, 2).

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 379 м, при этом одышка по шкале Борга была 3 балла. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 72 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо. Изменение предсердного компонента по типу r-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По результатам Эхо-КГ было выявлено расширение правых отделов сердца, за счет чего отмечалось уменьшение ЛЖ (табл. 3), а также увеличение размеров лёгочного ствола до 3,1 см. Кроме того, определялась трикуспидальная регургитация 2

**ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ**

Название	Результат	Нормы	Ед. измерения
Креатинин	93	44,0 - 106,0	мкмоль/л
Глюкоза	4,26	3,50 - 5,80	ммоль/л
Триглицериды	1,66	0,50 - 2,30	ммоль/л
Калий	4,5	3,5 - 5,3	ммоль/л
Натрий	145,6	138,0 - 153,0	ммоль/л
Хлор	102,2	98,0 - 108,0	ммоль/л
Общий белок	79,5	64,0 - 83,0	г/л
Билирубин общий	30,7	1,7 - 20,5	мкмоль/л
АСТ	35	3,0 - 29,0	Ед/л
АЛТ	37	3,0 - 40,0	Ед/л
Холестерин	4,5	3,50 - 5,20	ммоль/л
ЛПВП-холестерин	0,95	0,90 - 1,89	ммоль/л
ЛПНП-холестерин	2,80	0,08 - 4,00	ммоль/л
NT-proBNP	1850	0,0 - 150,0	пг/мл
Д-димер	200	До 500	Нг/мл

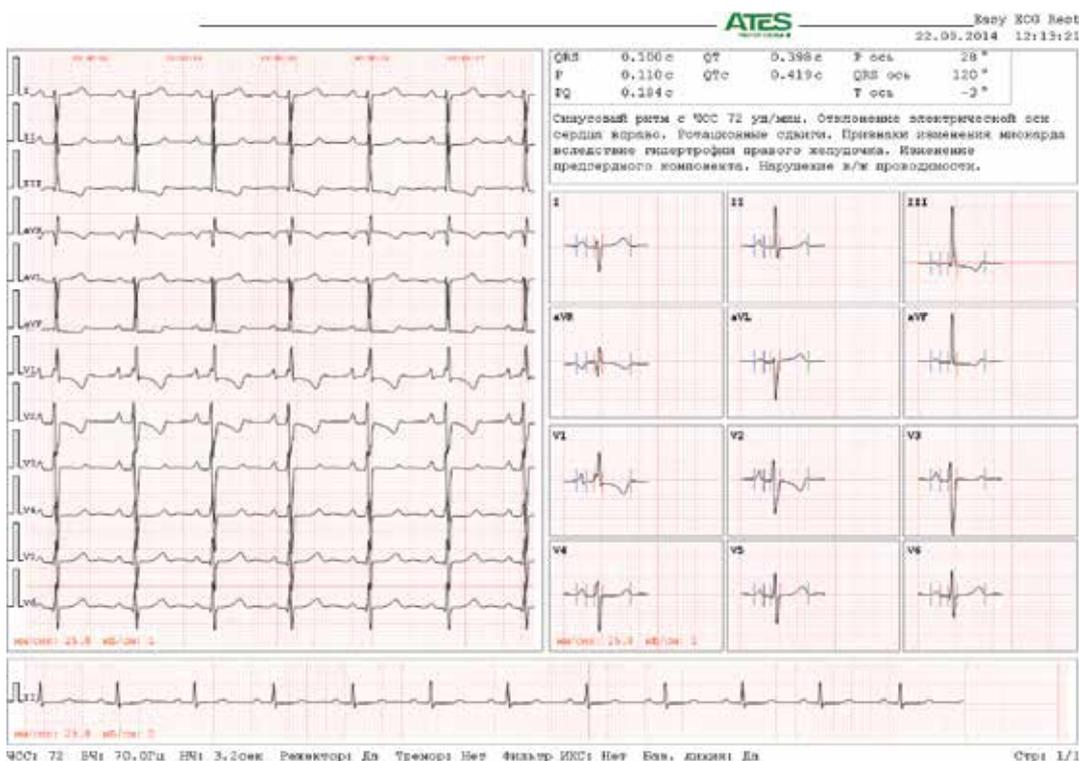


Рисунок 1.  
Электрокардиограмма  
пациента Д.

степени, СДЛА 75 мм рт. ст.; признаки повышения центрального венозного давления – расширение нижней полой вены и его недостаточное коллабирование на выдохе. При проведении рентгенографии органов грудной клетки определялись изменения, соответствующие высокой артериальной лёгочной гипертензии: увеличение коэффициента Мура до 38%, коэффициента Люпи до 40%. Расширение корней легких (ширина правого корня 16 мм); кардиоторакальный индекс = 57%.

Таким образом, по данным комплексного обследования, включавшего КПОС (табл. 4), подтвердился диагноз ИЛГ.

Учитывая отсутствие реализаций целей терапии (рис. 2), перед нами встал очевидный выбор в необходимости эскалации ЛАГ-специфической терапии.

На тот момент НМИЦ кардиологии был включен в исследование GRIPHON. Пациент был скринирован и рандомизирован в исследование.

Пациент принимал селексилаг 1200 мкг 2 раза в сутки. Глав-



Рисунок 2. Отсутствие целей терапии у пациента Д.

ным лимитирующим фактором дальнейшей титрации дозы была головная боль, требовавшая постоянного приема анальгетиков.

Таким образом, пациенту была назначена следующая терапия: Бозентан 125 мг 2 р/сут; Селексилаг 2400 мкг/сут; Ивабрадин 10 мг в сутки; Торасемид 7,5 мг; Спиринолактон 50 мг. Дилтиазем был отменен в связи со склонностью к гипотонии.

На данной терапии у пациента отмечалось улучшение состояния, сохраняется стабильный клинический эффект как по данным КПОС (табл. 4), Эхо-КГ (табл. 5), так и при оценке функционального статуса пациента (рис. 3). У пациента реализованы все цели терапии и достигнут низкий риск летальности в течение 1 года (табл. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия, воздействующая на ключевые механизмы патогенеза, является важным достижением современного медикаментозного лечения ЛАГ. Стратегия лечения пациентов с ИЛГ

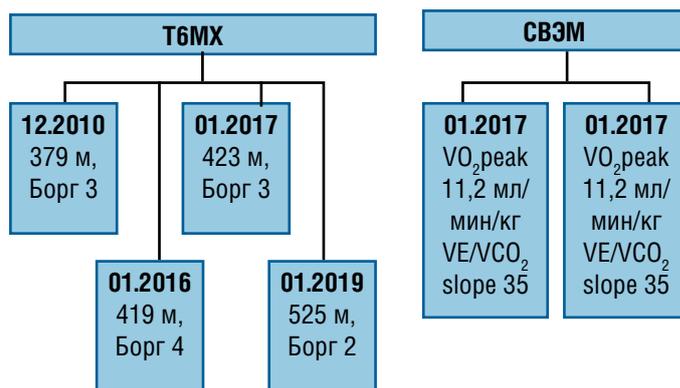


Рисунок 3. Динамика функционального статуса

ориентирована на достижение целей терапии, определяемых как низкий риск летального исхода, который включает: достижение функционального класса (ФК) I или II согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, нормализацию размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка (ПЖ) согласно эхокардиографическим данным и/или результатам магнитно-резонансной томографии (площадь правого предсердия (СПП) <18 см<sup>2</sup>, отсутствие жидкости

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

Название	Результат	Нормы	Ед. измерения
Базофилы	0,06	0,00 - 0,20	тыс./мкл
Гематокрит	33	37,0 - 47,0	%
Гемоглобин	12,92	12,00 - 16,00	г/дл
Коэфф. анизотропии эритроцитов	13,5	11,5 - 14,5	%
Лейкоциты	7,9	4,8 - 10,8	10*9/л
Лимфоциты	1,8	0,9 - 5,2	тыс./мкл
Моноциты	0,35	0,20 - 1,00	тыс./мкл
Нейтрофилы	5,9	1,9 - 8,0	тыс./мкл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	33	33 - 37	г/дл
Среднее содержание гемоглобина	28,3	27,0 - 31,0	пг
Средний объем эритроцита	82,8	81,0 - 99,0	фл
Тромбоцит	0,17	0,02 - 1,00	%
Тромбоциты	201	130 - 400	10*9/л
Эозинофилы	0,24	0,00 - 0,80	тыс./мкл
Эритроциты	4,69	4,20 - 5,40	10*12/л
СОЭ	10,0	0,0 - 20,0	мм/час

ТАБЛИЦА 3. ПАРАМЕТРЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ПАЦИЕНТА Д.

Показатели	Декабрь 2010	N
Ао, см	3.1	2.0–3.7
ЛП, см	3.0	2.0–4.0
КДР ЛЖ, см	3.5	4.0–5.5
ФВ, %	60	>60
ТЗСЛЖ, см	1.0	0.7–1.1
ТМЖП, см	1.0	0.7–1.1
ДИЭ ЛЖ	1,26	1
S ПП, см <sup>2</sup>	20	≤18
ПЗР ПЖ, см	3.3	<3.0
ТПСПЖ, см	0.7	≤0.5
TAPSE, см	1,37	>1,6
ФАС ПЖ, %	20,3	>35%
ФВ ПЖ (3D), %	29,4	>44%
СДЛА, мм рт. ст.	75	<36
ДЗЛА мм рт. ст.	6	
Ствол ЛА., см	3.1	<2.5
НПВ	2.2/1.5 коллаб. <50%	
ТК недостаточность	2	1

в перикарде), снижение среднего давления в правом предсердии (срДПП) <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, дистанцию теста-6-минутной ходьбы более 440 метров, значение пикового потребления кислорода ( $VO_{2peak}$ ) >15 мл/мин/кг и вентиляционного эквивалента по углекислому газу ( $VE/VCO_2 slope$ ) <36 л/мин согласно данным спирометрии (СВЭМ), нормальные значения N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и др. Риск летального исхода в течение 1 года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всех вышеупомянутых параметров [2, 6]. В арсенале российского врача для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ есть только один препарат, воздействующий на путь простаглицина – ига-

ляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5–25 минут в связи, с чем требуется 6–9 ежедневных сеансов ингаляции в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от применимой дозы препарата продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит дальней-

