



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

2/2018

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ЗАВИСИМОСТЬ СМЕРТНОСТИ ОТ ССЗ
ОТ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

ЗАДНЕБАЗАЛЬНЫЕ АНЕВРИЗМЫ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.
ОСОБЕННОСТИ И ТАКТИКА
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

CHRONIC HEART FAILURE

DEPENDENCE CVD MORTALITY
ON METEOROLOGICAL FACTORS

PECULIARITIES AND SURGICAL
TREATMENT TACTICS OF POSTERO-BASAL
LEFT VENTRICULAR ANEURYSMS

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

2/2018

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)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мротчек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

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)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

М.Х. Дадабаев (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

Ю.П. Островский (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

А.Н. Самко (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

С.К. Терновой (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Р.Р. Ярбеков (Ташкент, Узбекистан)

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)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

Профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

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)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Адрес: 121552, Россия, Москва,

3-я Черепковская, 15 а

Тел.: +7 (495) 414-62-14

Факс: +7 (499) 149-08-51

e-mail: snn_cardio@mail.ru

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.

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.

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Подписной индекс «Пресса «России» – 34137

Периодичность издания – 4 раза в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Address: 121552, Russia, Moscow,

3rd Tcherepkovskaya, 15 a

Tel: +7 (495) 414-62-14

Fax: +7 (499) 149-08-51

e-mail: snn_cardio@mail.ru

ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»

121069, Russia, Moscow,

Stolovy lane, 6

e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание

Оригинальные статьи

1. Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А.
ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, А ТАКЖЕ РОТАЦИОННЫХ СВОЙСТВ
ЛЖ У БОЛЬНЫХ ХСН ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ НЕДОППЛЕРОВСКОГО
ИЗОБРАЖЕНИЯ МИОКАРДА В ДВУМЕРНОМ И ТРЕХМЕРНОМ РЕЖИМАХ 4
2. Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Рагимова А.С., Алекперова А.К., Садыгова Т.А., Мамедзаде А.А.
ЗАВИСИМОСТЬ РИСКА СМЕРТНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ
ОТ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ГОРОДЕ БАКУ И ГОРОДЕ ГУБА 16
3. Семёнова А.Е., Сергиенко И.В.
РОЗУВАСТАТИН – СТАТИН С МАКСИМАЛЬНЫМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ 28
4. Деветьярова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В., Собин С.В., Сумин А.В., Пащенко Е.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С АНТАГОНИСТА
РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА (БОЗЕНТАН) НА СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ (РИОЦИГУАТ) 42

Обзор

5. Чрагян В.А., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Мянлюк П.А., Вронский А.С., Лилотхия С.Х.
ЗАДНЕБАЗАЛЬНЫЕ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. ОСОБЕННОСТИ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 52
6. Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А.
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ:
ОСЬ ВРАЩЕНИЯ МЕЖДУ ПОЛЮСАМИ РИСКА 64

Обзор мероприятий

7. Таран И.Н.
КРАТКИЙ ОБЗОР ПО ИТОГАМ VI ВСЕМИРНОГО СИМПОЗИУМА ПО ЛЁГОЧНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ 2018 Г. В НИЦЕ: ВЗГЛЯД МОЛОДОГО УЧЁНОГО 84
8. ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ VI ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ, Г. МОСКВА, 18-19 АПРЕЛЯ 2018 Г. 92

Юбилейные даты

- К 65-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА НАН РБ МРОЧЕКА А.Г. 98

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

102

Инструкция для авторов журнала

106

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.

Table of contents

Original papers

1. *Sohibnazarova V. Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaya A.A.*
EVALUATION OF DEFORMATION OF THE LEFT VENTRICLE AND LEFT ATRIUM, AND THE ROTATIONAL PROPERTIES OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHF ACCORDING TO THE ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNOLOGY OF NON-DOPPLER IMAGING IN TWO AND THREE-DIMENSIONAL REGIMENS 10
2. *Azizov V.A., Hatamzade E.M., Rahimova A.S., Alekperova A.K., Sadigova T.A., Mamedzade A.Y.*
DEPENDENCE OF MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES ON METEOROLOGIC FACTORS AMONG POPULATION OF BAKU AND GUBA 22
3. *Semenova A.E., Sergienko I.V.*
ROSUVASTATIN – THE MOST POTENT STATIN IN CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION 36
4. *Devetyarova E.A., Dyuzhikov A.A., Dyuzhikova A.A., Sobin S.V., Sumin A.V., Pashchenko E.V.*
CLINICAL CASE OF REPLACEMENT OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST (BOSENTAN) BY SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATOR (RIOCIGUAT) IN THE PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION 48

Review

5. *Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Mialiuk P.A., Vronskiy A.S., Liliothia S.H.*
PECULIARITIES AND SURGICAL TREATMENT TACTICS OF POSTERO-BASAL LEFT VENTRICULAR ANEURYSMS 58
6. *Kobalava Zh.D., Shavarov A.A.*
ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION: AXIS OF ROTATION BETWEEN RISK POLES 74

A brief summary

7. *Taran I.N.*
A BRIEF SUMMARY OF THE RESULTS OF THE 6TH WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION IN NICE IN 2018: VIEW OF A YOUNG SCIENTIST 88
8. **REPORT ON THE VI EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGISTS MOSCOW, APRIL 18-19, 2018** 95

Anniversaries

- ON THE 65TH ANNIVERSARY OF ALEXANDER G. MROCHEK** 100

Current events, information, schedule of scientific activities

102

Instructions to authors

106

Подписано в печать 10.05.18 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул. Дружинниковская, д. 15, оф. 414

**Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А.**

ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, А ТАКЖЕ РОТАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХСН ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ НЕДОППЛЕРОВСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ МИОКАРДА В ДВУМЕРНОМ И ТРЕХМЕРНОМ РЕЖИМАХ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение особенностей деформации, ротационных свойств, скручивания и раскручивания ЛЖ, оценка функции ЛП у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ по данным эхокардиографической технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D Speckle Tracking Imaging).

Материал и методы. В исследование были включены 70 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной (группа I) и сниженной (группа II) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Помимо стандартной трансторакальной эхокардиографии всем больным проводилась оценка деформации ЛЖ и левого предсердия, а также ротационных свойств ЛЖ с использованием технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах.

Результаты. Исследования свидетельствуют о том, что у больных ХСН деформация ЛЖ и левого предсердия, а также ротационные свойства, скручивание и раскручивание ЛЖ по данным двух методов были ниже по сравнению с контрольной

группой. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение размера и объема ЛП, а также снижение деформации ЛП в разные фазы его деятельности и глобальной продольной деформации ЛП. Значения глобальной продольной деформации ЛП у больных I и II группы ($-6,68 \pm 3,0\%$ и $-6,63 \pm 3,3\%$, соответственно) были достоверно ниже по сравнению с КГ ($-9,3 \pm 7,3\%$) ($p < 0,001$). Была выявлена достоверная корреляционная связь деформации ЛП с ФВ ЛЖ у больных I группы ($r = -0,39$; $p < 0,001$) и у больных II группы ($r = 0,35$; $p < 0,001$).

Выводы. При оценке деформации ЛЖ по данным двух технологий, трехмерный режим продемонстрировал более низкие показатели деформации миокарда по сравнению с двумерным режимом, что, возможно, связано с более полной оценкой деформационных свойств миокарда ЛЖ. Также снижение глобальной продольной деформации ЛП может быть ранним предиктором диагностики ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, деформация, ротационные свойства, скручивание, раскручивание

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна	Руководитель лаборатории УЗМИ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н., тел. 8 (495) 414-63-57, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
Терещенко Сергей Николаевич	Руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н., тел. 8 (495) 414- 61-17, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
Белевская Анна Андреевна	М.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
Автор, ответственный за связь с редакцией: Сохибназарова Васила Худжаназаровна	Аспирант УЗМИ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, email: sohibnazarova.vasila@gmail.com, тел. 8-925-335-34-39, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

✉ sohibnazarova.vasila@gmail.com

Для цитирования: Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А. Оценка деформации левого желудочка и левого предсердия, а также ротационных свойств ЛЖ у больных ХСН по данным эхокардиографической технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:4-9/ Sohibnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaya A.A. Evaluation of deformation of the left ventricle and left atrium, and the rotational properties of the left ventricle in patients with CHF according to the echocardiographic technology of Non-Doppler imaging in two and three-dimensional regimens. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:4-9 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно термин хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ассоциируется с ухудшением сократительной способности миокарда, что отражается в снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако значительная часть больных страдает ХСН с сохранной ФВ ЛЖ ($>45\%$), причем доля таких больных по разным оценкам достигает 30-50% [1]. Следовательно, для диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ необходимо наличие одновременно четырех критериев: 1) симптомов, типичных для ХСН; 2) физикальных признаков, типичных для ХСН; 3) нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии дилатации полости ЛЖ; 4) соответствующих структурных изменений сердца, таких как гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация полости левого предсердия (ЛП) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ [2].

Центральную роль в диагностике ХСН играют визуализирующие методы исследования, в частности эхокардиография (ЭхоКГ). Однако даже при использовании различных параметров ЭхоКГ существуют ограничения для постановки диагноза ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. В связи с этим в последнее время многие исследователи используют новые технологии, такие как недоплеровское изображение миокарда (Speckle Tracking Imaging) в двумерном и трехмерном режимах. Технология оценки деформации миокарда позволяет рассчитать параметры, которые важны для правильной оценки систолической и диастолической функции ЛЖ. В отличие от тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) данная технология лишена ограничений, связанных с направлением движения объекта и ультразвукового луча. Методика позволяет проводить более сложный анализ и обеспечивает высокую точность измерений для количественной оценки глобальной и регионарной функции ЛЖ. Также она дает возможность получать информацию о направлении и скорости движения миокарда на протяжении всего сердечного цикла. Таким образом, с помощью технологии недоплеровского изображения миокарда стало возможным исследовать деформацию, скорость деформации, показатели апикального и базального скручивания и раскручивания сердца во время систолы и диастолы, а также оценить механику ЛП. Следует отметить, что ЛП выполняет не только резервуарную функцию во время систолы желудочков и проводниковую функцию в период диастолы, но также активную сократительную функцию в период поздней диастолы. Важность структурно-функциональных параметров ЛП для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ практически не определена.

Целью данной работы является изучение особенностей деформации, ротационных свойств, скручивания и раскручивания ЛЖ, оценка функции ЛП у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ по данным эхокардиографической технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D Speckle Tracking Imaging).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 70 больных (29 женщин и 41 мужчина) в возрасте $70,0 \pm 17,9$ лет, госпитализированных в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Пациенты включались в исследование при наличии ХСН I-IV функционального класса (ФК) (NYHA), развившейся в результате ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии или артериальной гипертензии (АГ). У всех больных регистрировался синусовый ритм. Пациенты с ХСН были разделены на 2 группы:

I группа – ХСН с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 45\%$), II группа – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<45\%$). Критерии исключения из исследования: болезни накопления миокарда, врожденные и приобретенные пороки сердца, острый инфаркт миокарда и нарушение внутрисердечной проводимости. Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых добровольцев (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте $26,5 \pm 2,8$ лет.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в 3D режиме. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись электрокардиограммы. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов. С целью изучения деформации, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двумерном режиме по стандартной методике. В последующем изображения обрабатывались с использованием технологии недоплеровского изображения миокарда с помощью программы EchoPAC PC (GE Healthcare, США).

Оценка размеров и объемов ЛП и ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСПЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по данным ЭхоКГ проводилась согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [3]. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали из апикального доступа в 4- и 2-камерной позициях с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Для оценки диастолической функции ЛЖ рассчитывали показатели трансмитрального потока по данным импульсно-волновой доплерографии (скорость раннего диастолического наполнения (Е), скорость позднего диастолического наполнения (А), их соотношение (Е/А)) и показатели движения латерального и септального отделов фиброзного кольца митрального клапана по данным ТМД (EmI, AmI, Ems, Ams, E/Em).

Всем участникам исследования проводился анализ глобальной продольной (global longitudinal strain (GLS)), радиальной (global radial strain (GRS)) и циркулярной (global circumferential strain (GCS)) деформации ЛЖ. С этой целью выполнялась запись цифровых кинопетель из апикального доступа в 4-, 2- и 3-камерной позициях. Для получения оптимального результата двумерное изображение регистрировали с частотой кадров 70–100 в секунду. Система автоматически генерировала контур с указанием сегментов, неподходящих для выполнения анализа. По результатам анализа рассчитывали максимальные значения деформации миокарда для каждого из 17 сегментов ЛЖ, средние значения деформации для каждой из 3 позиций и среднее значение деформации для всего ЛЖ.

В рамках исследования проводилось изучение показателей, характеризующие геометрию (объем), функцию (изменение объема) и механику (продольная деформация) ЛП. Также выполнялся векторный анализ продольной деформации во время четырех фаз работы ЛП [4].

Для расчета глобальной продольной, радиальной, циркулярной деформации и площади деформации в 3D режиме (4D Strain) выполнялась запись изображения с частотой кадров 25–50 в секунду с использованием опции Multi-Slice из апикальной 4-камерной позиции в течение четырех или шести сердечных циклов. Затем изображение ЛЖ подвергалось постобработке с использованием опции автоматического количественного анализа ЛЖ (4D AutoLVQ), что позволяло получить значения деформации для каждого сегмента и глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, а также площади деформации [5].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 6. Средние величины представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или как медиана и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиль). При сравнении трёх групп для количественных переменных применялся критерий Крускала-Уоллиса, для качественных – критерий Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у больных со сниженной ФВ ЛЖ (II группа), выявлены достоверные отличия по сравнению с больными с сохранной ФВ ЛЖ (I группа) и КГ ($p < 0,001$) (табл. 1). В группе контроля значения всех параметров ЭхоКГ соответствовали норме, что подтверждает отсутствие у здоровых лиц заболеваний сердца.

При сравнении показателей систолической функции ЛЖ у больных II группы наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ ($33,0 \pm 9,8\%$) по сравнению с больными I группы ($61,9 \pm 5,4\%$) и КГ ($62,8 \pm 3,4\%$) ($p < 0,001$). При попарном сравнении эхокардиографических показателей у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ были выявлены статистически значимые различия по ряду параметров диастолической функции ЛЖ (E , $E_m(s)$, $E_m(l)$, см. табл. 1). У больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ отмечается увеличение ММЛЖ и иММЛЖ, что свидетельствует о ремоделировании миокарда ЛЖ. У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ также отмечалось увеличение ММЛЖ и индексированной ММЛЖ (иММЛЖ) за счет увеличения КДР ЛЖ. Отмечено, что у больных ХСН значения E/E' оказались выше, чем в КГ ($p < 0,001$), что косвенно подтверждает нарушение диастолической функции ЛЖ и позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных маркеров сердечной недостаточности.

По данным 2D Speckle Tracking у больных II группы отмечалось достоверное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ ($-8,4 \pm 3,3\%$) по сравнению с КГ ($-17,8 \pm 7,3\%$), однако, у больных I группы полученные значения находились ниже референсного диапазона ($-15,0 \pm 3,0$) ($p < 0,05$). Показатели глобальной радиальной деформации ЛЖ были ниже у больных II группы ($12,7 \pm 7,3\%$) по сравнению с I группой ($32,0 \pm 13,0\%$) и КГ ($43,0 \pm 4,2\%$) ($p < 0,05$).

Таблица 1. Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ХСН и контрольной группы по данным 2D ЭхоКГ

Группа Параметр	I группа n=30	II группа n=40	КГ n=20
КДО ЛЖ, мл	82,8 $\pm$ 34,4	204,5 $\pm$ 84,0*	96,4 $\pm$ 18,4
КСОЛЖ, мл	32,3 $\pm$ 20,4	143,3 $\pm$ 73,1*	28,2 $\pm$ 6,6
ФВ ЛЖ, %	61,9 $\pm$ 5,4% [^]	33,0 $\pm$ 9,8%*	62,8 $\pm$ 3,4%
ММЛЖ, г	234 $\pm$ 35,2 * [^]	236,0 $\pm$ 34,6*	163,9 $\pm$ 12,1
иММЛЖ/г/м ²	121,0 $\pm$ 12,1 * [^]	122,6 $\pm$ 15,6*	81,7 $\pm$ 16,0
МЖП, см	1,2 $\pm$ 0,1* [^]	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1
ЗСЛЖ, см	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 1,1
E, см/сек	90,1 $\pm$ 23,2* [^]	80 $\pm$ 20,6*	72,2 $\pm$ 4,9
E/A	1,35 $\pm$ 0,5 [^]	1,65 $\pm$ 0,9*	1,4 $\pm$ 1,0
Em(s)	5,57 $\pm$ 1,0*	5,37 $\pm$ 1,8*	10,8 $\pm$ 1,9
Em(l)	5,5 $\pm$ 1,3*	5,8 $\pm$ 1,1*	10,8 $\pm$ 1,8
E/E'	16,0 $\pm$ 4,2* [^]	17,2 $\pm$ 15,9*	6,5 $\pm$ 1,1

Примечание * $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, [^] $p < 0,001$ по сравнению с II группой.

В случае глобальной циркулярной деформации ЛЖ у больных I группы ($-18,0 \pm 4,8\%$) не отмечалось достоверных отличий по сравнению с КГ ($-18,6 \pm 3,2\%$), однако, она была значительно ниже у больных II группы ($-7,5 \pm 3,8\%$) ($p < 0,05$).

В предыдущих исследованиях показано, что снижение продольной деформации ЛЖ отмечалось на ранних стадиях гипертонического ремоделирования (концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия) [6,7]. Снижение продольной деформации ЛЖ происходит также у больных АГ с нормальной ФВ ЛЖ при отсутствии у них сердечной недостаточности.

В другой работе Van H. и соавт. указывают на уменьшение циркулярной и продольной деформации ЛЖ в конце систолы у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ по сравнению с здоровыми лицами [8]. По данным Cioffi G. и соавт. снижение циркулярной и/или продольной деформации ЛЖ наблюдается почти у четверти больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, тогда как радиальная деформация ЛЖ сохраняется неизменной [9]. Это может быть обусловлено наличием гипертрофии ЛЖ у больных АГ или ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Отсутствие согласованности в работах по ХСН с сохранной ФВ ЛЖ можно объяснить включением пациентов различной степени тяжести в разные исследования. Так, Petersen Ch. V. и соавторы считают, что значения продольной, радиальной и циркулярной деформации ЛЖ коррелируют с толерантностью к физической нагрузке [10].