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КПОС

Показатели	Декабрь 2010	Январь 2016	Январь 2017	Февраль 2019	N
сДЛА/дДЛА/срДЛА мм рт. ст.	73/28/44	85/30/47	80/26/42	78/25/39	<25 (срДЛА)
ср ДПП, мм рт. ст.	9	8	6	6	2–6
ДЗЛА, мм ст. ст.	1	1	7	9	1–15
СВ, л/мин	3.9	4.6	4.6	4.8	4.0–8.0
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2.2	2.6	2.7	2.8	2,5-4,0
SvO <sub>2</sub> , %	61	60	58	67	60-80
ЛСС, дин·сек·см <sup>-5</sup>	790	782	678	500	<240

**ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЭХО-КГ**

Параметры	Сентябрь 2010 г.	Январь 2016 г.	Январь 2017 г.	Февраль 2019 г.	Норма
Ао, см	3.1	3.3	3.2	3.2	2.0–3.7
ЛП, см	3.0	3.3	3.3	3.4	2.0–4.0
КДР ЛЖ, см	35	4.1	4.2	4.2	4.0–5.5
ФВ, %	60	60	60	60	>60
ТМЖП, см	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
ТЗСЛЖ, см	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
ДИЭ ЛЖ	1.26	1.2	1.2	1.16	1
S ПП, см <sup>2</sup>	20	20	20	17.5	≤18
ПЗР ПЖ, см	3.3	3.4	3.2	2.7	<3.0
ТПСПЖ, см	0.7	0.6	0.6	0.55	≤0.5
ТАРСЕ, см	1.37	1.7	1.7	1.9	>1,6
FAC ПЖ, %	20.3	23	23	28	>35%
СДЛА, мм рт. ст.	75	89	70	73	<36
Ствол ЛА, см	3.1	3.2	3.2	3.0	<2.5
НПВ, см	2.2/1.5 коллаб. <50%	2.1/1.5			
коллаб. <50%	2.0/0.7с коллаб. >50%	2.1/1.0			
коллаб.>50%	до 2.2				
кол.>50%					
Степень ТР	2	1–2	1-2	1–2	1
Жидкость в перикарде	-	-	-	-	-

шему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста является кашель, который ограничивает применение препарата. Так же при ингаляции илопростом может повышаться риск развития бронхоспазма [7].

Селексипаг – первый селективный агонист рецепторов про-

стациклина (IP) для перорального назначения. В 2015 г. представлены результаты международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селексипага у пациен-

**ТАБЛИЦА 6. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА**

Определение прогноза	Низкий риск<5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск>10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодические обмороки	Повторяющиеся обмороки
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ДТ6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	Peak VO <sub>2</sub> >15 мл/мин/кг (>65% долж.) VE/VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11-15 мл/мин/кг (35-65% долж.) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36-44.9	Peak VO <sub>2</sub> <11 мл/мин/кг (<35% долж.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥45
Уровень NT-проBNP	BNP <50 нг/л NT-проBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-проBNP 300 – 1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-проBNP >1400 нг/л
Данные ЭХО-КГ / МРТ	S ПП<18 см <sup>2</sup> Нет жидкости в перикарде	S ПП 18-26 см <sup>2</sup> Нет или минимальное кол-во жидкости в перикарде	S ПП >26 см <sup>2</sup> Жидкость в перикарде
Гемодинамические показатели	ДПП <8 мм рт. ст. CI ≥2.5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. CI 2.0-2.4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. CI <2.01 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

тов с ЛАГ. При оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексипаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами эндотелиновых рецепторов и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная О2-терапия вследствие прогрессирования заболевания), на 40% (ОР 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78;  $p < 0,001$ ). Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селексипага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того (значение  $r$  для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% ДИ 0,32–1,35), иФДЭ-5 (ОР 0,58; 99% ДИ 0,37–0,91), комбинацию АРЭ с иФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ 0,39–1,01) или же не получали никакой ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ 0,32–1,03) [5]. Положительный эффект от применения селексипага прослеживался во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы [5]. Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносят селексипаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, диарея, тошнота [5, 7]. У нашего пациента добавление селексипага к уже принимаемому бозентану позволило стабилизировать состояние и достичь всех заявленных целей терапии. И что не мало важно, принимаемая доза селексипага у него была 1200 мкг 2 раза в сутки, что является не максимальной, однако это несколько не повлияло на положительный эффект препарата.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные зарегистрированные аналоги простаглицлина ассоциированы с рядом ограничений. Определенные свойства

селексипага включают доступность при пероральном применении и избирательность в отношении IP рецепторов, которые обеспечивают селексипагу потенциал улучшенной эффективности, безопасности и переносимости. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность селексипага как инновационного препарата для терапии ЛАГ.

Препарат на территории РФ зарегистрирован в июне 2019 года что, несомненно, расширяет возможности лечения ЛАГ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: диагностика и лечение/ Т.В. Мартынюк. – Москва: ООО «Медицинское ин формационное агентство», 2018. с. 304
2. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 4. С. 55-59. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890455-59>
4. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 4. С. 72-80. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890472-80>
5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия. М.: Практика, 2015. с 928
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис. Регистрационное удостоверение ЛСР-005775/10

Принята к публикации: 18.10.2019 г.

# CASE REPORT ON THE SUCCESSFUL USE OF A NEW SELECTIVE PROSTACYCLIN IP RECEPTOR AGONIST, SELEXIPAG, IN A PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION «NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,»  
RUSSIAN MINISTRY OF HEALTHCARE, CLINICAL CARDIOLOGY INSTITUTE NAMED AFTER A.L. MYASNIKOV, MOSCOW

## SUMMARY

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rather rare cardiovascular disease of unknown origin and, at the same time, the most common form of pulmonary arterial hypertension (PAH). It is characterized by increased mean pulmonary artery pressure of  $\geq 25$  mm Hg and increased pulmonary vascular resistance of  $> 3$  Wood units. One of the key components of IPH pathogenesis is the disorder in the prostacyclin pathway leading to hypertrophy of the smooth muscle and endothelial cells, fibrotic changes, inflammatory response and vasoconstriction, which results in small artery and arteriole remodeling. For severe cases of PAH, in Russia only used one drug acting on the

prostacyclin pathway, i.e., iloprost for inhalation. However, this therapy has a number of restrictions on the use. Selexipag is the first selective oral prostacyclin IP-receptor agonist intended for the treatment of patients with PAH. The efficacy and safety of Selexipag in patients with PAH were investigated in GRIPHON study, the largest-scale clinical trial ever conducted in patients with pulmonary hypertension. The publication presents a case of successful use of Selexipag as a part of the combination therapy in a patient with IPAH.

**Keywords:** idiopathic pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial hypertension, Selexipag.

## Information about authors:

<b>Martynyuk Tamila V.</b>	Dr. Med. Sc., Head of Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department of the Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov. 15a, 3rd Cherepkovskaya Street, Moscow, 121552 ORCID: 0000-0002-9022-8097
<b>Corresponding author: Valieva Zarina S.</b>	Cand. Med. Sc., Research Associate at Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department of the Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov, v.zarina.v@gmail.com 15a, 3rd Cherepkovskaya Street, Moscow, 121552 ORCID: 0000-0002-9041-3604

✉ [V.ZARINA.V@GMAIL.COM](mailto:V.ZARINA.V@GMAIL.COM)

**For citation:** Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Клинический случай успешного применения нового селективного агониста IP-рецепторов простациклина селексиपाг у пациента с идиопатической легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4: 144-149 [Trans. into Eng. ed.: Z.S. Valieva, T.V. Martynyuk. Case Report on the Successful Use of a New Selective Prostacyclin IP Receptor Agonist, Selexipag, in a Patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4: 150-155]

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease associated with the pulmonary circulation artery remodeling and increased pulmonary vascular resistance (PVR), which causes right ventricular failure and premature death of the patients. The early diagnosis of PAH and timely prescription of PAH pathogenetic therapy represents a substantial problem both in Russia and abroad. However, the recent decades have seen a substantial progress in the study of PAH pathophysiologic mechanisms, which has made it possible to put a number of PAH-specific drugs acting on the key components of PAH pathogenesis into clinical practice: endothelin receptor antagonists (ERA), phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 inhibitors), soluble guanylate cyclase stimulators and prostanoids. Despite the achieved success in PAH therapy, it is still an incurable disease, and the survival rates still give rise to concern and have to be improved [1,2].

During the last years, new generation of PAH-specific drugs, such as riociguat and macitentan, have been put into clinical practice [3,4], however, parenteral prostanoids used in the most severe cases are unavailable in the Russian Federation up to the present day.

Considering the share of severe cases – of functional classes III–IV (WHO) – and thus the increased need for combination therapy prescription, it remains relevant to extend the range of PAH-specific drugs, including the group of prostanoids that is currently only represented by iloprost for inhalation in the Russian Federation.

Selexipag is the first selective oral prostacyclin IP-receptor agonist intended for the treatment of patients with PAH. The efficacy and safety of Selexipag in patients with PAH was investigated in the GRIPHON study, the largest-scale clinical trial ever conducted in patients with pulmonary hypertension. GRIPHON was a phase III long-term, multi-center, randomized, placebo-controlled, event-driven study conducted in parallel groups, which enrolled of 1,156 patients with PAH who received treatment in 181 healthcare centers in 39 countries, including Russia [5]. The composite primary endpoint of the study was set as a period from randomization to disease progression (hospitalization for worsening of PAH, or initiation of treatment with parenteral prostanoids, or long-term oxygen therapy, or the need for lung transplantation, or balloon atrial septostomy), or death, until the end of the treatment period.

The following case is provided as an example to demonstrate the efficacy and safety of the use of Selexipag in patients with PAH, as well as the possibility of optimizing the medical therapy.

The patient D. of 24 years old has been observed for a long time in the Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department of the Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov, with the diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).

According to the medical history, the patient first experienced shortness of breath at the age of 14, however, the patient did not consult a doctor then. At the age of 16, the patient first experienced syncopal conditions at the peak loads. The diagnosis of vegetovascular dystonia was set for the patient. And after as long as 4 years, the patient was sent to a cardiologist. Based on echocardiography (Echo-CG) data, signs of pulmonary hypertension have been detected for the first time, with the pulmonary artery systolic pressure (PAPs) of 95 mm Hg. No right heart catheterization (RHC) has been conducted. The diagnosis of IPAH was set. Diltiazem, 90 mg per day, was prescribed. During 4.5 years of the therapy, gradual worsening of the patient's condition and a reduction in exercise tolerance was observed. Therefore, the local healthcare facility professionals supplemented the therapy with Bosentan, 125 mg, twice daily. After a year, in 2010 the patient was for the first time admitted to the National Medical Research Center of Cardiology, with systemic circulation decompensation and syncopal conditions at peak loads.