В исследование PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial) были включены больные с сердечной недостаточностью II-IV ФК (NYHA), ФВ ЛЖ $>45\%$ и уровнем NT-proBNP >400 пг/мл, которые принимали валсартан в течение 12 недель. После проведения многоцентрового клинического исследования авторы пришли к следующим выводам: у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ значения продольной и циркулярной деформации ЛЖ были ниже по сравнению с КГ и больными АГ; показатели продольной и циркулярной деформации были значительно ниже даже у больных с ФВ ЛЖ $>55\%$ при отсутствии ишемической болезни сердца в анамнезе. Как продольная, так и циркулярная деформация ЛЖ не имели корреляции с показателями диастолической дисфункции как E_m и E/E_m . Была выявлена сильная корреляционная связь продольной деформации с уровнем NT-proBNP, что является основным показателем диагностики прогрессирования сердечной недостаточности [11].

Параметры ротационных свойств, скручивания и раскручивания ЛЖ у больных II группы были значительно ниже по сравнению с КГ, но у больных I группы существенно не отличались от КГ. Наряду с этим нами было установлено, что у больных ХСН обеих групп отмечалось достоверное снижение показателя ротации ЛЖ как на уровне базальных, так и на уровне верхушечных сегментов в систолу и в период ранней диастолы ($r=0,01$) ($p < 0,01$). Результаты настоящего исследования согласуются с данными Park S. Ch. и соавт., которые в своей работе провели оценку ротации и скручивания ЛЖ у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и сопоставили данные со здоровыми лицами [12]. У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ 1 степени показатели ротации и скручивания ЛЖ были намного выше, чем в КГ. Однако по мере прогрессирования диастолической дисфункции (2 и 3 степень) отмечалось достоверное снижение данных параметров. Авторы считают, что высокие значения ротации на ранней стадии диастолической дисфункции ЛЖ могут быть предиктором субэндокардиальной дисфункции ЛЖ. Можно предположить, что у больных с сохранной ФВ ЛЖ увеличение значений ротации и скручивания ЛЖ говорит о начальной стадии диастолической дисфункции.

У больных обеих групп отмечалось снижение глобальной деформации эндокардиального (global endocardial strain) и эпикардиального (global epicardial strain) слоев миокарда ЛЖ по сравнению с КГ ($p=0,01$), что может свидетельствовать о раннем повреждении этих слоев у больных ХСН.

Как следует из таблицы № 2, у больных I группы отмечалась отрицательная корреляционная связь между раскручиванием ЛЖ и ФВ ЛЖ, у больных II группы – отрицательная связь между глобальной продольной и циркулярной деформацией, глобальной деформацией эпикардиального и эндокардиального слоев миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ и положительная связь между глобальной радиальной деформацией ЛЖ и ФВ ЛЖ.

В ходе исследования был проведен анализ деформационных свойств ЛЖ по данным технологии 3D Speckle Tracking с определением следующих параметров: глобальная продольная деформация, глобальная циркулярная деформация, глобальная радиальная деформация, глобальная площадь деформации (global area strain (GAS)) и глобальный пик деформации (global

peak longitudinal strain, GPSL) ЛЖ. У больных I группы ЛЖ значения ММЛЖ и иММЛЖ по данным 3D ЭхоКГ как в систолу, так и в диастолу были выше, чем во II группы и КГ ($p<0,01$), что свидетельствует о концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ (табл. 3).

По аналогии с результатами, полученными при использовании двумерного режима, у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ по данным 3D Speckle Tracking отмечалось снижение глобальной продольной и радиальной деформации ЛЖ (табл. 4). Однако по сравнению с двумерным режимом при использовании трехмерного режима у больных I группы также отмечалось снижение циркулярной деформации ЛЖ ($p<0,01$). У больных ХСН I и II группы выявлено снижение глобальной площади деформации и глобального пика деформации ЛЖ по сравнению с КГ ($p<0,01$).

У больных I группы глобальная площадь деформации составила $-16,3\pm 3,0\%$, что может свидетельствовать о снижении глобальной сократимости миокарда ЛЖ, несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, так как данный параметр отражает суммарную дефор-

Таблица 2. Корреляционные связи показателей неоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме с ФК ХСН и ФВ ЛЖ

Показатель	I группа (n=30)				II группа (n=40)			
	ФК ХСН		ФВ ЛЖ		ФК ХСН		ФВ ЛЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
GLS, %	0,21	>0,05	0,12	>0,05	0,22	>0,05	-0,57	<0,05
GCS, %	0,33	>0,05	0,32	>0,05	0,14	>0,05	-0,45	<0,05
GRS, %	0,12	>0,05	0,15	>0,05	-0,31	<0,05	0,31	<0,05
Torsion Rate, %/с	0,15	>0,05	-0,37	<0,01	0,18	>0,05	0,21	>0,05
Global epicardial strain, %	0,22	>0,05	0,32	>0,05	-0,35	<0,05	-0,54	<0,05
Global endocardial strain, %	0,21	>0,05	0,23	>0,05	-0,31	<0,05	-0,53	<0,05

(Корреляционный анализ Spearman rank R)

Примечание: Torsion Rate, %/с – раскручивание ЛЖ, Global epicardial strain, % – глобальная эпикардиальная деформация, Global endocardial strain, % – глобальная эндокардиальная деформация.

Таблица 3. Показатели ММЛЖ и иММЛЖ по данным 3D ЭхоКГ у больных ХСН и КГ

Группа	I группа n=30	II группа n=40	КГ n=20	p для тренда*
ММЛЖ (в диаст.), г	123,0* [108,0;128,0]	124,0* [110,0;132,0]	105,9 [94,6; 20,0]	<0,001
иММЛЖ(в диаст.), г/м ²	74,3* [66,0;76,0]	68,5* [52,0;72,0]	70,5 [64,0; 77,0]	<0,001
ММЛЖ (в систолу), г	123,4* [100,0;128,0]	124,6* [113,3;130,0]	109,9 [100,0;120,0]	0,04
иММЛЖ(в сист.) г/м ²	66,7 [57,0;75,0]	67,9 [54,5;75,0]	64,8 [56,0; 75,0]	1,00

Примечание: * $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 4. Деформационные свойства ЛЖ по данным технологии 3D Speckle Tracking у больных ХСН и КГ

Группа	I группа n=30	II группа n=40	КГ n=20	p для тренда*
Глобальная продольная деформация, GLS%	-7,3 [-10,0;-6,0] *^	-3,5 [-4,0;-2,0]*	-12,6 [-15,2;-10,5]	<0,001
Глобальная циркулярная деформация GCS, %	-10,3 [-13,0;-9,0] *^	-4,6 [-6,0;-3,0]*	-17,9 [-19,5; -13,0]	<0,001
Глобальная радиальная деформация GRS, %	21,8 [16,0;26,0] *^	8,8 [5,0;12,0]*	25,5 [20,5; 32,0]	<0,001
Глобальная площадь деформации GAS, %	-16,3 [-20,0;-12,0] *^	-7,9 [-10,0;-5,0]*	-21,1 [-26,5; -19,5]	<0,001

Примечание: * $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой, ^ $p<0,001$ по сравнению с II группой

мацию миокарда ЛЖ в режиме реального времени. У больных II группы отмечалось достоверное снижение глобальной площади деформации ($-4,2 \pm 8,2\%$) по сравнению с I группой и КГ ($-17,1 \pm 3,7\%$) ($p < 0,001$).

В литературе имеются противоречивые сведения относительно изменения отдельных параметров деформации ЛЖ в трехмерном режиме у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. По данным некоторых авторов при значении глобальной площади деформации ЛЖ $\leq 15\%$ у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ отмечается более высокая заболеваемость и смертность [13].

Следующей задачей нашего исследования явилось сравнение данных 2D и 3D Speckle Tracking. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что показатели, полученные в трехмерном режиме, у больных ХСН были ниже по сравнению с двумерным режимом, но в КГ не выходили за пределы референсных значений.

По данным корреляционного анализа у больных I группы отмечалась хорошая взаимосвязь глобальной продольной, радиальной и циркулярной деформации ЛЖ по данным 2D Speckle Tracking с глобальной площадью деформации ЛЖ по данным 3D Speckle Tracking. Установлена сильная корреляционная связь между глобальной площадью деформации ЛЖ и глобальной деформацией эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ у пациентов обеих групп, что может свидетельствовать о субэндокардиальном повреждении миокарда ЛЖ. Как следует из таблицы 5, у больных обеих групп была выявлена достоверная связь между глобальной площадью деформации ЛЖ и показателями 2D Speckle Tracking, однако во II группе значения были значительно выше.

При проведении корреляционного анализа глобальной продольной деформации в режиме 2D и 3D Speckle Tracking Imaging (STI) у больных II группы выявлена достоверная сильная прямая связь ($r=0,65$) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Еще одной задачей нашего исследования был анализ механической функции ЛП у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ. Выявлено, что у больных ХСН обеих групп отмечалось достоверное снижение резервуарной и кондуктивной функций ЛП. У больных II группы значения данных параметров были достоверно ниже относительно I группы и КГ. Следует подчеркнуть, что у

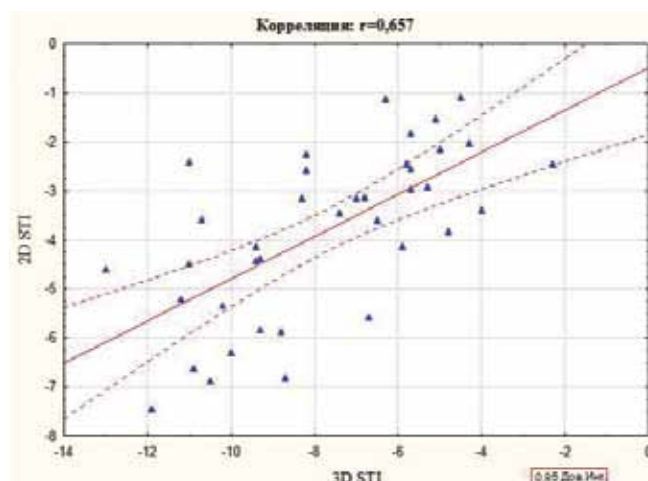


Рисунок 1. Корреляционный анализ глобальной продольной деформации в 2D и 4D Strain у больных II группы

больных I группы отмечалось снижение резервуарной функции ($16,7 \pm 6,8\%$), которая является клинически значимым параметром у больных ХСН. В отношении кондуктивной функции ЛП, не отмечалось достоверных различий между двумя группами и в сравнении с КГ. Значения глобальной продольной деформации ЛП у больных I и II группы ($-6,68 \pm 3,0\%$ и $-6,63 \pm 3,3\%$, соответственно) были достоверно ниже по сравнению с КГ ($-9,3 \pm 7,3\%$) ($p < 0,001$).

Нами была выявлена отрицательная корреляционная связь между кондуктивной функцией ЛП и ФВ ЛЖ у больных I группы ($r=-0,39$; $p < 0,001$) и положительная взаимосвязь у больных II группы ($r=0,35$; $p < 0,001$), что может свидетельствовать об ухудшении прогноза у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (рис. 2, 3).

По данным Aung S. и соавт. при анализе деформации ЛП и оценке ее роли в диагностике ХСН у больных с сохранной ФВ ЛЖ установлена сильная отрицательная связь между резервуарной фазой ЛП и BNP, умеренная отрицательная связь – с индексом объема ЛП [14]. Авторы отмечают, что снижение резервуарной функции ЛП $< 17,5\%$ может быть ранним предиктором диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Таблица 5. Корреляционный анализ глобальной площади деформации ЛЖ и показателей 2D Speckle Tracking у больных ХСН

Показатель	Глобальная площадь деформации (GAS) I группа n=30		Глобальная площадь деформации (GAS) II группа n=40	
	r	p	r	p
Глобальная радиальная деформация, %	-0,39	<0,05	-0,42	<0,05
Глобальная циркулярная деформация, %	0,48	<0,05	0,23	>0,05
Глобальная продольная деформация, %	0,46	<0,05	0,72	<0,05
Глобальная деформация эпикардиального слоя, %	0,39	<0,05	0,76	<0,05
Глобальная деформация эндокардиального слоя, %	0,40	<0,05	0,75	<0,05

(Корреляционный анализ Spearman rank R)

Таблица 6. Оценка функций ЛП у больных ХСН и КГ

Группа	I группа n=30	II группа n=40	КГ n=20	p для тренда*
Резервуарная	$16,7 \pm 6,8^{* \wedge}$	$12,8 \pm 6,1^{*}$	$29,3 \pm 5,1$	<0,001
Кондуктивная	$8,13 \pm 4,1^{* \wedge}$	$6,19 \pm 4,5^{*}$	$14,1 \pm 8,8$	<0,001
Контрактивная	$-0,32 \pm 0,8^{* \wedge}$	$-0,58 \pm 0,7^{*}$	$-1,30 \pm 2,2$	<0,001
Глобальная продольная деформация, GLS	$-6,68 \pm 3,0^{*}$	$-6,63 \pm 3,3^{*}$	$-9,3 \pm 7,3$	<0,001

Примечание: * $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, $^{\wedge} p < 0,001$ по сравнению со II группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что использование современных эхокардиографических технологий у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ позволяет более точно оценить деформацию ЛЖ. В рамках настоящего исследования показано, что у больных ХСН как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ отмечается снижение функций ЛП, а также параметра глобальной продольной деформации ЛП. Снижение резервуарной функции ЛП отражает повышение давления наполнения ЛЖ, которое в основном наблюдается у больных ХСН, но и может быть компенсаторным механизмом нарушения наполнения ЛЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7: 164–171 / Mareev V. U., Danielyan M. O., Belenkov U. N. On behalf of the working group of the study EPOHA-O-HSN. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the value of EF according to the results of the Russian multicenter study EPOHA-O-HSN. Serdechnaya Nedostatochnost. 2006; 7: 164–171 [in Russian].

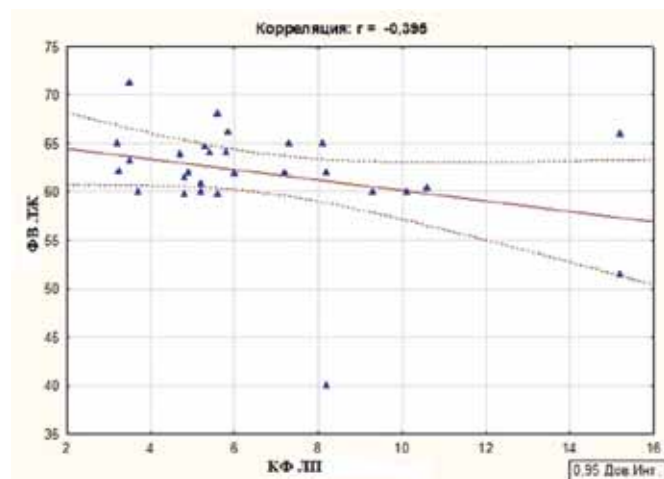


Рисунок 2. Корреляционный анализ кондуктивной функции (КФ) ЛП и ФВ ЛЖ у больных I группы

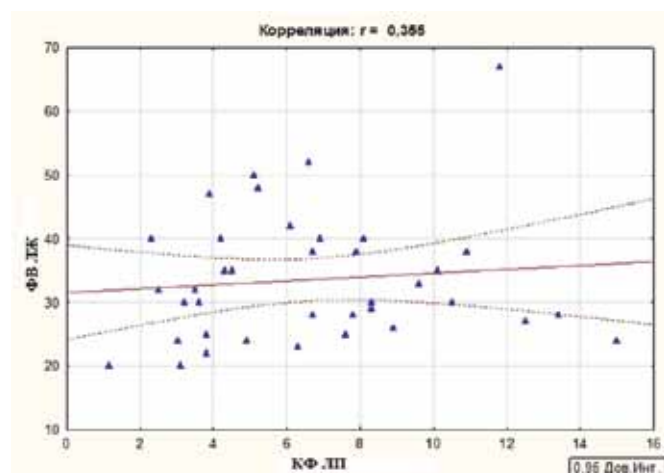


Рисунок 3. Корреляционный анализ кондуктивной функции (КФ) ЛП и ФВ ЛЖ у больных II группы

2. Терещенко С. Н., Нарусов О. Ю., Жиров И. В. Европейские рекомендации по лечению и диагностике острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года. Что нового? Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):413–417. / Tereshchenko S. N., Narusov O. U., Zhirov I. V. European recommendations for the treatment and diagnosis of acute and chronic heart failure in 2016. What's new? Serdechnaya Nedostatochnost. 2016; 17 (6): 413–417 [in Russian].
3. Саидова М. А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально – диагностические подходы. Терапевтический архив. 2012;4: 5–11. / Saidova M. A. Modern approaches to the evaluation of left ventricular hypertrophy. Differential – diagnostic approaches. Terapevticheskiy arhiv. 2012; 4: 5–11 [in Russian].
4. Kuppahally S. S, Akoum N, Burgon N. S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI/ Circ.cardiovasc. Imaging. 2010;3:231–239. doi: 10.1161/circimaging.109.865683
5. Kleijn S. A, Aly M. F, Terwee C. B, van Rossum A. C. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. J.Am.Soc.Echocardiogr. 2011;24:314–321.doi:2011.01.014.
6. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. J Am Soc. Echocardiogr. 2011;24:192–9; doi: 10.1016/j.echo.2010.10.020
7. Szulik M, Sliwinska A, Lenarczyk R, Szymala M. 3D and 2D left ventricular systolic function imaging-- from ejection fraction to deformation. Cardiac resynchronization therapy. ActaCardiol. 2015 Feb;70 (1):21–30.
8. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen H.W.M, Bronzwaer J. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation. 2006;113:1966–73
9. Cioffi G, Senni M, Tarantini L, et al. Analysis of Circumferential and Longitudinal Left Ventricular Systolic Function in Patients With Non-Ischemic Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (from the CARRY-IN-HFpEF Study). Am J Cardiol 2012;109:383–9.
10. Petersen J. W, Nazir T. F, Lee L, Garvan C. S. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. Cardiovascular ultrasound. 2013;11:20 doi: 10.1186/1476-7120-11-20
11. Elisabeth Kraigher-Krainer, Amil M. Shah, M. D, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 63, No.5, 2014. Feb. 11, 2014:447–56 doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
12. Park S. J, Miyazaki C, Bruce C. J, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. J.Am.Soc.Echocardiogr. 2008;21:1129–1137. doi: 10.1016/j.echo.2008.04.002
13. Stampehl M. R, Mann D. L, Nguyen J. S, et al. Speckle Stain Echocardiography Predicts Outcome in Patients with Heart Failure with both Depressed and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Echocardiography 2015;32(1):71–8 doi: 10.1111/echo.1261
14. Aung S. M, Güler A, Güler Y, Huraibat A. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. Herz. 2017 Apr;42(2):194–199 doi: 10.1007/s00059-016-4456

Принята к публикации: 12.04.2018 г.