Based on physical examination data, the patient's condition as of the time of admission was assessed as moderately severe. The skin was clean, of physiologic coloration, no lymph nodes were palpable, no visible pathology of the osteoarticular and muscular systems was observed. Shin and foot edema was observed. The chest shape was normosthenic, both of the hemithoraxes uniformly participated in respiratory movements, the chest was painless on palpation, and clear percussion sound was heard. Vesicular respiration was heard above the lungs, and no wheezes were heard. No expansion of the borders of relative heart dullness was revealed in the course of the circulation organs examination. During auscultation of the heart, loud second heart sound was heard above the pulmonary artery (P2), and the systolic murmur was noted above the tricuspid valve. The cardiac rhythm was regular, with the heartbeat rate of 71 beats

per minute; blood pressure 110/70 mm Hg. No pathologic changes were detected as a result of examination of the digestive and the urinary system. No impairment of the neuropsychological status or sensory function was revealed. According to the laboratory test data, increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) up to 1,850 ng/ml was observed, with no other substantial deviations from the normal values (Tables 1, 2).

In a 6-minute walking distance (6MWD), the distance covered was 379 m, and the shortness of breath was assessed as 3 points of Borg scale. Electrocardiogram (ECG): sinus rhythm with the heartbeat rate of 72 beats per minute; right axis deviation, p-pulmonale type change in the atrial wave, sings of right ventricular hypertrophy. Incomplete right bundle branch block (Fig. 1).

In the Echo-CG, right heart enlargement was observed, with associated LV size reduction (Table 3) as well as the pulmonary trunk enlargement up to 3.1 cm. Moreover, 2nd degree tricuspid regurgitation, PASP 75 mm Hg; and sings of increased central venous pressure, i.e., enlarged inferior vena cava and its insufficient collapse during expiration, were observed. In the X-ray examination of chest organs, changes corresponding to high-degree arterial pulmonary hypertension, i.e., Moor index increase to 38%, Lupi index increase to 40%, were observed. Enlargement of the lung roots (right root breadth of 16 mm); cardio-thoracic index = 57%.

Thus, based on the complete examination data, including RHC (Table 4), the diagnosis of IPAH was confirmed.

Considering the failure to achieve the therapy goals (Fig. 2), we obviously had to choose PAH-specific therapy escalation.

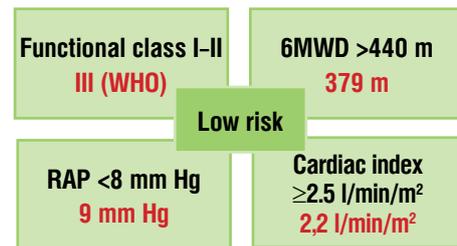


Figure 2. Absence of therapy goals in the patient D

TABLE 1. BIOCHEMICAL BLOOD TEST RESULTS

Test	Result	Normal values	Unit of measurement
Creatinine	93	44,0 - 106,0	µmol/l
Glucose	4,26	3,50 - 5,80	mmol/l
Triglycerides	1,66	0,50 - 2,30	mmol/l
Potassium	4,5	3,5 - 5,3	mmol/l
Sodium	145,6	138,0 - 153,0	mmol/l
Chlorine	102,2	98,0 - 108,0	mmol/l
Total protein	79,5	64,0 - 83,0	g/l
Total bilirubin	30,7	1,7 - 20,5	µmol/l
AST	35	3,0 - 29,0	Unit/l
ALT	37	3,0 - 40,0	Unit/l
Cholesterol	4,5	3,50 - 5,20	mmol/l
HDL cholesterol	0,95	0,90 - 1,89	mmol/l
LDL cholesterol	2,80	0,08 - 4,00	mmol/l
NT-proBNP	1850	0,0 - 150,0	pg/ml
D-dimer	200	До 500	ng/ml

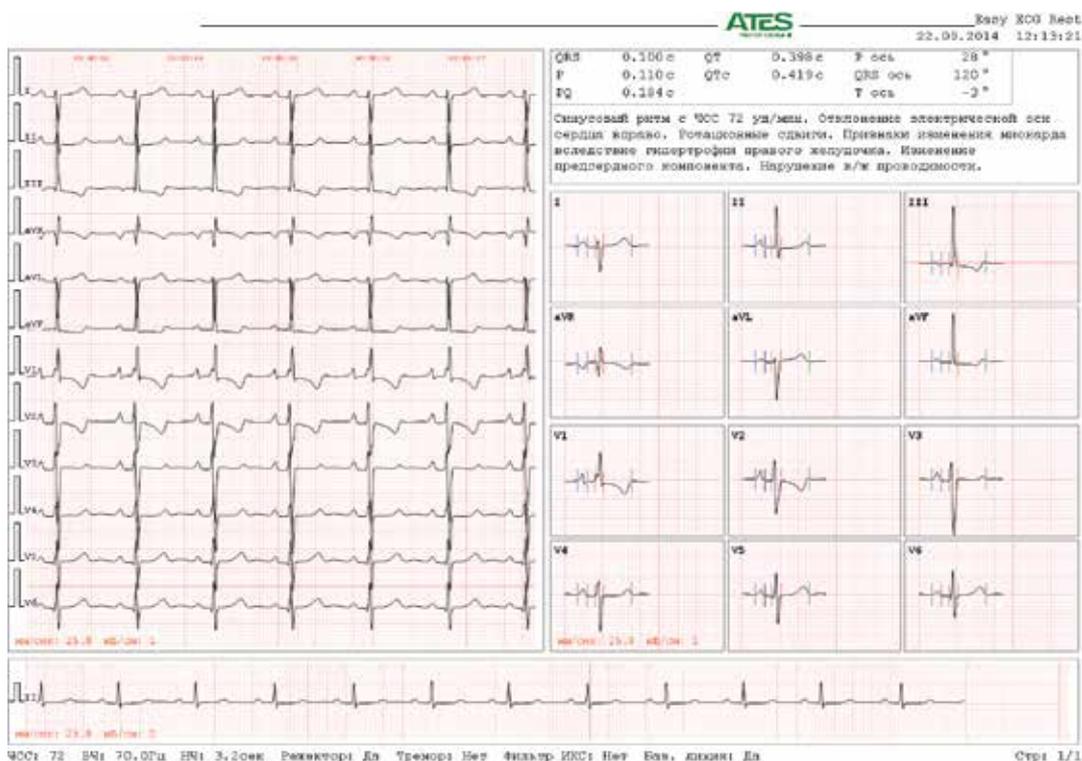


Figure 1. Electrocardiogram of the patient D

At that time, the National Medical Research Center of Cardiology was included in GRIPHON study. The patient was scanned and randomized into the study.

The patient received selexipag 1,200 µg, twice daily. The principal factor limiting further dose titration was headache that required constant analgesic intake.

Thus, the following therapy was prescribed to the patient: Bosentan 125 mg, twice daily; Selexipag 2400 µg per day; Ivabradine 10 mg per day; Torasemide 7.5 mg; Spironolactone 50 mg. Diltiazem was withdrawn because of the hypotension tendency.

In response to the therapy, the patient's condition has improved, and stable clinical effect is confirmed by both RHC (Table 4), Echo-CG (Table 5) data, and by assessment of the patient's functional status (Fig. 3). All therapy goals and also a low 1 year mortality risk have been achieved in the patient (Table 6).

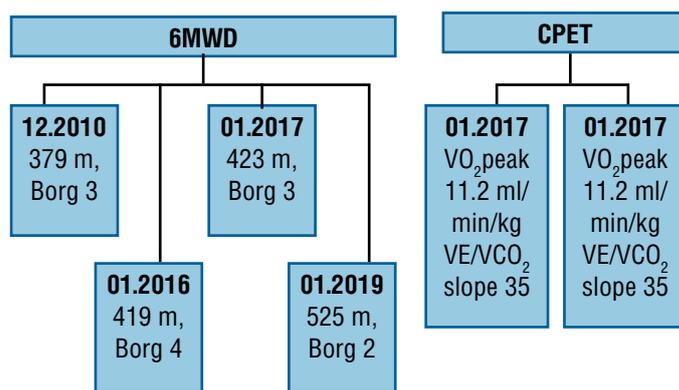


Figure 3. Functional status changes

TABLE 2. CLINICAL BLOOD TEST RESULTS

Test	Result	Normal values	Unit of measurement
Basophils	0,06	0,00 - 0,20	thous./µl
Hematocrit	33	37,0 - 47,0	%
Hemoglobin	12,92	12,00 - 16,00	g/dl
RBC anisotropy factor	13,5	11,5 - 14,5	%
Leukocytes	7,9	4,8 - 10,8	10*9/l
Lymphocytes	1,8	0,9 - 5,2	thous./µl
Monocytes	0,35	0,20 - 1,00	thous./µl
Neutrophils	5,9	1,9 - 8,0	thous./µl
Mean corpuscular hemoglobin concentration	33	33 - 37	g/dl
Mean cell hemoglobin	28,3	27,0 - 31,0	pg
Mean corpuscular volume	82,8	81,0 - 99,0	fl
Thrombocrit	0,17	0,02 - 1,00	%
Platelets	201	130 - 400	10*9/l
Eosinophils	0,24	0,00 - 0,80	thous./µl
Erythrocytes	4,69	4,20 - 5,40	10*12/l
ESR	10,0	0,0 - 20,0	mm/h

TABLE 3. ECHOCARDIOGRAPHY DATA AS AT THE TIME OF ADMISSION OF PATIENT D

Parameters	December 2010	N
AO, cm	3.1	2.0–3.7
LA, cm	3.0	2.0–4.0
LV EDD, cm	3.5	4.0–5.5
EF, %	60	>60
LV PWT, cm	1.0	0.7–1.1
IVST, cm	1.0	0.7–1.1
diastolic LV eccentricity index	1,26	1
RA area, cm <sup>2</sup>	20	≤18
RV anterior-posterior dimension, cm	3.3	<3.0
RV anterior wall thickness, cm	0.7	≤0.5
TAPSE, cm	1,37	>1,6
FAC RV, %	20,3	>35%
RV EF (3D), %	29,4	>44%
PASP, mm Hg	75	<36
WP, mm Hg	6	
PA trunk, cm	3.1	<2.5
IVC	2.2/1.5 collapse <50%	
Tricuspid insufficiency	2	1

## DISCUSSION

The therapy acting on the key components of the pathogenesis is an important achievement in the current medication approaches to PAH. The strategy of treating IPH patients is oriented towards achievement of the therapy goals defined as a low mortality risk, which includes: arrival at I or II functional class according to the classification of World Health Organization, normalization of the dimensions of the right heart compartments and of the right ventricle (RV) function as determined by echocardiography data and/or magnetic resonance tomography data (right atrium area (RA) <18 cm<sup>2</sup>, no pericardial effusion), reduction in the mean right atrial pressure (MRAP) <8 mm Hg and increase in the cardiac index (CI) ≥2.5 l/min/m<sup>2</sup>, distance in the 6-minute walk test of over 440 meters, peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub> peak) >15 ml/min/kg and carbon dioxide ventilation equivalent (VE/VCO<sub>2</sub> slope) <36 l/min as determined by the Cardiopulmonary test (CPET) data, normal values of NT-proBNP, etc. The risk of 1 year mortality is determined in PAH patients by assessing all the foregoing factors [2, 6]. For severe cases of PAH, the Russian doctors have only one drug acting on the prostacyclin pathway, i.e., iloprost for inhalation. However, this therapy has a number of restrictions on the use. The inhalation form of iloprost is characterized by the half-life of 5–25 minutes,

therefore 6 to 9 daily inhalation sessions are required, depending on the patient's individual need and tolerability. Depending on the applicable product dose, the inhalation session duration is about 4 to 10 min. It is necessary to use a new Iloprost ampoule for each inhalation. The entire ampoule content is to be transferred to the nebulizer chamber immediately before use. It is necessary to strictly observe hygiene and inhalator cleaning instructions. The solution that has not been spent for inhalation is not suitable for further use. The inhalation administration of Iloprost is frequently accompanied by such local adverse reaction as coughing, which restricts the use of the drug. The inhalation of Iloprost may also increase the risk of bronchial spasm development [7].

Selexipag is the first oral selective prostacyclin receptor (IP) agonist. In 2015, the results of a III phase international, double-blind, placebo controlled clinical study involving parallel groups randomized in a ratio of 1:1 (GRIPHON) were presented. The principal objective of the study was to assess the long-term efficacy and safety of Selexipag in patients with PAH. According to clinical outcome assessment of 1,156 PAH patients as part of the GRIPHON study, Selexipag used either as a single agent or in combination with endothelin receptor agonists and/or phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 inhibitors) provided

TABLE 4. RHC PARAMETER TRENDS

Parameters	December 2010	January 2016	January 2017	February 2019	N
PAPs/PAPd/ PAPm, mm Hg	73/28/44	85/30/47	80/26/42	78/25/39	<25 (срДПА)
mRAP, mm Hg	9	8	6	6	2–6
PAWP, mm Hg	1	1	7	9	1–15
CO, l/min	3.9	4.6	4.6	4.8	4.0–8.0
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2.2	2.6	2.7	2.8	2,5–4,0
SvO <sub>2</sub> , %	61	60	58	67	60–80
PVR, dyne•s•cm <sup>-5</sup>	790	782	678	500	<240

**TABLE 5. ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETER TRENDS**

Parameters	September 2010	January 2016	January 2017	February 2019	Normal values
AO, cm	3.1	3.3	3.2	3.2	2.0–3.7
LA, cm	3.0	3.3	3.3	3.4	2.0–4.0
LV EDD, cm	35	4.1	4.2	4.2	4.0–5.5
EF, %	60	60	60	60	>60
IVST, cm	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
LV PWT, cm	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7–1.1
diastolic LV eccentricity index	1.26	1.2	1.2	1.16	1
RA area, cm <sup>2</sup>	20	20	20	17.5	≤18
RV anterior-posterior dimension, cm	3.3	3.4	3.2	2.7	<3.0
RV anterior wall thickness, cm	0.7	0.6	0.6	0.55	≤0.5
TAPSE, mm	1.37	1.7	1.7	1.9	>1,6
FAC RV, %	20.3	23	23	28	>35%
PASP, mm Hg	75	89	70	73	<36
PA trunk, cm	3.1	3.2	3.2	3.0	<2.5
IVC, cm	2.2/1.5 collapse <50%	2.1/1.5 collapse <50%	2.0/0.7 collapse >50%	2.1/1.0 collapse >50%	Up to 2.2 coll. >50%
TR degree	2	1–2	1-2	1–2	1
Pericardial effusion	-	-	-	-	-

the 40% reduction in the risk of death or a complication related to PAH s (composite primary endpoint: death from any causes, hospitalization for worsening of PAH, or initiation need for the prescription of treatment with parenteral prostanoids, or long-term oxygen therapy, or the need for lung transplantation, or balloon atrial septostomy) (HR0.60; 99%CI0.46–0.78; p<0.001). As for background PAH therapy as of the time of enrolment, the reduction in primary endpoints in Selexipag group vs. placebo group was observed irrespective (p for interaction 0.95) of whether

the patients had received ERA (HR0.66; 99% CI0.32–1.35), PDE5 inhibitors (HR0.58; 99%CI0.37–0.91), combination of ERA and PDE5 inhibitors (HR0.63; 99%CI0.39–1.01), or no PAH-specific therapy at all (HR0.57; 99%CI0.32–1.03) [5]. The positive effect of the Selexipag usage was observed throughout the maintenance dose range, which supports dosage adjustment [5]. In the GRIPHON study, PAH patients generally demonstrated satisfactory tolerability of oral selexipag, and the most common adverse effects included headache, diarrhea, nausea [5, 7]. In our patient, the addition of

**TABLE 6. RISK STRATIFICATION**

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of heart failure	Absent	Absent	Present
Symptoms progression	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope	Repeated syncope
Functional class (WHO)	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO <sub>2</sub> >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/ VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/ VCO <sub>2</sub> slope 36–44.9	Peak VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 pg/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1,400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1,400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm <sup>2</sup> 17.5 No pericardial effusion	RA area 18–26 cm <sup>2</sup> No or minimum pericardial effusion	RA area >26 cm <sup>2</sup> Pericardial effusion
Haemodynamic	RAP <8 mm Hg	ДПП 8-14 мм рт. ст. CI 2.0-2.4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. CI <2.01 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

Selexipag to previously prescribed Bosentan has made it possible to stabilize the condition and achieve all the specified therapy treatment goals. And, importantly, the patient received Selexipag in the dose of 1,200 µg, twice daily, which is not the highest dose, however, this did not reduce the treatment positive effect.

#### **CONCLUSION**

The currently registered analogues of Prostacyclin are associated with a number of restrictions. The properties of Selexipag include its availability after oral administration and selectivity against IP receptors, which imparts Selexipag the potential of higher efficacy, safety and tolerability. The pre-clinical and clinical data confirm the efficacy of Selexipag as an innovative drug for PAH treatment.

The drug was authorized in the Russian Federation in June 2019, which undoubtedly enhances the opportunities of PAH treatment.

#### **REFERENCES:**

*References published on page 149*

*Accepted for publication: 18.10.2019*

## К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ОЛЕГА ПЕТРОВИЧА ШЕВЧЕНКО



27 ноября 2019 года отмечает свой юбилей профессор Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России

О.П. Шевченко окончил в 1973 году 2-ой МОЛГМИ имени Н.И.Пирогова. С 1973 по 1975 год обучался в клинической ординатуре, в 1975-1978 гг. – в аспирантуре при клинике общей терапии с кардиологией ЦНИЛ 4-го Главного управления Минздрава СССР, где в 1978 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную применению эхокардиографии у больных ИБС; в 1978-1988 гг. работал младшим, затем старшим научным сотрудником в НИИ Клинической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, где в 1986 году защитил докторскую диссертацию «Клинико-инструментальная характеристика и особенности медикаментозного лечения больных со спонтанной (ангиоспастической) стенокардией». С 1988 по 1992 г. работал доцентом кафедры кардиологии и общей терапии УНЦ Медицинского центра при Правительстве РФ.

С 1992 О.П. Шевченко работает на кафедре кардиологии факультета дополнительного постдипломного образования (ФДПО) РНИМУ им. Н.И. Пирогова, которую возглавляет в течение последних двадцати лет. В 1994 году ему присвоено ученое звание «профессор» по специальности «кардиология».

С 2009 г. по 2011 г. О.П. Шевченко работал в должности декана РНИМУ.

Под руководством профессора О.П. Шевченко была организована и налажена научная и педагогическая работа кафедры кардиологии факультета дополнительного постдипломного образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова на современном уровне с учетом актуальных проблем прак-

## IN HONOUR OF PROFESSOR OLEG SHEVCHENKO'S 70TH ANNIVERSARY

**Professor Oleg Shevchenko, Doctor of Medical Sciences, Chair of the Cardiology Department of the School of Continuous Medical Education at Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, is celebrating his 70th anniversary on November 27, 2019.**

Professor Shevchenko graduated the Pirogov Moscow 2nd Medical Institute (as it was called at the time) in 1973. After graduation he spent two years as a medical resident and in 1975 entered post-graduate studies at the Department of the General Therapy and Cardiology at the National Research Laboratory of the 4th Central Directorate of USSR Ministry of Health. In 1978 he defended his M.D. thesis on the application of echocardiography for CAD patients. He spent 10 years (1978-1988) as a junior and then senior scientist in the Research Institute of Clinical Cardiology of the National Research Center for Cardiology of the USSR Academy of Medical Sciences. In

1987 he defended his Doctor of Sciences thesis on "Clinical and instrumental characterization and specifics of the therapeutic approaches to treatment of the patients diagnosed with spontaneous (angiospastic) stenocardia".

In 1993 Professor Shevchenko joined the Cardiology Department of the School of Continuous Medical Education of the Pirogov Russian National Research Medical University, that he's led for the past 20 years.

During 2009-2011 he served as the Dean of the Pirogov Russian National Research Medical University.

Professor Shevchenko has led the establishment of the research and training programs at the Cardiology Department of the School of Continuous Medical Education at Pirogov Medical University. He ensured that the training and research activities met highest standards, taking into account most actual medical problems and leading approaches for their solution, and using the latest achievements in the field of medical education. Prof.

тической медицины и современных методов их решения, с использованием новейших достижений в области медицинского образования. Личностные качества О.П. Шевченко способствовали созданию на кафедре атмосферы дисциплины, взаимопонимания, взаимоуважения, и творчества. Сегодня кафедра является известной в Москве и России базой подготовки высококлассных специалистов-кардиологов, образовательный процесс которой соответствует высокому современному уровню.