Sohibnazarova V. Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaya A.A.

EVALUATION OF DEFORMATION OF THE LEFT VENTRICLE AND LEFT ATRIUM, AND THE ROTATIONAL PROPERTIES OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHF ACCORDING TO THE ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNOLOGY OF NON-DOPPLER IMAGING IN TWO AND THREE-DIMENSIONAL REGIMENS

*Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology»
of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

SUMMARY

Objective. To study the peculiarities of deformation, rotation properties, twisting and untwisting of the left ventricular (LV), evaluation of the function of left atrium in patients with CHF with preserved and reduced ejection fraction of the left ventricular according to Echocardiography technology Non Doppler imaging in two and three-dimensional regimes (2D and 3D Speckle tracking imaging).

Material and methods. The study included 70 patients with chronic heart failure (CHF) with preserved (Group I) and reduced (Group II) ejection fraction (EF) of the left ventricular (LV). In addition to the standard Transthoracic echocardiography, all patients were assessed the deformation of the left ventricle (LV) and left atrium (LA) as well as the rotational properties of the LV using the technology of myocardial image in two and three-dimensional regimen.

Results. Studies show that patients CHF deformation of the left ventricular (LV) and left atrium (LA), and the rotational properties, twisting and unwinding of the (LV) according to the two methods

were lower than the control group (CG). In both groups there was a reliable increase the size and volume of LA, as well as a decrease the deformation of the LA in it phases and global longitudinal deformation. The values of the global longitudinal deformation of the LA in patients group I and II ($-6.68 \pm 3.0\%$ and $-6.63 \pm 3.3\%$, respectively) were reliably lower compared to CG ($-9.3 \pm 7.3\%$) ($p < 0.001$). A good correlation was found between LV deformation and LV EF in patients group I ($r = -0.39$) ($p < 0.001$) and in group II ($r = 0.35$) ($p < 0.001$).

Conclusions. When estimating the deformation of the left ventricular according to the data of two technologies, the three-dimensional mode demonstrated lower myocardial deformation in comparison with the three dimensional regime, which may be associated with a fuller assessment of the deformation of the left ventricular myocardium. Also increased global longitudinal deformation of LA can be an early predictor of diagnostics of CHF.

Keywords: Chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, deformation, rotation properties, twisting, untwisting

Information about authors:

Saidova Marina Abdulatipovna	The Head of the Ultrasound of Methods of Diagnostic of the National Medical Research Center of Cardiology. Professor, Doctor of Medical Sciences, tel. 8 (495) 414-63-57, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a
Tereshchenko Sergey Nikolaevich	The Head of Department of myocardial diseases and heart failure of the National Medical Research Center of Cardiology. Professor, Doctor of Medical Sciences, tel. 8 (495) 414-61-17, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a
Belevskaya Anna Andreevna	Research assistant of the Ultrasound of Methods of Diagnostic of the National Medical Research Center of Cardiology, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a
Responsible for correspondence: Sohibnazarova Vasila Khudjanazarovna	Postgraduate student of the Ultrasound of Methods of Diagnostic of the National Medical Research Center of Cardiology, email: sohibnazarova.vasila@gmail.com, tel. 8-925-335-34-39, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a

✉ sohibnazarova.vasila@gmail.com

For citation: Sohibnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaya A.A. Evaluation of deformation of the left ventricle and left atrium, and the rotational properties of the left ventricle in patients with CHF according to the echocardiographic technology of Non-Doppler imaging in two and three-dimensional regimens. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:10-15

INTRODUCTION

Traditionally, chronic heart failure (CHF) is associated with the deterioration of the contractile ability of the myocardium, which is reflected in the reduction of the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV). However, a significant part of the patients suffer CHF with the preserved ejection fraction (EF) of the left ventricular (LV) (>45%), and the proportion of such patients by different estimates reaches 30-50% [1]. Therefore, for the diagnosis of CHF with the preserved EF of the LV it is necessary to have even four criteria: 1) Symptoms, typical of CHF; 2) Physical characteristics typical of CHF; 3) Normal or slightly reduced EF of the LV in the absence of dilatation of the LV; 4) Appropriate structural changes of the heart, such as ventricular hypertrophy (LVH), dilatation of the left atrium LA and/or LV diastolic dysfunction [2].

Visualizing methods of research, in particular echocardiography (Echo) play a central role in the diagnosis of CHF. However, even with the use of different parameters echo there are restrictions for diagnosis of CHF with preserved EF. As a result, many researchers have recently used new technologies such as Speckle Tracking Imaging in two and three-dimensional modes. The technology of estimation of myocardial deformation (strain) allows calculating parameters which are important for correct estimation of systolic and diastolic function of LV. Unlike the Tissue Doppler imaging (TDI) this technology is devoid of restrictions related to the direction of movement of the object and ultrasonic beam. The method allows to conduct more complex analysis and provides high accuracy of measurements for quantitative estimation of global and regional function of LV. It also provides an opportunity to receive information about the direction and speed of the myocardial movement throughout the entire heart cycle. Thus, with the help of Non- Doppler technology, it became possible to investigate deformation, apical and basal twisting and untwisting of the heart during the systole and diastole, as well as to evaluate mechanical function of the LA. It should be noted that the LA performs not only the reservoir function during the systole of the ventricles and the conduction function in the period of diastole, but also active contractile function in the period of late diastole. The importance of the structural-functional parameters of the LA for prediction of adverse clinical outcomes in patients with CHF with the preserved LV EF is virtually undefined.

The purpose of this work is to study the peculiarities of deformation, rotation properties, twisting and untwisting of the left ventricular, evaluation of the function of left atrium in patients CHF with the preserved and reduced ejection fraction according to Echocardiography technology non- Doppler myocardial images in two-dimensional and three-dimensional modes (2D and 3D Speckle Tracking Imaging).

MATERIAL AND METHODS OF RESEARCH

The study included 70 patients (29 women and 41 men) aged 70.0 ± 17.9 years, hospitalized in the Department of Myocardial diseases and heart failure of FSBI «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of Russia. Patients were included in the study with CHF classes I-IV (NYHA), as a result of coronary heart disease, dilated cardiomyopathy or arterial hypertension (AH). All patients had sinus rhythm. Patients with CHF were divided into 2 groups: I Group-CHF with the preserved ejection fraction ($\geq 45\%$), II Group-CHF with the reduced ejection fraction ($<45\%$). Criteria of exclusion from the study: non

compaction cardiomyopathy, congenital and acquired heart defects, acute myocardial infarction and LBBB. The control group (CG) comprised 20 healthy volunteers (12 women and 8 males) aged 26.5 ± 2.8 years.

Transthoracic Echo was performed on an ultrasonic device of the Expert class Vivid E9 (GE Healthcare, USA) with the use of sensor M5S-D for registration of images in 2D mode and matrix sensor 4V-D for registration of images in 3D mode. A synchronous recording of Electrocardiogram was performed during the study to determine the phases of the heart cycle. The study was conducted using standard echocardiographic accesses and modes. In order to study the deformation, rotation, twisting and untwisting of the LV was performed Echo in two-dimensional mode according to the standard method. In the subsequent images were processed using the Non- Doppler image technology using the EchoPAC PC program (GE Healthcare, USA).

The estimation of sizes and volumes of LA and LV, thickness of LV walls, mass and mass index of the LV according to Echo data was carried out according to recommendations on quantitative estimation of structure and function of cardiac chambers [3]. The global systolic function of the LV was estimated from apical access in 4- and 2-chamber positions with the calculation of the LV EF by the Simpson method. To assess the diastolic function of the LV calculated the parameters of the transmitral flow according to the Pulse-wave Doppler (speed of early diastolic filling (E), the rate of late diastolic filling (A), their ratio (E/A)) and indicators of the movement of lateral and septal sections of the mitral valve fibrous ring according to TDI (EmL, AmL, Ems, AMS, E/Em).

All participants of the research, conducted analysis of Global longitudinal (GLS), radial (GRS) and circumferential (GCS) strain. For this purpose the recording of digital projector from apical access in 4-, 2- and 3-chamber positions was performed. To obtain the optimal result, images were registered with a frame rate of 70 – 100 per second. The system automatically generated the contour, indicating the segments that are not suitable for analysis. The analysis calculated the maximum values of myocardial strain for each of the 17 LV segments, the average strain values for each of the 3 positions and the average deformation value for the entire LV.

Within the framework of the study, we studied the parameters characterizing the geometry (volume), the function (change in volume), and the mechanics (longitudinal strain) of the LA. A vector analysis of the longitudinal strain was also performed during the four phases of the left atrium LA [4].

To calculate the global longitudinal, radial, circumferential strain and global area strain (GAS) in 3D mode (4D Strain), images were recorded with a frame rate of 25-50 per second using the Multi-Slice option from the apical 4-chamber position during four or six heart cycles. Then the image of the LV was post processed using the option of automatic quantitative analysis (4D AutoLVQ), which allowed to obtain strain values for each segment and global deformation of the LV in longitudinal, radial and circumferential directions, as well as the global area strain [5].

STATISTICAL DATA PROCESSING

Static data processing was carried out using the program package Statistica, version 6. Average values are represented as average $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$) or as median and interquartile scale (25th and 75th percentile). In comparison of three groups for quantitative variables the criteria of Kruskal-Wallis, for qualitative-Pearson criterion was applied.

RESEARCH RESULTS AND DISCUSSION

In the evaluation of the systolic and diastolic functions of the LV in patients with reduced EF (II Group), the reliable differences in comparison with patients with the preserved EF (I Group) and control group (CG) ($p < 0.001$) (table 1) are revealed. In the CG, the values of all Echo parameters corresponded to the normal, which confirms the absence of heart diseases in healthy category of persons.

Comparing the parameters of the systolic function of LV in patients of the II group there was a reliable decrease of EF ($33,0 \pm 9.8\%$) compared to the patients I group ($61,9 \pm 5.4\%$) and CG ($62,8 \pm 3.4\%$) ($p < 0.001$). At a pair comparison of echocardiographic indicators in patients CHF with the preserved and reduced EF were revealed statistically significant differences on a number of parameters of the diastolic function (E, Em (s), Em (l) (see table). In patients with CHF with preserved EF there is an increase the mass (LVM) and mass index of the LV (LVMI), which testifies to the LV remodeling. In patients with CHF with reduced EF there was also an increase in mass and mass index of LV due to the increase of LVEDD. It is noted that in patients CHF values of E/E' were higher than in CG ($p < 0.001$), which indirectly confirms the dysfunction of the LV diastolic function and allows to use these indicators as additional markers of heart failure.

According to 2D Speckle tracking in patients of the II group, there was a reliable decrease GLS ($-8.4 \pm 3.3\%$) in comparison with CG ($-17.8 \pm 7.3\%$), however, in patients of the I group the obtained values were below the reference range (-15.0 ± 3.0) ($P < 0.05$). The GRS indices were lower in patients of the II group ($12.7 \pm 7.3\%$) compared to I group ($32,0 \pm 13,0\%$) and CG ($43,0 \pm 4,2\%$) ($p < 0.05$). In case of GCS in patients I group ($-18,0 \pm 4,8\%$) there were no reliable differences compared to control group CG ($-18,6 \pm 3,2\%$), however, it was much lower in patients of II group ($-7,5 \pm 3,8\%$) ($P < 0.05$).

Previous studies showed that the decrease of GLS was noted in the early stages of remodeling due to hypertension (concentric remodeling and concentric hypertrophy) [6,7]. Reduction of GLS occurs also in patients with arterial hypertension (AH) with normal EF in the absence of the heart failure.

In another work Van H., et al., pointed that in patients CHF with preserved EF initially decreased LV circumferential and longitudinal strain in comparison with healthy persons [8]. According to Cioffi

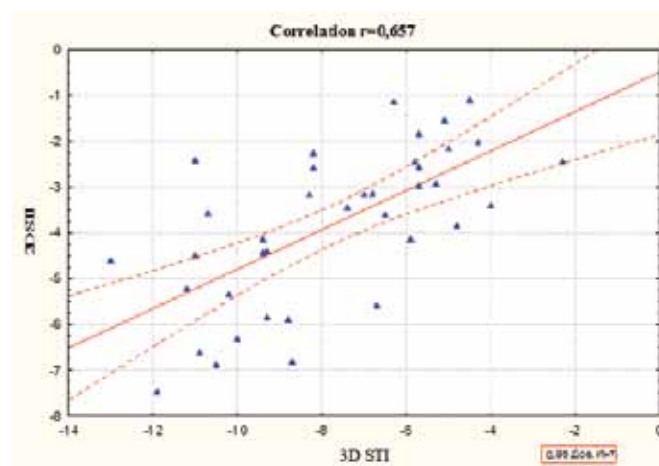


Figure 1. Correlation analysis of global longitudinal deformation in 2D and 4D Strain in patients of the II group

G., decreasing of the circumferential and/or longitudinal strain is observed in almost a quarter of patients CHF with the preserved EF, while the radial deformation remains unchanged [9]. This may be due to the presence of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension (AH) or CHF with the preserved EF. The lack of coherence in the work on CHF with preserved EF can be explained by the inclusion of patients of varying degrees of severity in different studies. So, Petersen Ch. V., et al., believes that the values of longitudinal, radial and circumferential strain correlate with the tolerance to the physical load [10].

The PARAMOUNT study (Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial) included patients with heart failure II-IV classes (NYHA), LV EF, 45% and level NT-ProBNP >400 pg/ml, which took valsartan for 12 weeks. After a multicenter clinical study, the authors came to the following conclusions: In patients with CHF with the preserved EF value of longitudinal and circumferential strain were lower compared to CG and patients with AH; The longitudinal and circumferential strain figures were significantly lower even in patients with LV EF >55% in the absence of coronary heart disease in history. Both longitudinal and circumferential strain had no correlation with the indicators of diastolic dysfunction like Em and E/Em. A strong correlation of longitudinal strain with the level of NT-ProBNP was revealed, which is the main index of the diagnosis of the progression of heart failure [11].

Parameters of rotational properties, twisting and untwisting of the LV in patients of II group were much lower in comparison with CG, but in patients of I group did not differ significantly from CG. Along with this, we found that the patients CHF both groups had a reliable decrease in the rotation parameters of the LV, both at the level of basal, and apical segments in systole and in the period of early diastole ($r = 0.01$) ($p < 0.01$). The results of this study are consistent with the data of Park S. Ch. et al., in their work carried out an evaluation of the rotation and twisting of the LV in patients CHF with a preserved EF and compared the data with healthy category people [12]. In patients with the diastolic dysfunction 1 degree rotation and twisting of the LV were much higher than in control CG. However, as the diastolic dysfunction progressed (2 and 3 degrees), there was a significant decrease in these parameters. The authors believe that high rotation values at the early stage of the diastolic dysfunction can be a predictor of subendocardial dysfunction of the LV. It is possible to assume that in patients with CHF with preserved EF increasing of the values of rotation and twisting of LV is the initial stage of diastolic dysfunction.

Table 1. Indicators of systolic and diastolic function of the LV in patients CHF and control group according to the 2D Echo

Group Parameters	I group n=30	II group n=40	CG n=20
EDV, ml	82,8±34,4	204,5±84,0*	96,4±18,4
ESV, ml	32,3±20,4	143,3±73,1*	28,2±6,6
EF, %	61,9±5,4%^	33,0±9,8%*	62,8±3,4%
LVM, gr	234±35,2*^	236,0±34,6*	163,9±12,1
LVMI gr/m ²	121,0±12,1*^	122,6±15,6*	81,7±16,0
IVS, cm	1,2±0,1*^	1,0±0,1	1,0±0,1
PWD, cm	1,1±0,1	1,1±0,1	0,9±1,1
E	90,1±23,2*^	80±20,6*	72,2±4,9
E/A	1,35±0,5^	1,65±0,9*	1,4±1,0
Em(s)	5,57±1,0*	5,37±1,8*	10,8±1,9
Em(l)	5,5±1,3*	5,8±1,1*	10,8±1,8
E/E'	16,0±4,2*^	17,2±15,9*	6,5±1,1

Note * $p < 0.001$ compared with the control group,

^ $p < 0.001$ compared with the II group.

In patients of both groups there was a decrease in global endocardial and epicardial strain in comparison with CG ($p = 0.01$), which may indicate an early damage of these layers in patients CHF.

As it follows from the table № 2, patients I groups had a negative correlation between the untwisting of the LV and EF, in patients II group-a negative correlation between GLS and GCS, global deformation epicardial and endocardial layers and ejection fraction and positive correlation between the GRS and EF.

In our study the analysis of deformation properties was carried out according to the data of 3D Speckle Tracking technology with the definition of the following parameters: global longitudinal strain, global circumferential strain, global radial strain, global area strain (GAS) and global peak deformation (global peak longitudinal strain, GPSL). In patients I group, the values of LVM and LVMI according to 3D Echo both in systole and in diastole were higher than in the II group and CG ($p < 0.01$), which testifies to the concentric LV hypertrophy (table 3).

By analogy with the results obtained with the use of the 2D mode, in patients with CHF with preserved EF according to the data of 3D Speckle Tracking there was a decrease in the GLS and GRS (table 4). However, in comparison with the two-dimensional mode in the use of three-dimensional mode in patients I group also noted

a decrease in the circumferential deformation ($P < 0.01$). In patients of CHF I and II group the decrease of global area strain and the global peak longitudinal strain was revealed as compared to (CG) ($p < 0.01$).

In patients I group global area strain was $-16.3 \pm 3.0\%$, which may indicate a decrease in global contractility of the myocardium, despite the preserved EF, as this parameter reflects the total distortion of the left ventricular myocardium in the Real-time mode. In patients of the II group there was a reliable decrease the values of GAS ($-4.2 \pm 8.2\%$) compared to I group and CG ($-17.1 \pm 3.7\%$) ($p < 0.001$).

In the literature there is contradictory information about the change of the LV strain parameters using three-dimensional mode in patients with CHF with preserved EF. According to some authors, at the value of $GAS \leq 15\%$ in patients CHF with preserved and reduced EF is noted higher morbidity and mortality [13].