О.П. Шевченко внес существенный вклад в разработку концепции об участии воспаления в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий; системности и мультифокальности атеросклероза; о роли биомаркеров воспаления, тромбообразования, активации макрофагов, неоангиогенеза и др. в нестабильном течении атеросклероза и развитии острого коронарного синдрома. Научная деятельность О.П. Шевченко посвящена исследованиям и изучению метаболического синдрома; нарушений ритма сердца; стресс-индуцированной артериальной гипертензии; воспалению при атеросклерозе; сердечной недостаточности; коморбидности в кардиологии. Полученные О.П. Шевченко уникальные данные о клинических, морфологических и биохимических корреляциях у больных атеросклерозом и его осложнениями легли в основу новых подходов к диагностике и лечению, направленных на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и реализуемых в последнее десятилетие в большинстве медицинских учреждений города Москвы, а также других регионов Российской Федерации.

Профессор О.П. Шевченко – автор более 400 научных работ, опубликованных в рейтинговых российских и зарубежных изданиях, национальных руководствах по кардиологии; 15 монографий, двух изобретений. Широко из-

вестны его книги и монографии, посвященные актуальным вопросам кардиологии и терапии: «ИБС», «Атлас ИБС», «Статины», «Стресс-индуцированная гипертензия», «Метаболический синдром», «Артериальная гипертензия и церебральный инсульт» и др.

Профессор Шевченко О.П. подготовил школу квалифицированных научно-педагогических кадров: под его руководством защищены 20 кандидатских диссертаций.

Профессор О.П. Шевченко ведет большую научно-организационную и общественную работу. Он является председателем секции «коморбидность в кардиологии» Всероссийского научного общества кардиологов, в течение ряда лет избирался исполнительным директором Всероссийского общества по изучению артериальной гипертензии; Председателем рабочей группы по последипломному образованию РКО, членом Координационного Совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава РФ, членом Научного Совета Российского научного медицинского общества терапевтов. О.П. Шевченко – член Редакционного совета журнала «Кардиология», Главный редактор журнала «Последипломное образование в кардиологии». Активно участвует в международной деятельности, являясь национальным координатором и членом рабочей группы по образованию Европейского общества кардиологов (Task Force ESCeLearning platform of the ESC Education Committee); участвовал в работе по координации образовательных мероприятий и созданию единой с европейской Программы обучения врачей.

*Редакция журнала «Евразийский кардиологический журнал» сердечно поздравляет с юбилеем талантливого ученого, педагога, организатора профессора Олега Петровича Шевченко и желают крепкого здоровья, бодрости духа, творческого долголетия и осуществления всех задуманных планов.*

Shevchenko's personality played a pivotal role in establishing the departmental traditions of impeccable discipline, mutual understanding and respect and scientific creativity. Presently, the Cardiology Department led by Prof. Shevchenko enjoys a reputation of the first rate training center producing highly qualified cardiologists in Russia that conforms to the most exacting modern standards.

Prof. Shevchenko made significant contributions to the development of the concept of the involvement of the inflammation in the pathogenesis of the atherosclerotic lesions of the carotid arteries; of the systemic and multifocal nature of the atherosclerosis; of the role of the inflammation biomarkers, thrombosis, macrophage activation and neoangiogenesis in the unstable atherosclerosis course and development of an acute coronary syndrome. Shevchenko's scientific research focused on metabolic syndrome; cardiac rhythm disturbances; stress induced arterial hypertension; atherosclerosis associated inflammation; heart failure and comorbidity in cardiology.

Professor Shevchenko has authored over 400 peer reviewed articles published in national and international journals and cardiology manuals; 15 monographs and two patents. His books and monographs on outstanding issues in cardiology and therapy ("CAD", "CAD Atlas", "Statins", "Stress-induced

hypertension", "Metabolic syndrome", "Artery hypertension and Cerebral Stroke", etc.) are widely known.

Prof. Shevchenko has founded a thriving school of the first class scientific and teaching personnel, and personally supervised defences of more than 20 Ph.D. and M.D. theses.

Prof. Shevchenko is very active in national science arena. He chairs the section of "Comorbidity in Cardiology" of the Russian Society of Cardiologists; was elected as an acting director of the Russian Society of the Arterial Hypertension Studies for several years. He has served multiple tenures as a Chair of the Working Group for the postgraduate studies of the Russian Cardiology Society, as a member of the Coordination Council on development of the continuous medical education of the Russian Ministry of Health, as a member of the Scientific Council of the Russian Society of Physicians. Currently he serves as a Chief Editor of the "Postgraduate Studies in Cardiology" journal. Internationally Prof. Shevchenko serves as a National Coordinator and a member of Task Force ESCeLearning platform of the ESC Education Committee.

*The editorial board and the staff of the Journal is sending their compliments to the most talented teacher, scientist and organizer, Prof. Shevchenko on his 70th anniversary. We wish Professor Shevchenko the best of luck, good health and spirit, and to enjoy continuing scientific creativity and fulfillment for*

# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	DATE OF THE EVENT	EVENT LOCATION	LINK
<b>DECEMBER 2019</b>			
VII All-Russian Congress "Pulmonary Hypertension - 2019"	Russia, Moscow	11.12.2019-12.12.2019	<a href="http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2019">http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2019</a>
<b>FEBRUARY 2020</b>			
I All-Russian Conference «Cardio Gastroenterology»	Russia, Moscow	19.02.2020	<a href="http://cardio-eur.asia/conferences/19_feb_2020">http://cardio-eur.asia/conferences/19_feb_2020</a>
16th International Dead Sea Symposium (IDSS) on Innovations in Cardiac Arrhythmias and Heart Failure	Tel Aviv, Israel	24.02.2020-26.02.2020	<a href="https://2020.idss-ep.com/">https://2020.idss-ep.com/</a>
<b>MARCH 2020</b>			
XVI All-Russian Congress «Arterial Hypertension - 2020»	Russia, Yaroslavl	11.03.2020-12.03.2020	<a href="http://www.gipertonik.ru/kongress-11-mart-12-mart-2020">http://www.gipertonik.ru/kongress-11-mart-12-mart-2020</a>
<b>APRIL 2020</b>			
All-Russian conference "Cardiopulmonology – 2020»	Russia, Moscow	01.04.2020	<a href="http://cardio-eur.asia/conferences/1_apr_2020">http://cardio-eur.asia/conferences/1_apr_2020</a>
The 7th International Conference on PreHypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Disease	Vilnius, Lithuania	03.04.2020-06.04.2020	<a href="https://www.prehypertension.org/">https://www.prehypertension.org/</a>
All-Russian Conference «Cardioendocrinology – 2020»	Russia, Moscow	22.04.2020	<a href="http://cardio-eur.asia/conferences/22_apr_2020">http://cardio-eur.asia/conferences/22_apr_2020</a>
<b>MAY 2020</b>			
VIII Eurasian Congress of Cardiology	Russia, Moscow	27.05.2020-28.5.2020	<a href="http://cardio-eur.asia/conferences/27_28_may_2020">http://cardio-eur.asia/conferences/27_28_may_2020</a>
Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH)	Glasgow, UK	30.05.2020-01.06.2020	<a href="https://www.hypertension2020.org/welcome/">https://www.hypertension2020.org/welcome/</a>

## СООБЩЕНИЕ ОБ ОТЗЫВЕ (РЕТРАКЦИИ) ПУБЛИКАЦИИ RETRACTION OF PUBLICATION

Авторы статьи	Название статьи	Выходные данные	Основание отзыва статьи	Первоисточник	Дата ретракции
Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И.	Пути повышения эффективности лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.	Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 3. С. 62-68.	Обнаружение некорректных заимствований (плагиата) в публикации	Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 7. С. 6-11.	11.11.2019
Титов В.Н.	Спирт холестерина, биологическая роль на ступенях филогенеза, механизмы ингибирования синтеза стерола статинами, факторы фармакогеномики и диагностическое значение холестерина липопротеинов низкой плотности.	Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 1. С. 56-66.	Дублирование статьи в нескольких изданиях; дублирование спровоцировано техническим сбоем в работе редакции.	Титов В.Н., Котловский М. Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Титова Н.М., Котловский Ю.В., Дыгай А.М. Спирт холестерина, биологическая роль на ступенях филогенеза, механизмы ингибирования синтеза стерола статинами, факторы фармакогеномики и диагностическое значение холестерина липопротеинов низкой плотности // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. №4.	11.11.2019

# ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «ЕВРАЗИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(СОСТАВЛЕННЫ С УЧЁТОМ «ЕДИНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К РУКОПИСЯМ,  
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В БИМЕДИЦИНСКИЕ ЖУРНАЛЫ»,  
РАЗРАБОТАННЫХ МЕЖДУНАРОДНЫМ КОМИТЕТОМ РЕДАКТОРОВ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

## 1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

**1.1.** Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

**1.2.** Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

**1.3.** К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

**1.4.** Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

**1.5.** Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

**1.6.** Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

**1.7.** После внесения исправлений касательно замечаний рецензента, авторы направляют на электронный адрес редакции полный перевод статьи на английский язык.

## 2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

**2.1.** Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

**2.2.** Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

**2.3.** Статьи направляются на рецензию специалистам, за-

нимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

**2.4.** Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

**2.5.** Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

**2.6.** Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

**2.7.** Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

## 3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

### 3.1. Общие правила

**Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:**

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращённый заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

**Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:**

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

**Текст.**

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

**3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:**

**Введение.** В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями.

**Библиография (список литературы).** Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

**3.3. Порядок составления списка литературы:**

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.»

(в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или соавтатели.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через одну косую линию – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала после точки приводится сокращённое название журнала (для иностранных изданий) и полное название для русскоязычных журналов, через точку – год издания, через точку с запятой – том и номер (в скобках), после двоеточия – номер первой и последней (через дефис) страницы.

По требованию международных баз данных в конце англоязычной и русскоязычной (где имеется) литературной ссылки необходимо проставить цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

**3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:**

**Статья в журнале.**

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapevtichesky arhive*. 2014; 9:4–23. [in Russian].

2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur. Heart. J.* 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.

3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation*. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. DOI:10.1161/01.CIR.93.11.1946.

**Книги и монографии.**

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.

2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. P. 234.

**Глава в книге или монографии.**

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye.I. M.: Medicine, 1997. P. 8-89.

2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

**Адрес для подачи рукописей:  
121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,  
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России,  
Юрасовой Е.С.,  
esj@cardioweb.ru**

## АПБРАВИ (СЕЛЕКСИПАГ) ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

МОСКВА, 9 августа 2019 года – «Актелион», компания фармацевтического подразделения «Янссен» корпорации «Джонсон & Джонсон», объявила о регистрации на российском рынке инновационного лекарственного препарата Апбрави (селексипаг) для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [1].

Апбрави – первый и единственный одобренный в мире пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицлина, который показан для длительного лечения ЛАГ II-IV функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у взрослых пациентов, с целью предотвращения прогрессирования заболевания [2,3,4]. Апбрави эффективен как в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, так в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врожденным пороком сердца [3].

Долгосрочная эффективность и безопасность Апбрави у пациентов с ЛАГ была продемонстрирована в клиническом исследовании GRIPHON, самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с легочной гипертензией. GRIPHON – это долгосрочное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое событийное исследование фазы 3, проводившееся в параллельных группах, в котором приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ, проходивших лечение в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в том числе в исследовании участвовал 91 пациент из России. Композитной первичной конечной точкой в дизайне исследования служило время от момента рандомизации до начала прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ, начала внутривенного или подкожного введения простаноидов, оксигенотерапии, проведения трансплантации легких и других проявлений) или смерти. Апбрави продемонстрировал снижение риска прогрессирования заболевания/смерти у всех пациентов с ЛАГ независимо от линии терапии на 40%. Согласно результатам исследования, добавление Апбрави на раннем этапе терапии снижает риск прогрессирования ЛАГ и смерти у пациентов на 64% [5,6].

Академик РАН, профессор, д.м.н. Ирина Евгеньевна Чазова, директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России комментирует: «В последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в понимании механизмов развития ЛАГ, разработке подходов к диагностике и лечению пациентов с этой патологией. Новые стратегии терапии с фокусом на отдаленные исходы у пациентов меняют парадигму лечения ЛАГ от краткосрочных целей (симптоматическое улучшение толерантности к физической нагрузке) до долгосрочных (замедле-

ние прогрессирования заболевания и снижение смертности). Данные последних крупных контролируемых клинических исследований диктуют необходимость ранней комбинированной терапии при ЛАГ» [8].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это орфанное (редкое) прогрессирующее, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся аномально высоким давлением крови в легочных артериях. Симптомы ЛАГ неспецифичны и могут варьировать от легкой одышки и усталости при обычной повседневной активности до симптомов правожелудочковой недостаточности и серьезных ограничений в физической нагрузке [7].

В развитии ЛАГ задействовано три основных биологических сигнальных пути: путь эндотелина, путь оксида азота и простаглицлиновый путь. Апбрави – единственный пероральный препарат, целенаправленно действующий на простаглицлиновый путь и улучшающий долгосрочные исходы у пациентов с ЛАГ [4,8]. «Мы знали, что путь простаглицлина может играть ключевую роль в лечении ЛАГ. До настоящего времени возможности лечения, нацеленного на путь простаглицлина, были в нашей стране крайне ограничены. Теперь нам доступна инновационная пероральная терапия, безопасность и эффективность которой подкрепляется результатами серьезных клинических исследований, – говорит член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Сергей Николаевич Авдеев, главный пульмонолог Министерства здравоохранения РФ. – С появлением селексипага открываются значительные клинические возможности для проведения комбинированной терапии препаратами, воздействующими на разные механизмы развития ЛАГ. Селексипаг обеспечивает блестящие долгосрочные результаты лечения даже у тех пациентов, которые уже получают базовую терапию ЛАГ одним или двумя препаратами. Вместе с хорошей переносимостью это делает Апбрави вариантом лечения, который действительно может качественно изменить подход к терапии многих пациентов с ЛАГ».

«Наша компания была пионером в борьбе с легочной артериальной гипертензией и уже долгое время делает значимый вклад в улучшение качества жизни пациентов с этим смертельным заболеванием. Наша приверженность инновациям в этой области подтверждается регистрацией инновационного препарата Апбрави в России. Мы будем прилагать максимальные усилия, чтобы все пациенты, которым этот препарат жизненно необходим, могли получить доступ к нему – а значит, могли жить дольше, сохраняя высокое качество жизни», – отмечает Катерина Погодина, генеральный директор ООО «Джонсон & Джонсон», управляющий директор «Янссен» в России и СНГ.

## О КОМПАНИИ JOHNSON & JOHNSON

В компании Johnson & Johnson мы верим, что хорошее здоровье – залог счастливой жизни, основа для процветания общества и развития прогресса. Именно поэтому уже более 130 лет наша цель – поддержание благополучия людей всех возрастов на протяжении всей жизни. Являясь одной из крупнейших компаний в индустрии здравоохранения, мы используем свои возможности, масштаб и ресурсы во благо человечества. Мы стремимся сделать здравоохранение более доступным, создать общество, в котором для каждого и повсеместно созданы условия для ментального и физического здоровья и красоты. Мы используем наш энтузиазм, знания и инновационное мышление, чтобы в корне изменить траекторию развития здоровья человечества.

## О JANSSEN, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ JOHNSON & JOHNSON

В Janssen мы создаем будущее, где заболевания останутся в прошлом. Мы — фармацевтические компании Johnson & Johnson, и мы не жалеем сил, чтобы это будущее стало реальностью для пациентов по всему миру. Мы побеждаем заболевания передовой наукой. Изобретаем, как помочь тем, кто нуждается в помощи. Исцеляем безнадежность человеческим теплом.

Мы работаем в тех областях медицины, где можем принести больше всего пользы: сердечно-сосудистые заболевания, иммуноопосредованные заболевания и нарушения обмена веществ, инфекционные болезни и вакцины, заболевания центральной нервной системы, онкология, легочная артериальная гипертензия.

Узнайте больше на [janssen.com](http://janssen.com). Подписывайтесь: [twitter.com/JanssenGlobal](https://twitter.com/JanssenGlobal), <https://www.facebook.com/JanssenRU/>.

## О КОМПАНИИ ACTELION

Компания Actelion, расположенная в швейцарском городе Альшвилль, в западном пригороде Базеля, является лидером отрасли в области терапии легочной гипертензии, преимущественно легочной артериальной гипертензии. Продуктовый портфель компании для лечения легочной артериальной гипертензии охватывает спектр заболевания от II до IV функционального класса по классификации ВОЗ, включая препараты с пероральным, ингаляционным и внутривенным способом применения.

За последние два десятилетия лекарственные препараты Actelion помогли значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, страдающих легочной артериальной гипертензией.

Компания Janssen добавила легочную гипертензию в число приоритетных терапевтических областей своей работы, чтобы поддерживать и расширять лидерские позиции Actelion в этом направлении.

## ССЫЛКИ:

1. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>
2. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. *Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Feb;17(1):73-80. doi: 10.1007/s40256-016-0209-9.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение ЛП-005577
4. Noel ZR et al. *Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017; 74:1135-41

5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. *Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-2533.
6. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. *Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47.
7. Delcroix M, Howard L. *Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life*. *Eur Respir Rev* 2015; 24:621-9.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Eur Heart J* 2015.

## КОНТАКТ ДЛЯ СМИ:

Юлия Весенёва

[YVeseny@its.jnj.com](mailto:YVeseny@its.jnj.com)

+7 495 755 8357 (доб. 2044)

## UPTRAVI (SELEXIPAG) HAS BEEN REGISTERED IN THE RUSSIAN FEDERATION FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN ADULT PATIENTS

MOSCOW, August 9, 2019 – Actelion, the company included in Janssen pharmaceutical division of Johnson & Johnson Corporation, announced the registration in the Russian market of an innovative drug product Uptravi (selexipag) for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [1].

Uptravi is the first and the only worldwide approved Oral Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist, which is indicated for long-term treatment of II-IV functional classes of PAH in adult patients, according to classification of the World Health Organization (WHO), in order to prevent the disease progression [2,3,4]. Uptravi is effective both in combination with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors as well as in monotherapy. The efficacy of Uptravi is proved with respect to idiopathic and heritable PAH, as well as PAH associated with connective tissue diseases and PAH associated with compensated simple congenital heart disease [3].

The long-term efficacy and safety of Uptravi in PAH patients has been demonstrated in the GRIPHON study, the largest ever seen in patients with pulmonary hypertension. GRIPHON is a long-term, multicenter, randomized, placebo-controlled event driven phase III study conducted in parallel groups, which involved 1156 patients with PAH who were treated in 181 medical centers in 39 countries, including 91 patients from Russia. The composite primary endpoint in the study design was the time from the moment of randomization to the onset of disease progression (hospitalization for PAH, initiation of intravenous or subcutaneous administration of prostanoids, oxygen therapy, lung transplantation, and other) or death. Uptravi demonstrated a 40% risk reduction of the disease progression / death in all patients with PAH, regardless of the treatment line. According to study results, the use of Uptravi at an early stage of therapy reduces by 64% the risk of PAH progression and death in patients [5,6].

Irina Evgenievna Chazova, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, M.D. Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health care of Russia, comments: “Over the past decade, significant progress has been made in understanding the mechanisms of PAH progression, in developing approaches to the diagnosis and treatment of patients with this pathology. New therapy strategies focusing on long-term outcomes in patients change the paradigm of PAH treatment from short-term goals (symptomatic improvement in exercise tolerance) to long-term ones (slowing the progression of the disease and reducing mortality). Recent large-scale controlled clinical studies dictate the need for early combination therapy for PAH.” [8].

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is an orphan (rare), progressive, life-threatening disease characterized by abnormally high blood pressure in the pulmonary arteries. Symptoms of PAH are nonspecific and can range from mild shortness of breath and fatigue during normal daily activities to symptoms of right ventricular dysfunction and severe exercise limitations [7].

Three main signaling pathways are involved in the development of PAH: endothelin pathway, nitric oxide pathway and prostacyclin

pathway. Uptravi is the only oral medication that specifically targets the prostacyclin pathway and improves long-term outcomes in patients with PAH [4,8]. “We knew that the prostacyclin pathway could play a key role in the treatment of PAH. Up to the present moment, the possibilities of treatment aimed at the prostacyclin pathway have been extremely limited in our country. Now we have access to innovative oral therapy, the safety and efficacy of which is supported by the results of serious clinical studies, - says Sergey Nikolaevich Avdeev, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, M.D. Chief Pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. - With the advent of selexipag, significant clinical opportunities for combination therapy with drugs, that affect different mechanisms of the PAH development, open up. Selexipag provides brilliant long-term treatment results even in those patients who already receive basic PAH therapy with one or two drug products. Together with good tolerance, this makes Uptravi a treatment option that can really qualitatively change the approach to the treatment of many patients with PAH”.