The next task of our research was to compare 2D and 3D Speckle Tracking Imaging. The results of the analysis show that the indicators obtained in three-dimensional mode, in patients CHF were lower in comparison with the two-dimensional regimen, but in CG did not go beyond the reference values.

According to the correlation analysis of the patients of the I group, there was a good correlation between global longitudinal, radial

Table 2. Correlations of a non-Doppler image of the myocardium in two-dimensional mode with FC of CHF and LV EF

Parameters	I group (n=30)				II group (n=40)			
	CHF		EF		CHF		EF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
GLS, %	0,21	>0,05	0,12	>0,05	0,22	>0,05	-0,57	<0,05
GCS, %	0,33	>0,05	0,32	>0,05	0,14	>0,05	-0,45	<0,05
GRS, %	0,12	>0,05	0,15	>0,05	-0,31	<0,05	0,31	<0,05
Torsion Rate, %/c	0,15	>0,05	-0,37	<0,01	0,18	>0,05	0,21	>0,05
Global epicardial strain, %	0,22	>0,05	0,32	>0,05	-0,35	<0,05	-0,54	<0,05
Global endocardial strain, %	0,21	>0,05	0,23	>0,05	-0,31	<0,05	-0,53	<0,05

Correlation analysis Spearman rank R

Table 3. Indicators of LVM and LVMI according to 3D Echo in patients with CHF and CG

Group Parameters	I group n=30	II group n=40	CG n=20	p for the trend*
LVM (syst.), gr	123,0* [108,0;128,0]	124,0* [110,0;132,0]	105,9 [94,6; 20,0]	<0,001
LVMI, gr/m ²	74,3* [66,0;76,0]	68,5* [52,0;72,0]	70,5 [64,0; 77,0]	<0,001
LVM (diast.), gr	123,4* [100,0;128,0]	124,6* [113,3;130,0]	109,9 [100,0;120,0]	0,04
LVMI, gr/m ²	66,7 [57,0;75,0]	67,9 [54,5;75,0]	64,8 [56,0; 75,0]	1,00

Note * $p < 0.001$ in compare to the control group

Table 4. Deformation properties of left ventricular according to the technology 3D Speckle Tracking in patients CHF and CG

Group Parameters	I group n=30	II group n=40	CG n=20	p for the trend*
GLS, %	-7,3 [-10,0;-6,0] *^	-3,5 [-4,0;-2,0]*	-12,6 [-15,2;-10,5]	<0,001
GCS, %	-10,3 [-13,0;-9,0] *^	-4,6 [-6,0;-3,0]*	-17,9 [-19,5; -13,0]	<0,001
GRS, %	21,8 [16,0;26,0] *^	8,8 [5,0;12,0]*	25,5 [20,5; 32,0]	<0,001
GAS, %	-16,3 [-20,0;-12,0] *^	-7,9 [-10,0;-5,0]*	-21,1 [-26,5; -19,5]	<0,001

Note * $p < 0.001$ compared to the control group, ^ $p < 0.001$ compared to the II group

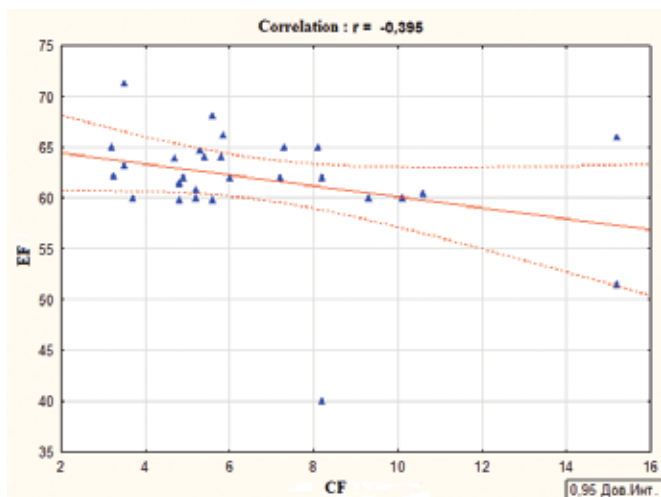


Figure 2. Correlation analysis of conduit function (CF) of the left atrium and EF in patients of I group

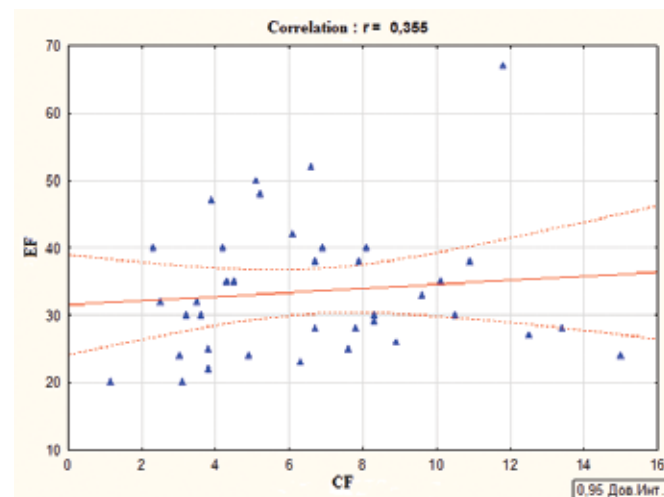


Figure 3. Correlation analysis of conduit function (CF) of left atrium and EF in patients of II group

and circumferential strain according to 2D Speckle Tracking with the global area strain according to 3D Speckle Tracking Imaging. There is a strong correlation between the global area strain and the layers of global endocardial and epicardial strain in patients of both groups, which may indicate subendocardial damage of the left ventricular myocardium. As it follows from table 5, the patients of both groups found a reliable connection between the global area strain and 2D Speckle Tracking, but in the second group the values were much higher.

Another task of our research was the analysis of the mechanical function of the LA in patients with CHF with a preserved and reduced EF. It was revealed that patients CHF both groups had a reliable decrease in reservoir and conduit functions of the LA. In patients of the II group the values of these parameters were reliably lower in relation to the I group CG. It should be emphasized that the patients of the first group noted a decrease in the reservoir function ($16,7 \pm 6,8\%$), which is a clinically significant parameter in patients CHF. With regard to the contractile function of the LA, there was no credible difference between the two groups and compared to

CG. The values of the global longitudinal deformation of the LA in patients I and II group ($-6,68 \pm 3,0\%$ and $-6,63 \pm 3,3\%$, respectively) were reliably lower compared to CG ($-9,3 \pm 7,3\%$) ($p < 0,001$).

We detected a negative correlation between the conduit function of LA and EF in patients of I group ($r = -0,39$, $p < 0,001$) and a positive correlation in patients of II group ($r = 0,35$, $p < 0,001$), which may testify to worsening of the prognosis in patients with CHF with a reduced EF (Fig. 2, 3).

According to Aung S. et al., in the analysis of the deformation of LA and evaluation of its role in the diagnosis of CHF in patients with the preserved EF a strong negative correlation between the reservoir phase of the LA and BNP and moderate negative correlation with the index of the LA volume [14]. The authors noted that the reduction of the reservoir function of the LA of $< 17,5\%$ can be an early predictor of the diagnosis of CHF with the preserved EF.

CONCLUSION

The results obtained in the present study shows that the use of modern echocardiographic technologies in patients with CHF

Table 5. Correlation analysis of the global area of left ventricular deformation and 2D Speckle Tracking indicators in patients CHF

Parameters	GAS I group n=30		GAS II group n=40	
	r	p	r	p
GRS, %	-0,39	<0,05	-0,42	<0,05
GCS, %	0,48	<0,05	0,23	>0,05
GLS, %	0,46	<0,05	0,72	<0,05
Global epicardial strain, %	0,39	<0,05	0,76	<0,05
Global endocardial strain, %	0,40	<0,05	0,75	<0,05

(Correlation analysis Spearman rank R)

Table 6. Evaluation of the functions of the left atrium in patients CHF and CG.

Group	I group n=30	II group n=40	CG n=20	p for the trend*
Phases of LA, %				
Reservoir	$16,7 \pm 6,8^{*^{\wedge}}$	$12,8 \pm 6,1^{*}$	$29,3 \pm 5,1$	<0,001
Conduit	$8,13 \pm 4,1^{*^{\wedge}}$	$6,19 \pm 4,5^{*}$	$14,1 \pm 8,8$	<0,001
Contractile	$-0,32 \pm 0,8^{*^{\wedge}}$	$-0,58 \pm 0,7^{*}$	$-1,30 \pm 2,2$	<0,001
GLS	$-6,68 \pm 3,0^{*}$	$-6,63 \pm 3,3^{*}$	$-9,3 \pm 7,3$	<0,001

Note * $p < 0,001$ compared with the control group, $^{\wedge}$ $p < 0,001$ compared with the group II

with preserved and reduced EF allows more accurate estimation of the left ventricular strain. As part of this study it is shown that in patients with CHF both with preserved and with the reduced EF is noted the decrease of functions of left atrium as well as the parameter of global longitudinal strain. The decrease of the reservoir function of the left atrium reflects the increase in the pressure of left ventricular filling, which is mainly observed in patients with CHF, but also can be compensatory mechanism of impairment of left ventricular filling.

Conflict of Interest Declaration: Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Mareev V. U., Danielyan M. O., Belenkov U.N. On behalf of the working group of the study EPOHA-O-HSN. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the value of EF according to the results of the Russian multicenter study EPOHA-O-HSN. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2006; 7: 164-171 [in Russian].
2. Tereshchenko S. N, Narusov O. U, Zhirov I. V. European recommendations for the treatment and diagnosis of acute and chronic heart failure in 2016. What's new? *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2016; 17 (6): 413-417 [in Russian].
3. Saidova M. A. Modern approaches to the evaluation of left ventricular hypertrophy. *Differential – diagnostic approaches. Terapevticheskiy arhiv*. 2012; 4: 5-11[in Russian].
4. Kuppahally S. S, Akoum N, Burgon N. S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI/ *Circ. cardiovasc. Imaging*. 2010;3:231-239. doi: 10.1161/circimaging.109.865683
5. Kleijn S. A, Aly M. F, Terwee C. B, van Rossum A. C. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J.Am.Soc.Echocardiogr*. 2011;24:314–321.doi:2011.01.014.
6. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc. Echocardiogr*. 2011;24:192–9; doi: 10.1016/j.echo.2010.10.020
7. Szulik M, Sliwinska A, Lenarczyk R, Szymala M. 3D and 2D left ventricular systolic function imaging-- from ejection fraction to deformation. *Cardiac resynchronization therapy. ActaCardiol*. 2015 Feb;70 (1):21-30.
8. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen H.W.M, Bronzwaer J. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966-73
9. Cioffi G, Senni M, Tarantini L, et al. Analysis of Circumferential and Longitudinal Left Ventricular Systolic Function in Patients With Non-Ischemic Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (from the CARRY-IN-HFpEF Study). *Am J Cardiol* 2012;109:383-9.
10. Petersen J. W, Nazir T. F, Lee L, Garvan C. S. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. *Cardiovascular ultrasound*. 2013;11:20 doi: 10.1186/1476-7120-11-20
11. Elisabeth Kraigher-Krainer, Amil M. Shah, M. D, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 63, No.5, 2014. Feb. 11, 2014:447–56 doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
12. Park S. J, Miyazaki C, Bruce C. J, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *Jam.Soc.Echocardiogr*. 2008;21:1129–1137. doi: 10.1016/j.echo.2008.04.002
13. Stampehl M. R, Mann D. L, Nguyen J. S, et al. Speckle Stain Echocardiography Predicts Outcome in Patients with Heart Failure with both Depressed and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography* 2015;32(1):71-8 doi: 10.1111/echo.1261
14. Aung S. M, Güler A, Güler Y, Huraibat A. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2017 Apr;42(2):194-199 doi: 10.1007/s00059-016-4456

Approved for publication: 12.04.2018



Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Рагимова А.С., Алекперова А.К.,
Садыгова Т.А., Мамедзаде А.Я.

ЗАВИСИМОСТЬ РИСКА СМЕРТНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ОТ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ГОРОДЕ БАКУ И ГОРОДЕ ГУБА

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования зависимости смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы от метеорологических факторов среди населения Баку и Губы. Температура воздуха и количество осадков были приняты в качестве основного метеорологического индикатора в течение нескольких месяцев. Установлено, что повышенный

риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в обоих городах наблюдался больше в весенне-зимние месяцы, чем летом, что связано с большим количеством осадков в это время года и с пониженной температурой.

Ключевые слова: метеорологические факторы, болезни сердечно-сосудистой системы, риск смерти, температура воздуха, количество осадков, население Губы и Баку.

Сведения об авторах:

Хатамзаде Эльдар Мурсал оглы	доктор медицинских наук, врач-кардиолог клиники «Оксиген»
Рагимова Азада Сахиб гызы	Азербайджанский Медицинский университет, кафедра внутренних болезней, ассистент
Алекперова Азада Камал гызы	Азербайджанский Медицинский университет, кафедра внутренних болезней, доцент
Садыгова Тора Акиф гызы	Азербайджанский Медицинский университет, кафедра внутренних болезней, доцент
Мамедзаде Айтен Ягуб гызы	Азербайджанский Медицинский университет, кафедра внутренних болезней, ассистент
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Азизов Васадат Али оглы	Азербайджанский Медицинский университет, кафедра внутренних болезней, профессор; Азербайджан, г. Баку, улица Бакиханова, д. 23, AZ1022, Телефон 00994 12 441 33 18 (внутренний -180), e-mail: vasadat.azizov@gmail.com

✉ vasadat.azizov@gmail.com

Для цитирования: Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Рагимова А.С., Алекперова А.К., Садыгова Т.А., Мамедзаде А.Я. Зависимость риска смертности вследствие болезней системы кровообращения от метеорологических факторов в городе Баку и городе Губа. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 2:16-21 / Azizov V.A., Hatamzade E.M., Rahimova A.S., Alekperova A.K., Sadigova T.A., Mamedzade A.Y. Dependence of mortality from cardiovascular system diseases on meteorologic factors among population of Baku and Guba. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:16-21[in Russian]

Среди причин смертности населения в мире большую роль играют болезни системы кровообращения (БСК) [1,2,9]. К малоизученным факторам риска БСК относятся метеорологические факторы, в первую очередь температура воздуха и осадки.

Проблемы окружающей среды возрастают интенсивно, и всемирная организация здравоохранения, а также Организация Объединенных Наций призывают к применению срочных мер по защите экосистемы. Роль изменений окружающей среды для здоровья и здравоохранения не достаточно изучена, хотя имеется целый ряд научных исследований.

Сезонное изменение уровня госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых болезней отмечено в ряде работ ученых

разных стран [3,16,22]. Сезонная зависимость госпитализаций была связана с острым инфарктом миокарда и со стенокардией [28]. Считается, что сезонность характерна для случаев госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [13].

В работах Kyseli J. и соавт. подтверждается роль метеорологических условий как фактора риска заболеваемости смертности [24]. В средних широтах во время и после летней жары наблюдается прямое влияние погоды на здоровье человека. Увеличение риска смертности при понижении температуры зимой также отмечены во многих регионах. Считается, что под влиянием холода повышается риск смертности

в основном вследствие сердечнососудистых и респираторных заболеваний у пожилых людей.

Американские ученые приводят сведения о роли температуры воздуха в повышении риска смертности [14,17, 23]. В ряде работ рассмотрены значения экстремальных погодных условий в формировании риска смертности [17]. Ряд исследователей дают сравнительную оценку риска смертности при холодных и теплых условиях [10,11,21]. Сделана попытка составления прогнозов смертности населения в крупных регионах Соединенных Штатов Америки [8, 18, 29, 33]. Имеются доказательства о влиянии температуры воздуха, которая имела место за период с 1973 по 2006 годы [5, 1932]. По прогнозам американских ученых ожидается существенное повышение риска смертности к 2030, 2050 и 2100 годам [25,27]. Имеются прогнозы для отдельных регионов и городов с учетом вероятного изменения температуры воздуха [15;23].

Роль жары в повышении риска смертности подтверждена в работах многих ученых [12,26]. Причем основными причинами смертности, вызванные жарой, являются сердечнососудистые заболевания [30,31]. Достоверная связь риска смертности и температуры воздуха подтверждена в Греции, Бейруте, в Австралии, в Европе [24,33], а также в Кипре, где климат преимущественно субтропический. В Кипре ежедневные средние зимние температуры от 3°C до 10°C, а летние температуры от 22°C до 29°C. Данные о смертности включали случаи смертно-

сти вследствие гипертонической болезни, ИБС, ЦВБ и прочих сердечнососудистых болезней. Общее количество случаев смерти составляло 13889. Авторы установили связь между высокими температурами и случаями смертности вследствие сердечнососудистых патологий. Наибольший риск смертности наблюдается в день повышения температуры и сохраняется до следующего дня. Считается, что при случаях получения прогнозов о повышении температуры воздуха необходимо проводить профилактические мероприятия.

Принимая во внимание объективную обусловленность влияния климатических факторов на состояние здоровья человека, ученые стараются найти наиболее уязвимые группы населения [4,7]. При этом более важным считается поиск пороговых температур, выше или ниже которых увеличивается риск смертности [6].

Howorth Е.А. в своих работах обращает внимание на роль общественного здравоохранения по предотвращению негативных последствий климатических изменений [20]. Считается, что изменение климата является самой большой общественной проблемой XXI века. Поэтому общественное здравоохранение должно обеспечить чувствительный к переменам климата мониторинг показателей общественного здоровья (заболеваемость, смертность). Службы здравоохранения должны быть готовыми для ликвидации негативного последствия климатических перемен.

Таблица 1. Связь среднесуточных случаев смерти вследствие БСК в городе Баку со среднесуточной месячной температурой воздуха

Среднесуточная температура (x)	Среднесуточные случаи смерти от БСК (y)	Уравнение регрессии	Месяцы года	Среднесуточная температура воздуха x	Среднесуточные случаи смерти y	M _x	M _y	Уравнение регрессии
0,8	29	y=0,0003x ⁴ -0,02x ³ +0,4452x ² - 3,7617x +31,043 (R2=0,3947)	Январь	3,5	20	12,08±4,17	24,22±1,49	y=0,013x ⁴ -0,0699x ³ + 1,1425x ² -6,2485x+33,742 (R2=0,8767)
3,5	20		Февраль	0,8	29			
5,5	24,3		Март	5,5	24,3			
6,4	18,8		Апрель	16,6	26,6			
12,7	20,4		Май	21,3	19,9			
16	26,6		Июнь	25,4	25,5			
19,9	20,1		Июль	26,4	19,6	19,30±3,39	19,48±0,26	y=0,0001x ⁵ +0,0113x ⁴ - 0,3983x ³ +6,5567x ² - 49,649x +154,68 (R2=10)
21,3	19,9		Август	28	19,0			
22,4	19,0		Сентябрь	22,4	19,0			
25,4	25,5		Октябрь	19,9	20,1			
26,4	19,6		Ноябрь	12,7	20,4			
28	19		Декабрь	6,4	18,8			
Коэффициент корреляции 0,63 t=2,6; P<0,01			Результаты двухвыборочного F теста для дисперсии показателей: в январь-июнь, июль-декабрь месяцах			F=1,5 P=0,33	F=30,7 P<0,001	

Учитывая актуальность данной проблемы мы провели сравнительное ретроспективное исследование в 2 городах Азербайджана.

Цель исследования: изучить зависимость риска смертности вследствие БСК от метеорологических факторов в городе Баку и городе Губа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализировались случаи смерти вследствие БСК за длительные сроки по 2 городам (Баку, Губа) страны. Адекватным источником таких материалов считалась база данных Государственного Комитета Статистики Азербайджанской Республики, которая размещена на его сайте (www.stat.gov.az). Используя материалы официальной статистической информации была определена доля БСК среди всех причин смертности населения в динамике за 1970-2011 годы. Предполагалось, что эти сведения позволят проследить основной тренд динамики доли БСК среди причин смертности населения. Для выявления тренда динамики доли БСК среди причин смертности населения был использован метод наименьших квадратов при помощи программы Excel. При сглаживании линии динамики были опробованы экспоненциальная, линейная, логарифмическая, полиномиальная, степенная линии. Для описания тренда были отобраны уравнения регрессии, которые имеют наибольшую величину аппроксимации (R_2 – коэффициент детерминации). Основными критериями для определения роли болезней системы кровообращения в смертности населения явились:

- уровень смертности населения от всех причин и вследствие БСК;

- доля БСК среди всех причин смертности населения.

Зависимость риска смертности вследствие БСК от метеорологических факторов изучалась по материалам городов Баку и Губа, где функционируют стационарные метеостанции Министерства экологии и природных ресурсов Азербайджанской Республики. Данные о суточной температуре воздуха, количестве осадков были получены из этих метеорологических станций.

Для выявления связи риска смертности вследствие БСК с температурой воздуха были опробованы несколько вариантов наблюдения:

- изучение корреляционной связи между среднесуточной температурой воздуха и среднесуточными случаями смерти вследствие БСК по месяцам года;
- сравнение среднеарифметических параметров среднесуточной температуры воздуха и среднесуточных случаев смерти вследствие БСК по полугодиям (январь – июнь; июль – декабрь).
- составление вариантов переменных параметров метеорологических факторов (на основе скользящих средних) и среднесуточных случаев смерти вследствие БСК (в том числе ИБС, ИМ, ЦВБ), получение описательной статистической характеристики и оценка достоверности различия между вариантами критериями t (Стьюдента-Фишера) и F (дисперсионным анализом).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные данные среднесуточной температуры воздуха и среднесуточных случаев смерти вследствие БСК, ИБС и ИМ приведены в таблице 1.

Коэффициент корреляции между среднесуточной темпера-

Таблица 2. Среднесуточные случаи смерти вследствие БСК в зависимости от среднемесячного количества осадков в городе Баку

Варианты среднемесячного уровня осадков мм (x)	Среднесуточные случаи смерти вследствие БСК (y)	Среднесуточные случаи смерти вследствие ИБС (y)	Среднесуточные случаи смерти вследствие ИМ (y)	Среднесуточные случаи смерти вследствие ЦВБ (y)
0	26,6	17,7	2,2	8,8
3,7±2,16	26,6±1,35	17,8±0,95	2,2±0,11	8,8±0,49
8,4±0,09	24,47±2,57	16,36±1,76	1,97±0,26	8,1±0,86
12,7±2,67	22,7±3,16	15,2±2,15	1,83±0,28	7,6±1,07
18,8±3,55	19,36±0,36	12,9±0,25	1,57±0,03	6,4±0,13
23,4±3,55	19,3±0,3	12,8±0,18	1,63±0,03	6,4±0,1
30,3±3,45	19,5±0,26	13,0±0,18	1,63±0,03	6,5±0,08
34,2±3,12	19,8±0,12	13,1±0,09	1,63±0,03	6,5±0,05
41,0±3,68	20,0±0,23	13,2±0,20	1,63±0,03	6,5±0,09
47,8±5,72	22,0±1,77	14,5±1,26	1,8±0,15	7,2±0,62
58,7±6,35	21,6±2,02	14,4±1,33	1,8±0,15	7,2±0,62
63,9±6,45	22,2±3,35	14,8±2,2	1,9±0,25	7,4±1,0
70,3	18,8	12,6	1,6	6,4
	$Y_{\text{БСК}} = -0,0002x^3 + 0,024x^2 - 0,8336x + 28,36$ ($R^2 = 0,6067$)	$Y_{\text{ИБС}} = -0,0001x^3 + 0,0157x^2 - 0,5549x + 18,941$ ($R^2 = 0,598$)	$Y_{\text{ИМ}} = 0,0003x^3 - 0,0255x + 2,1426$ ($R^2 = 0,3683$)	$Y_{\text{ЦВБ}} = 0,0013x^2 - 0,1063x + 8,6882$ ($R^2 = 0,4194$)

турой (х) воздуха и среднесуточными случаями смерти вследствие БСК (у) составлял 0,63 ($t=2,6$; $P<0,01$). Риск смертности вследствие БСК зависит от температуры воздуха и между ними имеется обратная корреляция.

Среднесуточная температура воздуха по итогам первой половины года (январь – июнь) составляла $12,08\pm 4,17^{\circ}\text{C}$ и существенно не отличалось от таковой по итогам второй половины года ($19,30\pm 3,39^{\circ}\text{C}$). В этих периодах среднесуточные случаи смерти ($24,20\pm 1,49$ в первой половине, $19,48\pm 0,26$ во второй половине года) друг от друга существенно отличаются ($F=30,7$; $P<0,001$). В этом примере также подтверждается связь риска смертности вследствие БСК с температурой воздуха. Относительно высокая ($19,30\pm 3,39^{\circ}\text{C}$) по сравнению с относительно низкой ($12,08\pm 4,17^{\circ}\text{C}$) температурой воздуха ассоциируется существенно низким уровнем смертности вследствие БСК.

Обращает на себя внимание наибольшая выраженность связи риска смертности вследствие БСК со среднесуточной температурой при отдельном анализе связи за первые и вторые половины года.

Общий вывод из этих данных: низкая температура воздуха ассоциируется с высоким риском, а высокая температура воздуха – с низким риском смертности вследствие БСК.

Данные о среднесуточных случаях смерти вследствие БСК при разных вариантах переменных среднемесячного уровня осадков в городе Баку приведены в таблице 2.

Наименьшие среднесуточные случаи смерти вследствие БСК отмечены в месяцах, когда среднемесячное количество осадков составляло: $18,8\pm 3,55$, $23,4\pm 3,55$, $30,3\pm 3,45$ и $34,2\pm 3,12$ мм (соответственно: $19,4\pm 0,36$; $19,3\pm 0,3$; $19,5\pm 0,26$ и $19,8\pm 0,12$ случаев). По сравнению с этими месяцами существенно высокие среднесуточные случаи смерти вследствие БСК наблюдались в месяцах, когда количество осадков в месяц составляет $3,7\pm 2,16$ мм ($26,6\pm 1,35$; $P<0,01$), $8,4\pm 3,09$ мм ($24,47\pm 2,57$; $P<0,05$). Наибольший риск смертности (26,6 случаев) отмечается при низком уровне осадков (менее $8,4\pm 3,09$ мм), с увеличением количества осадков уменьшается риск смертности, который достигает минимума при уровне осадков в месяц $34,2\pm 3,12$ мм ($19,8\pm 0,12$ случаев; 95% доверительный интервал: 19,56 – 20,04). Последующее увеличение количества осадков ассоциируется повышением риска смертности. Очевидно, что воз-

растание количества осадков ассоциируется волнообразным изменением риска смертности вследствие БСК. Оптимальными в плане риска смертности вследствие БСК являются периоды года, когда среднемесячное количество осадков находится в интервале от $18,8\pm 3,55$ до $34,2\pm 3,12$ мм. Ниже и выше этого интервала количество осадков ассоциируется повышением вероятности смертности вследствие БСК.

Данные о среднесуточных случаях смерти вследствие БСК в городах Губа в зависимости от среднесуточной температуры воздуха и среднемесячного количества осадков приведены в таблице 3.

При среднесуточной температуре воздуха менее $3,8\pm 1,94^{\circ}\text{C}$ среднесуточные случаи смерти в городе Губа составляли $1,04\pm 0,05$ и $1,06\pm 0,06$. С ростом среднесуточной температуры воздуха увеличивается среднесуточные случаи смерти. В периоде, когда среднесуточная температура составляла $8,3\pm 3,64^{\circ}\text{C}$, среднесуточные случаи смерти вследствие БСК были статистически значимо выше ($1,31\pm 0,06$), чем среднесуточные случаи смерти вследствие БСК в периодах, когда среднесуточная температура менее $3,8\pm 1,94^{\circ}\text{C}$ ($1,04\pm 0,05$ и $1,06\pm 0,06$). Очевидно, что имеется связь между среднесуточной температурой воздуха и среднесуточными случаями смерти вследствие БСК. Последующее увеличение среднесуточной температуры воздуха ассоциируется периодическим уменьшением и увеличением среднесуточных случаев смерти, но из-за большого размера средней ошибки достоверность различия не подтверждается. Наименьшие среднесуточные случаи смерти вследствие БСК в Губе наблюдались в период, когда среднесуточная температура составляла $17,4\pm 0,98^{\circ}\text{C}$ ($0,89\pm 0,26$; 95% доверительный интервал 0,37–1,141). Наибольшие среднесуточные случаи смерти вследствие БСК отмечались тогда, когда среднесуточная температура составляла $23,2\pm 0,52^{\circ}\text{C}$ ($1,39\pm 0,16$; 95% доверительный интервал 1,07–1,71). Сравнение этих показателей критерием Стьюдента Фишера (t) не дает основание ($t=1,66$; $P>0,05$) опровергать нулевую гипотезу.

Наименьший уровень среднесуточных случаев смерти вследствие БСК ($1,03\pm 0,08$; 95% доверительный интервал 0,87–1,19) наблюдался в периоде, когда среднемесячное количество осадков составляло $74,7\pm 3,73$ мм. Наибольший уровень среднесуточных случаев смерти ($1,49\pm 0,12$) ассоциируется с периодом, когда среднемесячное количество осадков

Таблица 3. Среднесуточные случаи смерти вследствие БСК в зависимости от среднесуточной температуры воздуха и среднемесячного количества осадков в городе Губа

Варианты среднесуточной температуры воздуха $^{\circ}\text{C}$	Среднесуточные случаи смерти вследствие				Варианты среднемесячного количества осадков (мм)	Среднесуточные случаи смерти вследствие			
	БСК	ИБС	ИМ	ЦВБ		БСК	ИБС	ИМ	ЦВБ
-3,1	1,14	0,76	0,09	0,38	10	1,26	0,84	0,07	0,42
-1,0 $\pm$ 1,35	1,04 $\pm$ 0,05	0,7 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,003	0,35 $\pm$ 0,01	11,2 $\pm$ 0,92	1,14 $\pm$ 0,38	0,76 $\pm$ 0,25	0,09 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,12
0,7 $\pm$ 1,18	1,06 $\pm$ 0,06	0,71 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,01	0,35 $\pm$ 0,02	13,8 $\pm$ 2,2	1,16 $\pm$ 0,38	0,77 $\pm$ 0,25	0,11 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,13
3,8 $\pm$ 1,94	1,15 $\pm$ 0,09	0,77 $\pm$ 0,06	0,09 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,03	18,1 $\pm$ 2,94	1,49 $\pm$ 0,12	0,99 $\pm$ 0,08	0,12 $\pm$ 0,01	0,49 $\pm$ 0,03
8,3 $\pm$ 3,64	1,31 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,04	0,1 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,02	23,1 $\pm$ 2,88	1,30 $\pm$ 0,08	0,86 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,02
12,7 $\pm$ 2,48	1,05 $\pm$ 0,31	0,7 $\pm$ 0,21	0,1 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,01	29,8 $\pm$ 4,42	0,2 $\pm$ 0,11	0,8 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,03
16,2 $\pm$ 1,05	1,05 $\pm$ 0,31	0,7 $\pm$ 0,21	0,12 $\pm$ 0,01	0,35 $\pm$ 0,1	37,6 $\pm$ 5,34	1,12 $\pm$ 0,05	0,75 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,01
17,4 $\pm$ 0,98	0,89 $\pm$ 0,26	0,59 $\pm$ 0,17	0,09 $\pm$ 0,03	0,29 $\pm$ 0,08	48,6 $\pm$ 6,66	1,17 $\pm$ 0,07	0,78 $\pm$ 0,05	0,09 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,02
19,7 $\pm$ 1,38	1,33 $\pm$ 0,23	0,88 $\pm$ 0,15	0,09 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,07	59,1 $\pm$ 6,76	1,23 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,1
21,2 $\pm$ 1,41	1,28 $\pm$ 0,23	0,85 $\pm$ 0,15	0,08 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,07	67,7 $\pm$ 3,43	1,14 $\pm$ 0,10	0,76 $\pm$ 0,07	0,08 $\pm$ 0,02	0,37 $\pm$ 0,03
23,3 $\pm$ 0,52	1,39 $\pm$ 0,16	0,93 $\pm$ 0,11	0,09 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,05	74,7 $\pm$ 3,73	1,03 $\pm$ 0,08	0,69 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02
24,2	1,26	0,84	0,07	0,42	82	0,97	0,65	0,08	0,32

составляет $18,1 \pm 2,94$ мм. Различие между этими показателями существенное ($t=3,3$; $P<0,01$). Очевидно, что существует связь между риском смертности вследствие БСК с колебаниями среднемесячного количества осадков.

ВЫВОДЫ

Среднесуточные случаи смерти от всех причин за зимне-весенний период ($35,8 \pm 1,57$) статистически значимо ($P<0,05$) отличались от среднесуточных случаев смерти от всех причин за летний-осенний период ($31,3 \pm 1,49$). Таким образом, в городе Баку наблюдается зимне-весенний рост риска смертности населения.

Среднесуточные случаи смерти вследствие БСК были относительно больше в феврале ($29,3$), апреле ($26,6$) и июне ($25,5$), а относительно меньше в декабре, августе и сентябре ($18,8$; $19,0$). Тренд по месячной динамике среднесуточных случаев смерти вследствие БСК хорошо описывается полиномиальным уравнением регрессии. Линия тренда имеет только один пик (февральский пик роста).

Таким образом, несмотря на умеренные климатические условия города Баку, характер сезонной динамики риска смертности от БСК соответствует таковому в регионах с разными климатогеографическими условиями. Видимо, зимний, а по нашим данным зимне-весенний подъем риска смертности является общей закономерностью. Учитывая полученные данные и результаты их сравнения, можно прийти к заключениям:

- В городе Баку среднесуточные случаи смерти от всех причин и от болезней системы кровообращения весной (соответственно: $34,8 \pm 1,45$ и $23,6 \pm 1,2$) и зимой ($34,4 \pm 2,27$ и $22,5 \pm 1,4$) друг от друга существенно не отличаются, но существенно превышают таковые летом ($31,7 \pm 1,76$ и $21,4 \pm 1,1$) и осенью ($31,0 \pm 1,82$ и $19,8 \pm 0,4$).
- Тренд месячной динамики среднесуточных случаев смерти от всех причин и от болезней системы кровообращения можно описывать полиномиальными уравнениями регрессии, которые имеют хорошую аппроксимацию ($R^2 \leq 0,67$). Линия тренда месячной динамики общей смертности имеет два пика (февраль и ноябрь), а смертности вследствие болезней системы кровообращения один пик (февраль).
- Сезонная зависимость риска смертности более адекватно оценивается путем сравнения среднесуточных случаев смертности, так как дни в месяцах года разные, и это может искажать истинный тренд.