“Our company has been a pioneer in the fight against pulmonary arterial hypertension and for a long time has been making a significant contribution to improving the quality of life of patients with this fatal disease. Our commitment to innovation in this area is confirmed by the registration of the innovative Uptravi drug product in Russia. We will make every effort to ensure that all patients, who need this drug for life, could get access to it and therefore live longer, maintaining high quality of life”, - said Katerina Pogodina, General Director of Johnson & Johnson LLC, Managing Director of Janssen Russia and CIS.

### ABOUT JOHNSON & JOHNSON

At Johnson & Johnson, we believe that good health is a key to a happy life, the foundation for a prosperous society and progress development. That is why for more than 130 years our goal has been to maintain the well-being of people of all ages throughout the whole life. As one of the largest companies in the healthcare industry, we use our capabilities, market size and resources for the benefit of humanity. We strive to make healthcare more accessible, to create a society in which everyone everywhere can enjoy mental and physical health and beauty and everything is done for that. We use our enthusiasm, knowledge and innovative thinking to fundamentally change the trajectory of human health development.

### ABOUT JANSSEN, JOHNSON & JOHNSON PHARMACEUTICAL COMPANIES

At Janssen, we are creating a future in which diseases will be a thing of the past. We are Johnson & Johnson pharmaceutical companies and we spare no effort to make this future a reality for patients around the world. We defeat disease with advanced science. We invent how to help those who need help. We heal hopelessness with human warmth.

We work in the areas of medicine in which we can bring the most benefits: cardiovascular diseases, immune-mediated diseases and

metabolic disorders, infectious diseases and vaccines, diseases of the central nervous system, oncology, pulmonary arterial hypertension.

Find out more at [janssen.com](http://janssen.com). Subscribe: [twitter.com/JanssenGlobal](https://twitter.com/JanssenGlobal), <https://www.facebook.com/JanssenRU/>.

#### About Actelion

Actelion, the company located in the Swiss city of Allschwil, in the western suburbs of Basel, is an industry leader in the treatment of pulmonary hypertension, mainly pulmonary arterial hypertension. The company's product portfolio for the treatment of pulmonary arterial hypertension covers a range of diseases from II to IV functional class according to WHO classification, including drug products for oral, pulmonary and intravenous administration.

Over the past two decades, Actelion medications have helped to significantly improve the prognosis and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension.

Janssen has added pulmonary hypertension to its priority therapeutic areas to support and expand Actelion's leadership in this area.

#### REFERENCE:

1. State Register of Medicines <https://grls.rosminzdrav.ru>
2. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Feb;17(1):73-80. doi: 10.1007/s40256-016-0209-9.
3. Prescribing information for Upravi medicinal product: Marketing authorization ЛП-005577
4. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017; 74:1135-41.
5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J*

*Med*. 2015;373(26):2522-2533.

6. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47.
7. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24:621-9.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension). *Eur Heart J* 2015.

#### CONTACT FOR MEDIA:

Yulia Vesenyova

[YVesenyova@its.jnj.com](mailto:YVesenyova@its.jnj.com)

+7 495 755 8357 (ext. 2044)

## РЕЗУЛЬТАТЫ NAXOS — КРУПНЕЙШЕГО В ЕВРОПЕЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ, ПРОВЕДЕННОГО ВО ФРАНЦИИ, ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

- Применение препарата Эликвис® (апиксабан) было связано с более низким уровнем частоты больших кровотечений, инсультов и системной эмболии по сравнению с лечением антагонистами витамина К.
- Использование препарата Эликвис® также было связано с более низким уровнем частоты больших кровотечений и сопоставимой частотой развития инсульта и системной тромбоэмболии по сравнению с применением дабигатрана или ривароксабана.
- Результаты исследования NAXOS были представлены на Конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в 2019 году.

Компания Pfizer представила результаты когортного исследования NAXOS (Evaluation of Apixaban in stroke and Systemic embolism prevention) – крупнейшего в европейской клинической практике анализа данных по эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов (ОАК), проведенного во Франции у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП). NAXOS представляет собой ретроспективный анализ данных пациентов во Франции (n=321,501) старше 18 лет с диагнозом НКФП, которым впервые были назначены ОАК в период с 2014 по 2016 год. Было показано, что, применение препарата Эликвис® (апиксабан) было связано с более низким уровнем частоты больших кровотечений по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) (отношение рисков [ОР]: 0,49; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,46—0,52), ривароксабаном (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,58—0,67) и дабигатраном (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,76—0,95). Эти данные были представлены в устном докладе на Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года в Париже, Франция.

Согласно данному анализу, применение препарата Эликвис® было связано с более низким уровнем риска инсульта и системной эмболии (СЭ) по сравнению с АВК (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,62—0,72), и было сопоставимо с таковым при применении ривароксабана (ОР: 0,97; 95% ДИ: 0,89—1,05) и дабигатрана (ОР: 0,92; 95% ДИ: 0,81—1,06). Прием препарата Эликвис® также был связан с более низким уровнем общей смертности по сравнению с АВК (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,54—0,58) и ривароксабаном (ОР: 0,89; 95% ДИ: 0,85—0,94), и был сравним с дабигатраном (ОР: 0,94, 95% ДИ: 0,87 – 1,01). Важно отметить, что прямых сравнительных клинических исследований ОАК, не являющихся АВК, не проводилось.

«Широкомасштабное ретроспективное наблюдательное исследование NAXOS обладает высокой значимостью, поскольку включило в себя практически всех пациентов с НКФП во Франции. Оно стало первым исследованием, охватившим всю страну, и позволило оценить эффективность и безопасность всех доступных ОАК во Франции, — заявил Филипп Габриель Стег (Philippe Gabriel Steg), член Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской коллегии кардиологов (ACC),

заведующий кардиологическим отделением больницы Бишэ (Hôpital Bichat, Assistance Publique — Hôpitaux de Paris), профессор Парижского университета. — *Возможность анализа данных рутинной клинической практики с охватом большой популяции пациентов поможет оценить эффективность и безопасность доступных антикоагулянтов».*

Данные о действии препарата в реальной клинической практике (РКП) могут дополнить результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований. Анализ данных РКП имеет некоторые ограничения. Например, источник и тип данных могут ограничивать экстраполяцию результатов и конечных точек. В наблюдательных исследованиях можно оценить только статистическую, но не причинно-следственную связь, и, несмотря на учет искажающих факторов, может сохраняться остаточное искажение. В силу имеющихся ограничений анализ данных клинической практики не используется в качестве единственного доказательства эффективности и (или) безопасности лечения.

Данный анализ, несмотря на коррекцию показателя предрасположенности для устранения множественных факторов, может сохранять остаточное искажение. Так, например, выписка рецепта не означает, что препарат принимали по схеме, кроме того, не учитывается применение препаратов, отпускаемых без рецепта (например, аспирин) и рецептурных препаратов, предоставляемых в виде образцов.

В исследование NAXOS были включены почти все пациенты с НКФП во Франции старше 18 лет, которым были впервые назначены ОАК в 2014—2016 годах. Были использованы данные пациентов, внесенные во французскую национальную базу медицинского страхования (SNIIRAM), которая охватывает практически все население Франции. Основными целями исследования были изучить применение препарата Эликвис® и других ОАК, доступных во Франции, в клинической практике; сравнить частоту больших кровотечений (безопасность), инсульта и СЭ (эффективность), а также смерти от любых причин у пациентов с НКФП, которые начали получать ОАК. Было выполнено три анализа чувствительности с использованием коррекции искажающих факторов, псевдорандомизации (propensity score matching) и высокочувствительной псевдорандомизации.

«Результаты анализа данных пациентов с НКФП во Франции дополняют постоянно увеличивающуюся доказательную базу применения препарата «Эликвис» в клинической практике, которая к настоящему моменту включает более 2 млн случаев по всему миру, — заявил д-р Рори О'Коннор (Rory O'Connor), Медицинский директор Pfizer Бизнес-подразделения «Инновационные препараты общей терапии». — Мы намерены расширять свое понимание, как проводится лечение в реальной клинической практике, чтобы помочь врачам во всем мире принимать информированные решения».

Согласно последним имеющимся данным, распространенность фибрилляции предсердий во Франции в 2011 году составляла 600 000—1 000 000 случаев.

В 2019 году на Конгрессе Европейского кардиологического общества компания Pfizer представила в общей сложности 11 рефератов, в том числе 1 сентября - устный доклад и презентацию по итогам исследования NAXOS. С перечнем рефератов, представленных на Конгрессе, можно ознакомиться по ссылке: <http://bit.ly/ESCCongress19>.

**Программа изучения данных клинической практики.** NAXOS является частью ACROPOLIS™ (Apixaban Experience Through Real-World Population Studies) – международной программы изучения реальной клинической практики, которая была разработана с целью расширения доказательной базы за счет включения данных РКП и принятия информированных решений в здравоохранении, включая медицинские и финансовые. Такой анализ позволит расширить представления об исходах применения препарата Эликвис® вне клинических исследований, а также оценить другие показатели (например, госпитализация, расходы). В настоящее время программа ACROPOLIS включает анализ данных более 20 баз во всем мире, куда входят депersonализованные медицинские документы, базы медицинского страхования, данные национальных систем здравоохранения. К настоящему моменту размер выборки составляет более 2 млн человек из более 10 стран.

#### О ПРЕПАРАТЕ «ЭЛИКВИС»

Эликвис® (апиксабан) – пероральный селективный ингибитор Ха фактора свертывания крови. За счет блокады Ха фактора – ключевого звена в каскаде коагуляции - Эликвис® уменьшает образование тромбина и формирование тромбов. Эликвис® зарегистрирован к применению во всем мире по многим показаниям на основании данных об эффективности и безопасности, полученных в ходе семи клинических испытаний III фазы. Эликвис® является рецептурным лекарственным средством, назначаемым для уменьшения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией (НКМА); для профилактики тромбоза глубоких вен

(ТГВ), который может привести к тромбозам легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава; для лечения ТГВ и ТЭЛА; и уменьшения риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА после начальной терапии.

#### О КОМПАНИИ PFIZER

Pfizer: Передовые решения, меняющие жизни пациентов

Применяя инновации и используя глобальные ресурсы, Pfizer работает для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать высокие стандарты качества и безопасности проводимых исследований, разработки и производства лекарств. Портфель продуктов компании включает лекарственные препараты, в том числе вакцины.