Полученные результаты определяют роль и место сердечно-сосудистых болезней как ведущей смертности населения в городах Баку и Губа в зависимости от температуры воздуха и количества осадков, и это может служить приоритетом профилактических мер в здравоохранении на местах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Линдербратен А.Л., Ковалева В.В., Роговина А.Г., Самалино О.А. О тенденциях кардиологической заболеваемости и смертности в Тверской области. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012. № 2. с. 6-10 / Linderbraten A.L., Kovaleva V.V., Rogovina A.G., Samalino O.A. On the trends of cardiological morbidity and mortality in the Tver region. *Problems of social hygiene, health and history of medicine*. 2012. № 2. p. 6-10 [in Russian]
2. Максимова Т.М., Белов В.Б., Лушкина Н.П. Смертность населения и характеристики госпитализации при заболева-

ниях кровообращения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013. № 5. с. 7-10 / Maksimova T.M., Belov V.B., Lushkina N.P. Mortality and characteristics of hospitalization in diseases of the circulation. *Problems of social hygiene, health and history of medicine*. 2013. No. 5. p. 7-10 [in Russian]

3. Abrignani M.G., Corrao S., Biondo G.B., Lombardo R.M., Di Girolamo P., Braschi A., Di Girolamo A., Novo S.: Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*. 2012, 19(3): p.342-348
4. Ahmed Hussein A-M. Coronary Artery Disease in Young versus Older Adults in Hilla City: Prevalence, Clinical Characteristics and Angiographic Profile. *Karbala J Med*. 2012;5(1): p.1328-1833
5. Anderson G.B., Bell M.L. Heat waves in the United States: mortality risk during heat waves and effect modification by heat wave characteristics in 43 U.S. communities. *Environ Health Perspect*. 2011;119: p.210-218
6. Baccini M., Kosatsky T., Analitis A., Anderson H.R., D'Ovidio M., Menne B. et. al. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65: p.64-70
7. Basagana X., Sartini C., Barrera-Gomez J., Dadvand P., Cunillera J., Ostro B., Sunyer J., Medina-Ramon M.: Heat waves and cause-specific mortality at all ages. *Epidemiology*. 2011, 22(6): p.765-772
8. Barreca A.J. Climate change, humidity, and mortality in the United States. *J Environ Econ Manag*. 2012;63: p.19-34
9. Bi P., Williams S., Loughnan M., Lloyd G., Hansen A., Kjellstrom T., Dear K., Saniotis A.: The Effects of Extreme Heat on Human Mortality and Morbidity in Australia: Implications for Public Health. *Asia Pac J Public Health* 2011, 23: p.27-36.
10. Bobb J., Peng R., Bell M., Dominici F. Heat-related mortality and adaptation in the United States. *Environ Health Perspect*. 2014;122: p.811-816
11. Deschênes O., Greenstone M. Climate change, mortality, and adaptation: evidence from annual fluctuations in weather in the US. *Am Econ J App Econ*. 2011;3:152-85
12. Gabriel K.M.A., Endlicher W.R. Urban and rural mortality rates during heat waves in Berlin and Brandenburg, Germany. *Environ Pollut*. 2011;159:2044-2050
13. Gallerani M., Boari B., Manfredini F., Manfredini R.: Seasonal variation in heart failure hospitalization. *Clin Cardiol*. 2011, 34(6):389-94
14. Gasparrini A., Guo Y., Hashizume M., Lavigne E., Zanobetti A., Schwartz J. et. al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015. doi:10.1016/S0140-6736(14)62114-0. Accessed 23 Jun 2015
15. Gosling S.N., McGregor G.R., Lowe J.A. The benefits of quantifying climate model uncertainty in climate change impacts assessment: an example with heat-related mortality change estimates. *Clim Change*. 2012;112(2):217-31
16. Gotsman I., Zwas D., Admon D., Lotan C., Keren A.: Seasonal variation in hospital admission in patients with heart failure and its effect on prognosis. *Cardiology*. 2010, 117(4):268-74
17. Hayhoe K., Sheridan S., Kalkstein L., Greene S. Climate change, heat waves, and mortality projections for Chicago. *J Great Lakes Res*. 2010;36:65-73
18. Honda Y., Kondo M., McGregor G., Kim H., Guo Y.L., Hijoka Y. et. al. Heat-related mortality risk model for climate change

- impact protection. *Environ Health Prev Med*. 2014;19(1):56-63
19. Hondula D.M., Balling R.C., Vanos J.K., Georgescu M. Rising temperatures, human health, and the role of adaptation. *Curr Clim Chang Rep*. 2015;1:144-54. doi:10.1007/s40641-015-0016-4
 20. Howarth E.A. The role of public health in climate change and sustain ability: what should the Australian public health response be? *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2014. v. 38. № 4. p. 311-313
 21. Kalkstein L.S., Greene S., Mills D.M., Samenow J. An evaluation of the progress in reducing heat-related human mortality in major US cities. *Nat Hazards*. 2011;56:113-29
 22. Khan R.C. and Halder D. Effect of seasonal variation on hospital admission due to cardiovascular disease – findings from an observational study in a divisional hospital in Bangladesh. *BMC Cardiovascular disorders*. 2014. 14:76
 23. Kinney P.L., Schwartz J., Pascal M., Petkova E., Le Tertre A., Medina S. et. al. Winter season mortality: will climate warming bring benefits? *Environ Res Lett*. 2015;10(6):064016
 24. Kyseli J., Pokorna L., Kynel J. and Kriz B. Excess cardiovascular mortality as-associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health*, 2009. 9:19
 25. Lee M., Nordio F., Zanobetti A., Kinney P., Vautard R., Schwartz J. Acclimatization across space and time in the effects of temperature on mortality: a time-series analysis. *Environ Health*. 2014;13:89. <http://www.ehjournal.net/content/13/1/89> Accessed 4 May 2015.
 26. Lelieveld J., Hadjinicolaou P., Kostopoulou E., Chenoweth J., El Maayar M., Giannakopoulos C. et. al. Climate change and impacts in the Eastern Mediterranean and the Middle East. *Clim Change*. 2012;114(3):667-687.
 27. Li T., Horton R.M., Kinney P.L. Projections of seasonal patterns in temperature related deaths for Manhattan. *N Y Nat Clim Chang*. 2013. doi:10. 1038/NCLIMATE1902
 28. Luber G., Knowlton K., Balbus J., Frumkin H., Hayden M., Hess J. et. al. Human health. Chapter 9 In: Melillo JM, Richmond TC, Yohe GW, editors. *Climate change impacts in the United States: the Third National Climate Assessment*. U.S. Global Change Research Program; Washington DC; United States Government Printing Office. 2014. p. 220-256
 29. Lubczynska M.J., Christophi C.A., Lelieveld J. Heat – related cardiovascular mortality risk in Cyprus: a case – crossover study using a distributed lag non – linear model. *Environmental health*. 2015. 14:39
 30. Mendis S., Puska P., Norrving B.: World Health Organization, Geneva Report. *Global Atlas on Cardiovas Dis Prev and Control*. 2011, 1:2-13
 31. Mills D., Schwartz J., Lee M., Sarofim M., Jones R., Lawson M. et. al. Climate change impacts on extreme temperature mortality in select metropolitan areas in the United States. *Clim Change*. 2014. doi:10.1007/s10584-014-1154-8
 32. Nastos M. The effect of air temperature and human thermal indices on mortality in Athens, Greece. *Theor Appl Climatol*. 2012;108(3-4):591-599.
 33. Oudin Åström D., Bertil F., Joacim R. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: a review of recent studies. *Maturitas*. 2011;69: 99–105.

Принята к публикации: 10.04.2018 г.



Azizov V.A., Hatamzade E.M., Rahimova A.S., Alekperova A.K.,
Sadigova T.A., Mamedzade A.Y.

DEPENDENCE OF MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES ON METEOROLOGIC FACTORS AMONG POPULATION OF BAKU AND GUBA

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

SUMMARY

The article presents the results of study dependence of mortality from cardiovascular system diseases on meteorologic factors among population of Baku and Guba. Air temperature and rainfall have been taken as the main meteorological indicator for months. Increased risk of death from cardiovascular diseases in

both cities was observed more in the spring-winter months than in the summer, which was associated with a high amount of precipitation at this time of the year and with a lower temperature.

Keywords: *meteorological factors, diseases of the cardiovascular system, the risk of death, air temperature, rainfall, population of Guba and Baku.*

Information about authors:

Khatamzade Eldar Mursal oglu	Doctor of medical sciences, cardiologist of the clinic «Oxygen»
Ragimova Azada Sahib gizi	Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases, Assistant
Alekperova Azada Kamal gizi	Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases, Associate Professor
Sadigova Tora Akif gizi	Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases, Associate Professor
Mammadzade Ayten Yagub gizi	Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases, Assistant
Corresponding author: Azizov Vasadat Ali oglu	Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases, Professor; Azerbaijan, Baku, Bakikhanov St., Building 23, AZ1022, Phone 00994 12 441 33 18 (internal -180), e-mail: vasadat.azizov@gmail.com

✉ vasadat.azizov@gmail.com

For citation: Azizov V.A., Hatamzade E.M., ahimova A.S., Alekperova A.K., Sadigova T.A., Mamedzade A.Y. Dependence of mortality from cardiovascular system diseases on meteorologic factors among population of Baku and Guba. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2: 22-27.

Diseases of the circulatory system (DCS) are one of the leading causes of mortality in the world [1,2,9]. Meteorological factors, as air temperatures and precipitation, are poorly studied mortality risk factors for DSC.

Environmental problems are intensifying and the World Health Organization, as well as the United Nations, are calling for urgent measures to protect the ecosystem. The impact of environmental changes on the health of the population has not been sufficiently studied, although there are a number of scientific studies.

There are number of works by scientists from different countries about seasonal changes in the hospitalization level for cardiovascular diseases [3,16,22]. Seasonal dependence of hospitalization was associated with acute myocardial infarction and angina [28]. It is also believed that seasonality is characteristic

for cases of hospitalization due to heart failure [13].

Kyseli, J., et al. confirm the role of meteorological conditions as a risk factor for morbidity and mortality [24]. There was a direct effect of weather on human health in the mid-latitudes, during and after the summer heat. The increase of mortality risk with decreasing temperature in winter is also noted in many regions. It is believed that the risk of mortality due to cardiovascular and respiratory diseases increases under the influence of cold in elderly patients.

American scientists gave information on the role of air temperature in increasing risk of mortality [14,17, 23]. Different works showed the importance of extreme weather conditions in the formation of the mortality risk [17]. A number of researchers provided a comparative estimate of the risk of mortality from high

and low air temperatures [10,11,21]. An attempt was made to compile estimates of the mortality rate of the population in large regions of the United States of America [8, 18, 29, 33]. There is evidence of the effect of air temperature, which occurred during the period from 1973 to 2006 [5, 1932]. According to the forecasts of American scientists, a significant increase in the risk of mortality is expected by 2030, 2050 and 2100 years [25,27]. There are forecasts for individual regions and cities, taking into account the likely change in air temperature [15, 23].

The role of heat in increasing the mortality risk was confirmed in the works of many scientists [12,26]. And the main causes of death caused by heat, are cardiovascular diseases [30,31]. A reliable link between the risk of mortality and air temperature was confirmed in Greece, Beirut, Australia, Europe [24,33], as well as in Cyprus, where the climate is predominantly subtropical. In Cyprus, the daily average winter temperatures varying from 3 °C to 10 °C, and summer temperatures from 22 °C to 29 °C. Mortality data included deaths due to hypertension, IHD, DIC, and other cardiovascular diseases. The total number of deaths was 13889. The authors have established a relationship between high temperatures and mortality cases, due to cardiovascular pathologies. The greatest risk of mortality is observed on the day of temperature increase and persists until the next day. It is believed that in cases of obtaining forecasts of an increase in air temperature, it is necessary to carry out preventive measures.

Taking into account the objective conditionality of the influence of climatic factors on the state of human health, scientists try to find the most vulnerable groups of the population [4,7]. In this case, it is more important to search for threshold temperatures, above or below which the risk of mortality increases [6].

Howorth E.A. in his works draws attention to the role of public health in preventing the negative consequences of climate change [20]. It is believed that climate change is the greatest social problem of the 21st century. Therefore, public health should provide a sensitive to climate change monitoring of public health indicators (morbidity, mortality). Health services should be prepared to eliminate the negative effects of climate change.

Given the urgency of this problem, we conducted a comparative retrospective study in 2 Azerbaijan cities.

The purpose of the study was to study the dependence of the mortality risk due to DCS from meteorological factors in the city of Baku and the city of Guba.

MATERIAL AND METHODS OF THE RESEARCH

Cases of death due to DCS for long periods in 2 cities (Baku, Guba) of the country were analyzed. An adequate source of such materials was the database of the State Statistics Committee of the Republic of Azerbaijan, which is available on its website (www.stat.gov.az). Using the materials of official statistical information,

Table 1. The connection of the average daily deaths due to DCS in the city of Baku with an average daily mean air temperature

The average daily temperature (x)	Average daily cases death from DCS (y)	The equation regression	Months of the year	The average daily temperature of air x	Average daily cases of death	M _t	M _c	The equation Regression
0,8	29	y=0,0003x4-0,02x3+0,4452x2- 3,7617x +31,043 (R2=0,3947)	January	3,5	20	12,08± 4,17	24,22± 1,49	y=0,013x4-0,0699x3 + 1,1425x2 -6,2485x+33,742 (R2=0,8767)
3,5	20		February	0,8	29			
5,5	24,3		March	5,5	24,3			
6,4	18,8		April	16,6	26,6			
12,7	20,4		May	21,3	19,9			
16	26,6		June	25,4	25,5			
19,9	20,1		July	26,4	19,6	19,30± 3,39	19,48± 0,26	y=0,0001x5+0,0113x4- 0,3983x3+6,5567x2- 49,649x +154,68 (R2=10)
21,3	19,9		August	28	19,0			
22,4	19,0		September	22,4	19,0			
25,4	25,5		October	19,9	20,1			
26,4	19,6		November	12,7	20,4			
28	19		December	6,4	18,8			
Correlation coefficient 0,63 t=2,6; P<0,01			The results of a two-sample F test for variance of indicators: in January-June, July-December			F=1,5 P=0,33	F=30,7 P<0,001	

the share of DCS among all causes of mortality in the dynamics for 1970-2011 was determined. It was assumed that this information will allow us to trace the main trend of the dynamics of the share of DCS among the causes of mortality of the population. To identify trends in the dynamics of the share of BSC among the causes of mortality, the least squares method was used with the Excel program. When the line of dynamics was smoothed, exponential, linear, logarithmic, polynomial, power lines were tested. To describe the trend, regression equations were selected that have the largest approximation value (R_2 is the determination coefficient).

The main criteria for determining the role of circulatory system diseases in mortality were:

- the mortality rate of the population from all causes and due to DCS;
- the share of DCS among all causes of mortality.

Dependence of the mortality risk due to DCS from meteorological factors was studied according to materials from the cities of Baku and Guba, where stationary weather stations of the Ministry of Ecology and Natural Resources of the Republic of Azerbaijan operate. Data on the daily temperature of air, the amount of precipitation was obtained from these meteorological stations.

To identify the link between the risk of mortality due to DCS and air temperature, several testing options were tested:

- Study of the correlation between the average daily air temperature and the average daily deaths due to DCS by months of the year.
- Comparison of the arithmetic mean parameters of the average daily air temperature and the average daily deaths due to the DCS for the six-month period (January-June, July-December).
- Compilation of variants of variable parameters of meteorological factors (based on moving averages) and average daily deaths due

to DCS (including IHD, MI, DIC), obtaining a descriptive statistical characteristic and evaluating the reliability of the difference between the t (Student-Fisher) and F (dispersion analysis).

RESULTS AND DISCUSSION

The primary data of the average daily air temperature and the average daily deaths due to DCS, IHD and MI are given in Table 1.

The correlation coefficient between the average daily air temperature (x) and the average daily death rate due to the DCS (y) was 0.63 (t = 2.6, P<0.01). The risk of mortality due to DCS depends on the air temperature and there is an inverse correlation between them.

The average daily air temperature for the first half of the year (January-June) was $12.08 \pm 4,17^\circ\text{C}$ and did not differ significantly from that in the second half of the year ($19.30 \pm 3,39^\circ\text{C}$). In these periods, the average daily deaths (24.20 ± 1.49 in the first half, 19.48 ± 0.26 in the second half of the year) differ significantly from one another (F = 30.7, P<0.001). This example also confirms the association of the mortality risk due to DCS with air temperature. The relatively high ($19.30 \pm 3,39^\circ\text{C}$) compared to the relatively low ($12.08 \pm 4,17^\circ\text{C}$) air temperature is associated with a significantly low mortality rate due to DCS.

Attention is drawn to the more pronounced connection between the risk of mortality due to DCS and the average daily temperature for a separate analysis of the connection for the first and second half of the year.

The general conclusion from these data: low air temperature is associated with high risk, and high air temperature – low risk of mortality due to DCS.

Data on the average daily deaths due to DCS for different variants of the average monthly precipitation in Baku are shown in Table 2.

Table 2. The average daily deaths due to DCS, depending on the average monthly rainfall in Baku

Variants of the average monthly precipitation level mm (x)	Average daily deaths as a result of (y)	Average daily deaths as a result of CHD (y)	Average daily deaths due to MI (y)	Average daily deaths due to the DVC (y)
0	26,6	17,7	2,2	8,8
3,7±2,16	26,6±1,35	17,8±0,95	2,2±0,11	8,8±0,49
8,4±0,09	24,47±2,57	16,36±1,76	1,97±0,26	8,1±0,86
12,7±2,67	22,7±3,16	15,2±2,15	1,83±0,28	7,6±1,07
18,8±3,55	19,36±0,36	12,9±0,25	1,57±0,03	6,4±0,13
23,4±3,55	19,3±0,3	12,8±0,18	1,63±0,03	6,4±0,1
30,3±3,45	19,5±0,26	13,0±0,18	1,63±0,03	6,5±0,08
34,2±3,12	19,8±0,12	13,1±0,09	1,63±0,03	6,5±0,05
41,0±3,68	20,0±0,23	13,2±0,20	1,63±0,03	6,5±0,09
47,8±5,72	22,0±1,77	14,5±1,26	1,8±0,15	7,2±0,62
58,7±6,35	21,6±2,02	14,4±1,33	1,8±0,15	7,2±0,62
63,9±6,45	22,2±3,35	14,8±2,2	1,9±0,25	7,4±1,0
70,3	18,8	12,6	1,6	6,4
	$Y_{DCS} = -0,0002x^3 + 0,024x^2 - 0,8336x + 28,36$ ($R^2=0,6067$)	$Y_{IHD} = -0,0001x^3 + 0,0157x^2 - 0,5549x + 18,941$ ($R^2=0,598$)	$Y_{MI} = 0,0003x^3 - 0,0255x^2 + 2,1426$ ($R^2=0,3683$)	$Y_{DVS} = 0,0013x^2 - 0,1063x + 8,6882$ ($R^2=0,4194$)

The smallest average daily deaths due to DCS were observed in the months when the average monthly rainfall was 18.8 ± 3.55 , 23.4 ± 3.55 , 30.3 ± 3.45 and 34.2 ± 3.12 mm (respectively: 19.4 ± 0.36 , 19.3 ± 0.3 , 19.5 ± 0.26 and 19.8 ± 0.12 cases). Compared to these months, significantly high daily mean deaths due to DCS were observed in the months when the amount of precipitation per month is 3.7 ± 2.16 mm (26.6 ± 1.35 , $P < 0.01$), 8.4 ± 3.09 mm (24.47 ± 2.57 , $P < 0.05$). The highest mortality risk (26.6 cases) is observed with a low level of precipitation (less than 8.4 ± 3.09 mm), with an increase in the amount of precipitation, the risk of mortality decreases, which reaches a minimum at a precipitation level of 34.2 ± 3.12 mm (19.8 ± 0.12 cases, 95% confidence interval: $19.56 - 20.04$). The subsequent increase in precipitation is associated with an increased risk of mortality. Obviously, the increase in the amount of precipitation is associated with a wavy change in the risk of mortality due to DCS. The optimum in terms of mortality risk due to DCS are the periods of the year when the average monthly rainfall is in the range from 18.8 ± 3.55 to 34.2 ± 3.12 mm. Below and above this interval, the amount of precipitation is associated with an increase in the likelihood of mortality due to DCS.

Data on the average daily deaths due to BSC in the cities of Guba, depending on the average daily air temperature and the average monthly rainfall are given in Table 3.

At an average daily air temperature of less than 3.8 ± 1.940 °C, the average daily deaths in the city of Guba were 1.04 ± 0.05 and 1.06 ± 0.06 . With an increase in the average daily air temperature, the daily average deaths increase. In the period when the average daily temperature was 8.3 ± 3.64 °C, the average daily deaths due to DCS were statistically significantly higher (1.31 ± 0.06) than the average daily deaths due to DCS in periods when the average daily temperature was less than 3.8 ± 1.94 °C (1.04 ± 0.05 and 1.06 ± 0.06). Obviously, there is a connection between the average daily air temperature and the average daily deaths due to DCS. The subsequent increase in mean daily air temperature is associated with a periodic decrease and an increase in the average daily death rate, but because of the large size of the mean error, the reliability of the difference is not confirmed. The smallest average daily deaths due to DCS in Guba were observed in the period when

the average daily temperature was 17.4 ± 0.98 °C (0.89 ± 0.26 , 95% confidence interval $0.37 - 1.141$). The highest average daily deaths due to DCS were observed when the average daily temperature was 23.2 ± 0.52 °C (1.39 ± 0.16 , 95% confidence interval $1.07 - 1.71$). Comparison of these indicators by the Student Fisher criterion (t) does not give a basis ($t = 1.66$, $P > 0.05$) to refute the null hypothesis.

The lowest level of average daily deaths due to DCS (1.03 ± 0.08 , 95% confidence interval $0.87 - 1.19$) was observed in the period when the average monthly precipitation was 74.7 ± 3.73 mm. The highest level of average daily deaths (1.49 ± 0.12) is associated with a period when the average monthly rainfall is 18.1 ± 2.94 mm. The difference between these indicators is significant ($t = 3.3$, $P < 0.01$). Obviously, there is a link between the risk of mortality due to DCS and fluctuations in the average monthly rainfall.

CONCLUSIONS

The average daily deaths from all causes during the winter-spring period (35.8 ± 1.57) were statistically significant ($P < 0.05$), differing from the average daily deaths from all causes during the summer-autumn period (31.3 ± 1.49). Thus, in the city of Baku there is a winter-spring increase in the risk of mortality of the population.

The average daily deaths due to DCS were relatively higher in February (29.3), April (26.6) and June (25.5), and relatively less in December, August and September (18.8, 19.0). The trend for the monthly dynamics of the average daily deaths due to DCS is well described by the polynomial regression equation (Table 8.1). The trend line has only one peak (the February peak of growth).

Thus, despite the moderate climatic conditions of the city of Baku, the nature of the seasonal dynamics of the mortality risk from DCS corresponds to those in regions with different climatic and geographic conditions. Apparently, winter, and according to our data, the winter-spring rise in the risk of mortality is a general pattern. Taking into account the obtained data and the results of their comparison, one can come to the conclusions:

- In the city of Baku, the average daily deaths from all causes and diseases of the circulatory system in spring (respectively: 34.8 ± 1.45 and 23.6 ± 1.2) and in winter (34.4 ± 2.27 and $22, 5 \pm 1.4$) are not significantly different

Table 3. The average daily deaths due to DCS, depending on the average daily air temperature and the average monthly rainfall in the city of Guba.

Variants of average daily air temperature °C	The average daily deaths due to				Variants of the average monthly rainfall (mm)				
	DCS	IHD	MI	DVC		DCS	IHD	MI	DVC
-3,1	1,14	0,76	0,09	0,38	10	1,26	0,84	0,07	0,42
-1,0±1,35	1,04±0,05	0,7±0,03	0,08±0,003	0,35±0,01	11,2±0,92	1,14±0,38	0,76±0,25	0,09±0,01	0,37±0,12
0,7±1,18	1,06±0,06	0,71±0,04	0,09±0,01	0,35±0,02	13,8±2,2	1,16±0,38	0,77±0,25	0,11±0,01	0,38±0,13
3,8±1,94	1,15±0,09	0,77±0,06	0,09±0,01	0,38±0,03	18,1±2,94	1,49±0,12	0,99±0,08	0,12±0,01	0,49±0,03
8,3±3,64	1,31±0,06	0,87±0,04	0,1±0,01	0,43±0,02	23,1±2,88	1,30±0,08	0,86±0,05	0,12±0,01	0,43±0,02
12,7±2,48	1,05±0,31	0,7±0,21	0,1±0,01	0,34±0,01	29,8±4,42	0,2±0,11	0,8±0,07	0,09±0,01	0,39±0,03
16,2±1,05	1,05±0,31	0,7±0,21	0,12±0,01	0,35±0,1	37,6±5,34	1,12±0,05	0,75±0,03	0,09±0,01	0,37±0,01
17,4±0,98	0,89±0,26	0,59±0,17	0,09±0,03	0,29±0,08	48,6±6,66	1,17±0,07	0,78±0,05	0,09±0,01	0,39±0,02
19,7±1,38	1,33±0,23	0,88±0,15	0,09±0,03	0,44±0,07	59,1±6,76	1,23±0,03	0,82±0,02	0,10±0,01	0,4±0,1
21,2±1,41	1,28±0,23	0,85±0,15	0,08±0,01	0,42±0,07	67,7±3,43	1,14±0,10	0,76±0,07	0,08±0,02	0,37±0,03
23,3±0,52	1,39±0,16	0,93±0,11	0,09±0,01	0,46±0,05	74,7±3,73	1,03±0,08	0,69±0,05	0,07±0,02	0,34±0,02
24,2	1,26	0,84	0,07	0,42	82	0,97	0,65	0,08	0,32

from each other, but significantly exceed those in summer (31.7 ± 1.76 and 21.4 ± 1.1) and in autumn (31.0 ± 1.82 and 19.8 ± 0.4).

- The trend in the monthly dynamics of the average daily deaths from all causes and diseases of the circulatory system can be described by polynomial regression equations that have a good approximation ($R^2 \leq 0.67$). The trend line of the monthly dynamics of total mortality has two peaks (February and November), and mortality due to diseases of the circulatory system is one peak (February).
- Seasonal dependence of the mortality risk is more adequately assessed by comparing the average daily mortality rate, since the days in the months of the year are different and this can distort the true trend.

The results determine the role and place of cardiovascular diseases as the leading mortality of the population in the cities of Baku and Guba, depending on the temperature of the air and the amount of precipitation, and this can serve as a prioritization of preventive measures in public health on the ground.

REFERENCES

1. Linderbraten A.L., Kovaleva V.V., Rogovina A.G., Samalino O.A. On the trends of cardiological morbidity and mortality in the Tver region. *Problems of social hygiene, health and history of medicine*. 2012. № 2. p. 6-10 [in Russian]
2. Maksimova T.M., Belov V.B., Lushkina N.P. Mortality and characteristics of hospitalization in diseases of the circulation. *Problems of social hygiene, health and history of medicine*. 2013. No. 5. p. 7-10 [in Russian]
3. Abrignani M.G., Corrao S., Biondo G.B., Lombardo R.M., Di Girolamo P., Braschi A., Di Girolamo A., Novo S.: Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*. 2012, 19(3): p.342-348
4. Ahmed Hussein A-M. Coronary Artery Disease in Young versus Older Adults in Hilla City: Prevalence, Clinical Characteristics and Angiographic Profile. *Karbala J Med*. 2012;5(1): p.1328-1833
5. Anderson G.B., Bell M.L. Heat waves in the United States: mortality risk during heat waves and effect modification by heat wave characteristics in 43 U.S. communities. *Environ Health Perspect*. 2011;119: p.210-218
6. Baccini M., Kosatsky T., Analitis A., Anderson H.R., D'Ovidio M., Menne B. et. al. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65: p.64-70
7. Basagana X., Sartini C., Barrera-Gomez J., Dadvand P., Cunillera J., Ostro B., Sunyer J., Medina-Ramon M.: Heat waves and cause-specific mortality at all ages. *Epidemiology*. 2011, 22(6): p.765-772
8. Barreca A.I. Climate change, humidity, and mortality in the United States. *J Environ Econ Manag*. 2012;63: p.19-34
9. Bi P., Williams S., Loughnan M., Lloyd G., Hansen A., Kjellstrom T., Dear K., Saniotis A.: The Effects of Extreme Heat on Human Mortality and Morbidity in Australia: Implications for Public Health. *Asia Pac J Public Health* 2011, 23: p.27-36.
10. Bobb J., Peng R., Bell M., Dominici F. Heat-related mortality and adaptation in the United States. *Environ Health Perspect*. 2014;122: p.811-816
11. Desch nes O., Greenstone M. Climate change, mortality, and adaptation: evidence from annual fluctuations in weather in the US. *Am Econ J App Econ*. 2011;3:152-85
12. Gabriel K.M.A., Endlicher W.R. Urban and rural mortality rates during heat waves in Berlin and Brandenburg, Germany. *Environ Pollut*. 2011;159:2044-2050
13. Gallerani M., Boari B., Manfredini F., Manfredini R.: Seasonal variation in heart failure hospitalization. *Clin Cardiol*. 2011, 34(6):389-94
14. Gasparrini A., Guo Y., Hashizume M., Lavigne E., Zanobetti A., Schwartz J. et. al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicoun-try observational study. *Lancet*. 2015. doi:10.1016/S0140-6736(14)62114-0. Accessed 23 Jun 2015
15. Gosling S.N., McGregor G.R., Lowe J.A. The benefits of quantifying climate model uncertainty in climate change impacts assessment: an example with heat-related mortality change estimates. *Clim Change*. 2012;112(2):217-31
16. Gotsman I., Zwas D., Admon D., Lotan C., Keren A.: Seasonal variation in hos-pital admission in patients with heart failure and its effect on prognosis. *Cardi-ology*. 2010, 117(4):268-74
17. Hayhoe K., Sheridan S., Kalkstein L., Greene S. Climate change, heat waves, and mortality projections for Chicago. *J Great Lakes Res*. 2010;36:65-73
18. Honda Y., Kondo M., McGregor G., Kim H., Guo Y.L., Hijoka Y. et. al. Heat-related mortality risk model for climate change impact protection. *Environ Health Prev Med*. 2014;19(1):56-63
19. Hondula D.M., Balling R.C., Vanos J.K., Georgescu M. Rising temperatures, human health, and the role of adaptation. *Curr Clim Chang Rep*. 2015;1:144-54. doi:10.1007/s40641-015-0016-4
20. Howorth E.A. The role of public health in climate change and sustain ability: whot should the Australian public health response be? *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2014. v. 38. № 4. p. 311-313
21. Kalkstein L.S., Greene S., Mills D.M., Samenow J. An evaluation of the pro-gress in reducing heat-related human mortality in major US cities. *Nat Haz-ards*. 2011;56:113-29
22. Khan R.C. and Halder D. Effect of seasonal variation on hospital admission due to cardiovascular disease – findings from an observational study in a divisional hospital in Bangladesh. *BMC Cardiovascular disorders*. 2014. 14:76
23. Kinney P.L., Schwartz J., Pascal M., Petkova E., Le Tertre A., Medina S. et. al. Winter season mortality: will climate warming bring benefits? *Environ Res Lett*. 2015;10(6):064016
24. Kyseli J., Pokorna L., Kynel J. and Kriz B. Excess cardiovascular mortality as-sociated with cold spells in the Crech Republic. *BMC Public Health*, 2009. 9:19
25. Lee M., Nordio F., Zanobetti A., Kinney P., Vautard R., Schwartz J. Acclimati-zation across space and time in the effects of temperature on mortality: a time-series analysis. *Environ Health*. 2014;13:89. [http:// www.ehjournal.net/content /13/1/89](http://www.ehjournal.net/content/13/1/89) Accessed 4 May 2015.
26. Lelieveld J., Hadjinicolaou P., Kostopoulou E., Chenoweth J., El Maayar M., Giannakopoulos C. et. al. Climate change and impacts in the Eastern Mediterra-nean and the Middle East. *Clim Change*. 2012;114(3):667-687.
27. Li T., Horton R.M., Kinney P.L. Projections of seasonal patterns in temperature related deaths for Manhattan. *N Y Nat Clim Chang*. 2013. doi:10. 1038/ NCLIMATE1902
28. Luber G., Knowlton K., Balbus J., Frumkin H., Hayden M., Hess J. et. al. Hu-man health. Chapter 9 In: Melillo JM, Richmond TC, Yohe GW, editors. Cli-mate change impacts in the United

- States: the Third National Climate Assessment. U.S. Global Change Research Program; Washington DC; United States Government Printing Office. 2014. p. 220-256
29. Lubczynska M.J., Christophi C.A., Levievel J. Heat – related cardiovascular mortality risk in Cyprus: a case – crossover study using a distributed lag non – linear model. *Environmental health*. 2015. 14:39
30. Mendis S., Puska P., Norrving B.: World Health Organization, Geneva Report. *Global Atlas on Cardiovas Dis Prev and Control*. 2011, 1:2-13
31. Mills D., Schwartz J., Lee M., Sarofim M., Jones R., Lawson M. et. al. Climate change impacts on extreme temperature mortality in select metropolitan areas in the United States. *Clim Change*. 2014. doi:10.1007/s10584-014-1154-8
32. Nastos M. The effect of air temperature and human thermal indices on mortality in Athens, Greece. *Theor Appl Climatol*. 2012;108(3-4):591-599.
33. Oudin Åström D., Bertil F., Joacim R. Heat wave impact on morbidity and mor-tality in the elderly population: a review of recent studies. *Maturitas*. 2011;69: 99–105.

Approved for publication:10.04.2018 r.



Семенова А.Е., Сергиенко И.В.

РОЗУВАСТАТИН – СТАТИН С МАКСИМАЛЬНЫМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день розувастатин является статином с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, что делает его одним из наиболее часто назначаемых гиполипидемических препаратов. Препарат хорошо изучен и его высокая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана по результатам больших международных рандомизированных клинических исследований. Назначение розувастатина в дозах до 40 мг/сут позволяет снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до 55-63%, уровень триглицеридов до 28% и ведет к достоверному повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 10-14%. Эффективность розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений показана и у лиц с невысоким исходным уровнем ХС ЛНП, а также у лиц не только высокого и очень высокого, но и промежуточного риска. Способность розувастатина стабилизировать атеросклеротический процесс и даже несколько уменьшать размер атеросклеротических бляшек была про-

демонстрирована при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования для коронарных артерий и при помощи магнитно-резонансной томографии для сонных артерий. Розувастатин является гидрофильным статином с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью (очень ограниченное проникновение розувастатина во внепеченочные ткани и, следовательно, более низкий риск миотоксичности) с минимальным вовлечением в метаболизм системы цитохрома Р450 (в основном за счет участия энзима 2С9), что определяет его хорошую переносимость. Гепатоселективность розувастатина и отсутствие значимого взаимодействия с системой цитохрома Р450 минимизируют вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Указанные характеристики розувастатина делают возможным проведение эффективного и безопасного лечения у широкого круга больных.

Ключевые слова: розувастатин, гиперхолестеринемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.

Сведения об авторах:

Сергиенко
Игорь Владимирович

Кардиолог, д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза,
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России,
E-mail: igorcardio@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Автор, ответственный
за связь с редакцией:
Семенова
Анна Евгеньевна

Кардиолог, к.м.н., м.н.с. отдела проблем атеросклероза,
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России,
E-mail: an.sem@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

✉ an.sem@mail.ru

Для цитирования: Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Розувастатин – статин с максимальным гиполипидемическим действием в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:28-34 / Semenova A.E., Sergienko I.V. Rosuvastatin – the most potent statin in cardiovascular disease prevention. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:28-34 [in Russian]

В настоящее время статины продолжают сохранять ключевые позиции в лечении больных сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями [1, 2]. Способность улучшать прогноз как у лиц с СС заболеваниями, так и с высоким риском их развития подтверждена результатами крупномасштабных рандомизированных исследований и выгодно выделяет данную группу лекарств среди других гиполипидемических препаратов [3, 4]. Установлено, что клиническая эффективность гиполипидемической терапии определяется уровнем достигнутого

холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [5]. Результаты анализа 26 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало более 170 000 пациентов (мета-анализ Cholesterol Treatment Trialists), показали, что снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ведет к пропорциональному снижению смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20% и смерти от всех причин на 10%, а также снижению риска больших коронарных событий на 23% и риска мозгового инсульта на 17%

[5]. Наибольшее действие на уровень ХС ЛНП оказывает начальная «стартовая» доза статина (Табл. 1). Удвоение дозы статина ведет к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 3-7% (так называемое «правило шести процентов»). Поэтому успех гиполипидемической терапии во многом определяется выбором препарата в начале лечения.

При необходимости активной терапии максимальный эффект может быть получен при назначении розувастатина (оригинальный препарат Крестор, АстраЗенека, Великобритания). Действие розувастатина хорошо изучено благодаря программе GALAXY, включающей 23 многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследования, названных по именам космических объектов [7]. В частности, исследования COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL, POLARIS, STELLAR, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER, CENTAURUS, GRAVITY посвящены оценке влияния на липидный профиль и маркеры воспаления. Исследования ASTEROID, METEOR, ORION, COSMOS, SATURN – оценке прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях. Исследования AURORA, CORONA и JUPITER – влиянию на прогноз заболевания. Исследование PLUTO – безопасности и переносимости розувастатина у детей. Исследование PLANET I/II оценке нефропротективных свойств статина.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РОЗУВАСТИНОМ

Гиполипидемическое действие

Прием розувастатина в дозах 5-40 мг/сут позволяет снижать уровень ХС ЛНП на 39-55% (по данным метаанализов до 52-63%) [8, 9]. Это самый «сильный» статин по способности снижать уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП с доказанной способностью также снижать уровень триглицеридов (ТГ) и повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [10]. При назначении у пациентов с гиперхолестеринемией, розувастатин в дозах 10-40 мг/

сут способен повышать уровень ХС ЛВП до 14% и снижать уровень ТГ до 28%. При этом 90% максимально возможного гиполипидемического эффекта розувастатина достигается через 2 недели от начала лечения. Выраженность гиполипидемического действия делает розувастатин препаратом выбора при семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [11]. Розувастатин одобрен для назначения детям с СГХС в возрасте от 10 лет в США [12] и в возрасте от 6 лет в Европе [13]. Лечение может быть начато в более раннем возрасте при тяжелой форме заболевания [14].