Ежедневно сотрудники Pfizer работают в развитых и развивающихся странах над улучшением профилактики и лечения наиболее серьезных заболеваний современности. Следуя своим обязательствам как ведущей биофармацевтической компании мира, Pfizer сотрудничает со специалистами здравоохранения, государственными органами и научными сообществами с целью обеспечения и расширения доступности надежной, качественной медицинской помощи по всему миру.

Вот уже более 160 лет Pfizer старается улучшить жизнь тех, кто рассчитывает на нас.

[www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭЛИКВИС®.

**МНН:** апиксабан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:** одна таблетка содержит 2.5 мг и 5 мг апиксабана.

#### Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

1 Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией.

2 Значение национальной административной базы данных для принятия общественно значимых решений; см.: Национальная информационная система медицинского страхования (SNIIRAM) в Национальной системе данных здравоохранения (SNDS), Франция. URL: [https://www.researchgate.net/publication/318736432\\_Value\\_of\\_a\\_national\\_administrative\\_database\\_to\\_guide\\_public\\_decisions\\_From\\_the\\_systeme\\_national\\_d%27information\\_interregimes\\_de\\_l%27Assurance\\_Maladie\\_SNIIRAM\\_to\\_the\\_systeme\\_national\\_des\\_donnees\\_de\\_sante\\_S](https://www.researchgate.net/publication/318736432_Value_of_a_national_administrative_database_to_guide_public_decisions_From_the_systeme_national_d%27information_interregimes_de_l%27Assurance_Maladie_SNIIRAM_to_the_systeme_national_des_donnees_de_sante_S) (дата обращения 07.06.19).

3 Эпидемиология фибрилляции предсердий во Франции: экстраполяция международных эпидемиологических данных на ситуацию во Франции и анализ данных по госпитализациям во Франции (02.03.2011). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213611000209>

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к аписабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном 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 (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

### Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степе-

ни (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аписабана – 2,5 мг два раза в сутки.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аписабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы).

У пациентов после планового эндопротезирования 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, тромбоза 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, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА):

По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475

**Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.**

**Дата версии:** 31.05.2019

Служба Медицинской Информации:

MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)

PP-ELI-RUS-0768 29.10.2019

## FINDINGS RELEASED FROM NAXOS, A FRENCH REAL-WORLD DATA ANALYSIS AND THE LARGEST REAL-WORLD DATA ANALYSIS ON ORAL ANTICOAGULANT EFFECTIVENESS AND SAFETY IN EUROPE AMONG PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

- Eliquis® (apixaban) was associated with a lower rate of major bleeding, stroke and systemic thromboembolic events compared to a vitamin K antagonist
- Results show Eliquis was associated with a lower rate of major bleeding and comparable rates of stroke and systemic thromboembolic events versus dabigatran or rivaroxaban
- This late-breaking presentation is one of 11 Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance abstracts being presented at the European Society of Cardiology Congress 2019

PRINCETON, N.J., and NEW YORK, N.Y., September 1, 2019 – The Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance today announced findings from NAXOS (Evaluation of ApiXaban in strOke and Systemic embolism prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the real-life setting in France), the largest real-world data analysis on oral anticoagulant (OAC) effectiveness and safety in Europe among patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). NAXOS is a retrospective cohort analysis including nearly all patients in France aged 18 years or older with NVAF newly initiating one of the OACs between 2014 and 2016 (n=321,501). In this analysis, Eliquis® (apixaban) use was associated with a lower rate of major bleeding compared to a vitamin K antagonist (VKA) (hazard ratio [HR]: 0.49, 95% confidence interval [CI]: 0.46-0.52), rivaroxaban (HR: 0.63, 95% CI: 0.58-0.67) and dabigatran (HR: 0.85, 95% CI: 0.76-0.95). These data were featured as a late-breaking oral presentation at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2019 in Paris, France (Abstract 1362). Anticoagulants, including Eliquis, increase the risk of bleeding and can cause serious, potentially fatal bleeding. Please see important safety information below for Eliquis, including BOXED WARNINGS.

In this analysis, Eliquis was also associated with lower rates of stroke and systemic thromboembolic events compared to VKA (HR: 0.67, 95% CI: 0.62-0.72) and rates similar to rivaroxaban (HR: 0.97, 95% CI: 0.89-1.05) or dabigatran (HR: 0.92, 95% CI: 0.81-1.06). Eliquis was associated with a lower rate of all-cause mortality compared to VKA (HR: 0.56, 95% CI: 0.54-0.58) and rivaroxaban (HR: 0.89, 95% CI: 0.85-0.93) and rates similar to dabigatran (HR: 0.94, 95% CI: 0.87-1.01). It is important to note that there are no head-to-head clinical trials comparing non-vitamin K antagonist OACs.

*“The large-scale NAXOS retrospective observational analysis is significant because it included nearly the entire French population with NVAF and is the first nationwide analysis that has evaluated the effectiveness and safety of all available OACs in France,”* said **Professor Philippe Gabriel Steg, M.D., FESC, FACC, Head of Cardiology Department at Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and Professor at Université de Paris.** *“Being able to analyze data from routine clinical practice from a large patient population may help characterize the effectiveness and safety of available anticoagulants.”*

Real-world data have the potential to complement randomized controlled clinical trial data by providing additional information about how a medicine performs in routine medical practice. Real-world data analyses also have several limitations. For example, the source and type of data used may limit the generalizability of the results and endpoints. Observational real-world studies can only evaluate association and not causality, and despite the use of methods to address measured confounding, residual confounding may still be present. Due to its limitations, real-world data analyses are not used as stand-alone evidence to validate the efficacy and/or safety of a treatment.

In this analysis, although propensity score adjustment was used to control for multiple confounders, there is still potential for residual bias. Claims for a filled prescription do not indicate that the medication was consumed or taken as prescribed. Also, over-the-counter medications, such as aspirin, and prescription medications provided as samples are not captured in the claims data.

The NAXOS analysis included nearly all patients in France aged 18 years or older with NVAF newly initiating one of the OACs between 2014 and 2016. Patients were identified in the French national health insurance database, SNIIRAM, which covers almost the entire population living in France. The primary objectives were to describe the real-world use of Eliquis and the other OACs available in France, and to evaluate the comparative rates of major bleeding (safety), stroke and systemic thromboembolic events (effectiveness), and all-cause mortality in patients with NVAF initiating OAC treatment. Three sensitivity analyses were performed using adjustment on confounding factors, propensity score matching and high-dimensional propensity score matching.

*“Results from the NAXOS real-world data analysis of NVAF patients in France add to the growing body of real-world evidence for Eliquis, which now includes a sample size of over two million lives globally,”* said **Dr. Rory O’Connor, Chief Medical Officer, Pfizer Internal Medicine.** *“We are committed to gaining additional insights about how a treatment performs in the real world to help practicing physicians around the world make informed decisions.”*

The prevalence of atrial fibrillation in France was estimated to be between 600,000 and one million people in 2011, according to the most recent available data.

*“As the real-world evidence landscape continues to advance, we are able to provide additional insights from a growing amount of patient data from around the world,”* said **Mary Beth Harler, Head of Innovative Medicines Development, Bristol-Myers Squibb.** *“Healthcare practices and patient demographics can differ across geographies, and real-world data from the French NAXOS analysis can help provide healthcare practitioners in the region with relatable insights for their patients with NVAF.”*

At this year’s ESC Congress, the BMS-Pfizer Alliance presented a total of 11 abstracts, including the NAXOS oral presentation and NAXOS moderated ePoster, presented on September 1, 2019. For a searchable list of abstracts presented during ESC Congress 2019 visit: <http://bit.ly/ESCCongress19>.

BMS-Pfizer Alliance Real-World Data Program: NAXOS is part of the Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance global real-world data analysis program, ACROPOLIS™ (Apixaban ExperienCe Through Real-World POPuLatlon Studies), designed to generate additional evidence from routine clinical practice settings to further inform healthcare decision makers, including healthcare providers and payers. These analyses allow for a broader understanding of patient outcomes associated with Eliquis outside of the clinical trial setting, as well as insight into other measures of healthcare delivery, such as hospitalization and costs. The ACROPOLIS program currently includes analyses of patients from more than 20 databases around the world, including anonymized medical records, medical and pharmacy health insurance claims data, and national health data systems. To date, the ACROPOLIS program includes a sample size of more than two million lives spanning more than 10 countries.

#### **ABOUT ELIQUIS**

Eliquis (apixaban) is an oral selective Factor Xa inhibitor. By inhibiting Factor Xa, a key blood clotting protein, Eliquis decreases thrombin generation and blood clot formation. Eliquis is approved for multiple indications in the U.S. based on efficacy and safety data from multiple Phase 3 clinical trials. The approval of Eliquis for stroke risk reduction in patients with NVAF is based on data from the Phase 3 ARISTOTLE and AVERROES studies of Eliquis in patients with NVAF.

U.S. FDA-Approved Indications for Eliquis: Eliquis is a prescription medicine indicated in the U.S. to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with NVAF; for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE), in patients who have undergone hip or knee replacement surgery; for the treatment of DVT and PE; and to reduce the risk of recurrent DVT and PE, following initial therapy.

#### **ABOUT PFIZER INC.: BREAKTHROUGHS THAT CHANGE PATIENTS’ LIVES**

At Pfizer, we apply science and our global resources to bring therapies to people that extend and significantly improve their lives. We strive to set the standard for quality, safety and value in the discovery, development and manufacture of health care products, including innovative medicines and vaccines. Every day, Pfizer colleagues work across developed and emerging markets to advance wellness, prevention, treatments and cures that challenge the most feared diseases of our time. Consistent with our responsibility as one of the world’s premier innovative biopharmaceutical companies, we collaborate with health care providers, governments and local communities to support and expand access to reliable, affordable health care around the world. For more than 160 years, we have worked to make a difference for all who rely on us.

---

*i Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/318736432\\_Value\\_of\\_a\\_national\\_administrative\\_database\\_to\\_guide\\_public\\_decisions\\_From\\_the\\_systeme\\_national\\_d%27information\\_interregimes\\_de\\_l%27Assurance\\_Maladie\\_SNIIRAM\\_to\\_the\\_systeme\\_national\\_des\\_donnees\\_de\\_sante\\_S](https://www.researchgate.net/publication/318736432_Value_of_a_national_administrative_database_to_guide_public_decisions_From_the_systeme_national_d%27information_interregimes_de_l%27Assurance_Maladie_SNIIRAM_to_the_systeme_national_des_donnees_de_sante_S) [accessed Jun 07 2019]*

*ii Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. (2011, March 02). Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213611000209>*