Первичная профилактика при невысоком уровне ХС ЛНП

Эффективность розувастатина при исходно невысоком уровне ХС ЛНП была продемонстрирована в мультинациональном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), куда включались лица с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [15]. В исследовании участвовали мужчины ≥ 50 лет и женщины ≥ 60 лет, не страдающие ИБС и сахарным диабетом (СД), с уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л и уровнем вч-СРБ ≥ 2 мг/дл, рандомизированные для приема розувастатина 20 мг/сут ($n=8901$) либо плацебо ($n=8901$). Участвовали медицинские центры из 26 стран. На фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут через 12 месяцев лечения было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 50%, вч-СРБ на 37%, ТГ на 17%, повышение уровня ХС ЛВП на 4% [16]. Через 2 года наблюдения отмечено снижение количества случаев инфаркта миокарда (ИМ) на 46%, инсультов на 52%, потребности в реваскуляризации и эпизодов нестабильной стенокардии на 53%, комбинированных случаев ИМ+инсульт+смерть от сердечно-сосудистых причин на 53% [16]. В целом, за 2 года наблюдения на фоне терапии розувастатином 20 мг/сут отмечено снижение вероятности развития первичной конечной точки (ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, реваскуляризация, СС смертность) на 44% (ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,46-0,69, $p<0,00001$) и вторичной конечной точки (смертность от всех причин) на 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ: 0,67-0,97, $p<0,02$) по сравнению с плацебо [16]. Результаты исследования JUPITER открыли широкие перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц с нормальным уровнем холестерина и повышенным уровнем вч-СРБ. Однако определение уровня вч-СРБ не входит в общепринятые шкалы для стратификации риска и целесообразность его определения для решения вопроса о назначении статинов с целью снижения риска СС заболеваний не установлена. Более того, не смотря на наличие ассоциации между повышенным уровнем вч-СРБ и ИБС, отсутствуют убедительные данные о снижении частоты СС осложнений при снижении уровня вч-СРБ [17]. В исследовании JUPITER большинство пациентов также либо имело артериальную гипертонию (АГ) (57%), либо курило (15%), – это те факторы риска, на которые в первую очередь рекомендуется обращать внимание [18]. Как подтверждение вышеизложенного, различие в эффективности терапии статинами в зависимости от факта исходно повышенного уровня вч-СРБ отсутствовало в недавно завершившемся исследовании HOPE-3 у лиц промежуточного риска, не страдающих СС заболеваниями [19].

Более поздний анализ исследования JUPITER показал сходное снижение относительного риска развития комбинирован-

Таблица 1. Гиполипидемическая эффективность статинов по данным исследования STELLAR [6]

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛНП				
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	-	-51%	-46%	-
ТГ				
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8 %
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг	-	-28%	-18%	-
ХС ЛВП				
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	-	+2%	+7%	-

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ной конечной точки СС заболеваний на фоне приема розувастатина для лиц старше и младше 70 лет. Количество человек, которых нужно было пролечить розувастатином в течение 4 лет, чтобы предотвратить одно большое СС событие, составило 24 в группе лиц старше 70 лет и 36 в группе лиц моложе 70 лет [20]. Таким образом, исследование JUPITER продемонстрировала значимость розувастатина в первичной профилактике у лиц с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП, что может быть объяснено дополнительным снижением уровня ХС ЛНП и плейотропным действием препарата, и как результат – стабилизацией атеросклеротического процесса.

Первичная профилактика у лиц промежуточного риска

Эффективность розувастатина в первичной профилактики СС заболеваний у лиц промежуточного риска различных популяций была показана в исследовании HOPE-3. Участвовало 12 705 человек из 21 страны, рандомизированных для приема розувастатина 10 мг/сут либо плацебо. Первичной комбинированной конечной точкой были смерть от СС причин, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Вторичной комбинированной конечной точкой были дополнительно учитывавшиеся реваскуляризация, сердечная недостаточность и реанимированная остановка сердца. Медиана наблюдения составила 5,6 лет. Средний уровень ХС ЛНП в группе розувастатина был на 26,5% ниже. Отмечено достоверное преимущество розувастатина в снижении первичных (3,7% против 4,8%, $p=0,002$) и вторичных (4,4% против 5,7%, $p<0,001$) комбинированных конечных точек по сравнению с плацебо [19].

ПОДАВЛЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Влияние на атеросклеротические бляшки

Способность розувастатина подавлять прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях была продемонстрирована в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). В исследование было включено 349 больных ИБС, исходно не получавших статины. Состояние атеросклеротических бляшек (АСБ) отслеживалось в сосудах, ранее не подвергавшихся эндоваскулярному лечению с сужениями просвета не более 50%. Прием розувастатина в дозе 40 мг/сут со снижением уровня ХС ЛНП на 53% от исходного (средний уровень ХС ЛНП составил 1,6 ммоль/л) через 2 года наблюдения ($n=349$) привел к достоверному уменьшению объема АСБ по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [21]. Динамика размера АСБ в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП представлена в таблице 2. При этом уменьшение нормализованного общего объема АСБ и уменьшение

АСБ на протяжении 10 мм наиболее протяженного сегмента артерии было отмечено у 78% больных, а уменьшение относительного объема АСБ – у 64%.

Оценка динамики объема и состава АСБ сонных артерий через 24 месяца приема розувастатина при помощи магнитно-резонансной томографии была проведена в небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании ORION [22]. Сравнение параметров АСБ на фоне лечения было выполнено у 33 пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ и $< 6,5$ ммоль/л. За 24 месяца лечения уровень ХС ЛНП снизился на 38,2% в группе приема розувастатина в дозе 5 мг/сут и на 59,9% при приеме в дозе 40/80 мг/сут ($p<0,001$). Установлено уменьшение на 41,4% среднего соотношения стенки сосуда в зоне исходного наличия богатого липидами некротического ядра АСБ ($p=0,005$). При этом отсутствовало достоверное изменение объема АСБ.

Несколько последовательных оценок индексов, отражающих состав атеросклеротических бляшек (АСБ) коронарных артерий, методом спектрального анализа радиочастотного сигнала внутрисосудистого ультразвука было проведено на фоне приема розувастатина 40 мг/сут в течение 24 месяцев ($n=71$) в исследовании SATURN (The Study of coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin) [23]. Показана прямая связь между снижением уровня ХС ЛНП, СРБ и повышением уровня ХС ЛВП и регрессией объема атеромы со снижением объема фиброзно-жирового компонента атеромы и повышением ее кальцификации. Не было установлено изменения объема фиброзного компонента и некротического ядра.

Способность интенсивной терапии статинами на примере розувастатина 40 мг/сут уменьшать размеры липидного ядра была предположена по результатам исследования YELLOW (Reduction in YELLOW Plaque by Aggressive Lipid Lowering Therapy), где препарат оценивался через 7 недель от начала лечения у больных ($n=87$) с множественным поражением коронарного русла, проходивших чрескожное коронарное вмешательство [24]. Однако, по мнению авторов, это требует подтверждения в более крупных исследованиях с более длительным периодом наблюдения.

Дополнительная оценка изменения морфологии коронарной АСБ на фоне приема розувастатина 40 мг/сут в течение 8-12 недель ($n=85$) была проведена при помощи внутрисосудистого исследования с использованием оптической когерентной томографии в исследовании YELLOW II (Reduction in Coronary Yellow Plaque, Lipids and Vascular Inflammation by Aggressive Lipid Lowering) [25]. Показана независимая связь между утолщением фиброзной покрышки и улучшением показателя обратного оттока холестерина, что могло способствовать выявленным изменениям морфологии, ассоциированным со стабилизацией АСБ. Также отмечено изменение транскриптомного профиля мононуклеарных клеток периферической крови, что требует дальнейшего изучения для установления механизмов стабилизации АСБ на высоких дозах статинов.

В заключение, в японском исследовании ALTAIR (Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque Randomized Trial), где также проводилась оценка коронарных АСБ при помощи ангиоскопии и внутрисосудистого ультразвука ($n=37$), показано повышение стабилизации АСБ как на фоне приема высоких доз розувастатина (20 мг/сут), так и на фоне приема низких доз розувастатина (2,5 мг/сут) в течение 48 недель [26]. Од-

Таблица 2. Динамика размера АСБ в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП в исследовании ASTEROID

ХС ЛНП	Количество пациентов	Изменение объема АСБ (% медианы)	p
< 1,8 ммоль/л	254	-0,9	<0,001
1,8-2,6 ммоль/л	78	-0,3	0,09
$\geq 2,6$ ммоль/л	17	-0,2	NS

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; NS – недостоверно.

нако высокие дозы розувастатина были более эффективны в иницировании регресса объема АСБ.

Замедление изменения комплекса интима-медиа

Способность розувастатина в дозе 40 мг/сут замедлять изменения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) у больных с повышенным уровнем ХС ЛНП и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, относящихся к группе низкого риска СС заболеваний, была показано в 24-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [27]. В исследование было включено 984 пациента: 702 в группу розувастатина и 282 в группу плацебо, с исходной максимальной ТИМ между 1,2 мм и 3,5 мм. Через 2 года наблюдения зарегистрировано прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе розувастатина.

Замедление прогрессирования ТИМ каротидных артерий также было показано через 2 года приема розувастатина у детей с гетерозиготной формой СГХС (n=197) в возрасте от 6 лет в исследовании CHARON (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label) [28]. Нужно отметить, что в настоящее время нет убедительных данных о целесообразности использования параметра ТИМ в клинической практике для оценки СС риска при СГХС или эффективности терапии, но этот параметр может быть полезен с научной точки зрения [13].

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакологические особенности розувастатина

Розувастатин является гидрофильным статином с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью (очень ограниченное проникновение розувастатина во внепеченочные ткани и, следовательно, более низкий риск миотоксичности) с минимальным вовлечением в метаболизм системы цитохрома P450 (CYP) (в основном за счет участия энзима 2C9), что определяет его хорошую переносимость [29]. Данных о клинически значимом взаимодействии между розувастатином и лекарствами, ингибирующими систему CYP, не получено [30]. Прием розувастатина не является ограничением для потребления грейпфрутового сока, повышенный риск рабдомиолиза на фоне которого обусловлен ингибированием CYP3A4-потенцируемого метаболизма лекарств [31].

Таблица 3. Белки-переносчики розувастатина и влияющие на них лекарственные препараты [34]

Белки-переносчики	Субстрат	Ингибиторы
BCRP	розувастатин	циклоспорин, элтромбопаг, гефитиниб
OATP1B1		циклоспорин, элтромбопаг, гемфиброзил, рифампицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир)
OATP1B3		циклоспорин, рифампицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир)
OAT3		диклофенак, пробенецид, циметидин

Розувастатин выводится из организма практически в неизменном виде [32]. Выведение из плазмы розувастатина происходит с помощью белков-переносчиков печени, обеспечивающих его поступление в печень и экскрецию с желчью (гепато-билиарные транспортеры). Примеры белков-переносчиков, отвечающих за транспорт розувастатина, а также влияющих на них лекарственных препаратов приведены в таблице 3. Период полувыведения розувастатина составляет около 20 часов. Почками выводится около 10% препарата. Фармакодинамика и фармакокинетика розувастатина не зависят от времени приема препарата в течение суток [33].

В целом показано, что спектр переносимости и безопасности терапии розувастатином сопоставим с таковым у других статинов [10]. Проанализировано, что частота развития осложнений достоверно не увеличивается при применении более агрессивного подхода при гиполипидемической терапии статинами [35]. Коррекция дозы с назначением невысоких доз розувастатина может быть предпочтительна у жителей Азии либо у пациентов с IV стадией хронической болезни почек (ХБП) (тяжелая почечная недостаточность), а также у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз или циклоспорин [10]. При плохой переносимости статинов у лиц высокого СС риска должна быть рассмотрена возможность прерывистой схемы дозирования. Опубликованы данные о значительном снижении уровня ХС ЛНП при назначении розувастатина для приема через день или два раза в неделю [36].

Межлекарственные взаимодействия розувастатина

Следует соблюдать осторожность при назначении розувастатина совместно с циклоспорином, гемфиброзилом и ингибиторами протеаз (используемыми при лечении ВИЧ инфекции) в связи с риском токсичности из-за потенциально возможного фармакокинетического взаимодействия [37]. Перечисленные препараты являются ингибиторами белков-переносчиков, обуславливающих поступление розувастатина в печень (Табл. 3). Совместное применение розувастатина 20 мг/сут с комбинированным препаратом ингибиторов протеаз лопинавир/ритонавир 400/100 мг/сут у здоровых добровольцев приводило к увеличению в 5 раз максимальной концентрации розувастатина [38]. Поэтому назначение розувастатина не рекомендуется больным с вирусом иммунодефицита человека, находящимся на терапии ингибиторами протеаз.

Совместное применение розувастатина и циклоспорина приводит к увеличению концентрации розувастатина в 11 раз, не влияя на плазменную концентрацию циклоспорина [39]. Прием циклоспорина является противопоказанием для назначения розувастатина в дозе 10 мг/сут и выше. Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению максимальной концентрации розувастатина в 2 раза [40]. Показано, что комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами, либо статинами и никотиновой кислотой увеличивает риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что каждый из препаратов может вызывать развитие миопатии и по отдельности. Хотя данных за возможность фармакокинетически значимого взаимодействия между розувастатином и фенофибратом нет, не исключена вероятность фармакодинамического взаимодействия. В целях предосторожности одновременный прием фибратов противопоказан при назначении розувастатина в дозе 40 мг/сут. При одновременно приеме с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг/сут.

Розувастатин может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина, хотя механизм такого лекарственного взаимодействия пока не установлен. В настоящее время при одновременном назначении розувастатина с варфарином рекомендуется более тщательный контроль МНО [41].

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению на 20% AUC (концентрация препарата в плазме крови, оцениваемой как площадь под кривой «концентрация - время») и к уменьшению на 30% максимальной концентрации розувастатина [42]. Полученный эффект объясняется усилением моторики кишечника вследствие приема эритромицина.

Установлено, что одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34%, соответственно [43]. Это необходимо учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Рифампицин (антибиотик, высоко активный в отношении *Mycobacterium tuberculosis*) способен оказывать влияние на функцию ферментов системы CYP и белков-переносчиков. Есть данные о возможном лекарственном взаимодействии статинов с рифампицином. Результаты экспериментальной работы показали, что рифампицин значительно подавлял гепатобилиарный транспорт розувастатина, в то время как иматиниб не оказывал влияния на выведение розувастатина из плазмы [44]. Совместное назначение розувастатина с рифампицином не оказало значимого влияния на фармакокинетику розувастатина в небольшой группе (n=18) здоровых мужчин [45]. Согласно данным о способности рифампицина подавлять активность белков-переносчиков OATP1B3 и OATP1B1, участвующих в транспорте розувастатина, комбинация этих препаратов может быть сопряжена с повышенным риском лекарственных взаимодействий и развития побочных эффектов (Табл. 3).

Комбинация розувастатина с фенофибратом, эзетимибом, омега-3 жирными кислотами, противогрибковыми препаратами группы азолов или клопидогреем выглядит безопасной, учитывая известную фармакокинетику и фармадинамику лекарств, подтверждающую отсутствие возможного взаимодействия между ними [37]. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином. Таким образом, розувастатин можно рассматривать как относительно безопасный и хорошо переносимый препарат, побочные эффекты которого являются побочными эффектами, характерными для группы статинов.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

Хроническая болезнь почек

Терапия розувастатином у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) была изучена в исследовании AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) – первом большом международном исследовании по оценке эффективности терапии статинами на СС заболеваемость и смертность у данной категории больных. Назначение розувастатина 10 мг/сут больным с 5 стадией ХБП (n=2776), находящимся на процедурах гемодиализа не менее трех месяцев до включения в исследование AURORA, не показало преимуществ по снижению риска СС осложнений по сравнению с плацебо [46].

Результаты других клинических исследований оставляют вопрос о целесообразности назначения статинов у больных 5 стадией ХБП открытым. В этом случае, терапия статинами считается оправданной, если больные с СС заболеванием и ХБП уже получали ее на момент начала процедур гемодиализа. [47]. Хотя больные ХБП 3-5 стадии имеют высокий либо очень высокий СС риск, согласно клиническим рекомендациям статины в основном показаны лицам, не нуждающимся в гемодиализе. Клиренс креатинина <30 мл/мин является противопоказанием для приема розувастатина.

Хроническая сердечная недостаточность

Хорошая переносимость розувастатина показана у такой тяжелой категории больных, как больные III-IV ФК (NYHA) хронической сердечной недостаточности (ХСН) на примере исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) [48]. В этом исследовании участвовало более 5 000 пациентов (средний возраст 73 года) с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии, рандомизированных для приема розувастатина в дозе 10 мг/сут (n=2514) или плацебо. Исследование продолжалось чуть менее 3-х лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, хотя количество госпитализаций по поводу СС заболеваний снизилось достоверно. Основным положительным результатом исследования, по мнению его авторов, была хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина 10 мг/сут в популяции больных с недостаточностью кровообращения III-IV ФК (NYHA). Сходные результаты были получены в исследовании GISSI-HF, где назначение розувастатина в дозе 10 мг/сут лицам с ХСН II-IV ФК (n=2285), не зависимо от этиологии заболевания, не повлияло на исход заболевания, при хорошей переносимости лечения [49]. Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, развитие сердечной недостаточности у лиц, которые уже получали статины, не требует отмены препарата. Нужно лишь помнить, что сама по себе терапия статинами не рекомендуется при сердечной недостаточности (хотя и не наносит вреда), если нет других показаний для ее назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина при хорошей переносимости лечения сделал препарат одним из наиболее назначаемых в клинической практике для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Высокая эффективность розувастатина продемонстрирована в больших международных и мультинациональных рандомизированных клинических исследованиях оригинального препарата Крестор (АстраЗенека, Великобритания). Наличие у данного препарата высокой гепатоселективности и отсутствие значимого взаимодействия с системой цитохрома P450 минимизируют вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Это дает возможность проведения одновременно эффективного и безопасного лечения у широкого круга больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва: 2017;44с. / *Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Moscow: 2017;44p. [in Russian].*
3. Grundy S.M., Cleeman J.J., Mertz C.N., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
4. Mills E.J., Rachlis B., Wu P., et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-1781.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-698.
7. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177-193.
8. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K., Nicholls S.J. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-1553. DOI: 10.1194/jlr.P002816.
9. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-160.
10. Toth P.P., Dayspring T.D. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(6):969-986.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21-29. / *Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2016;4(25):21-29. [in Russian].
12. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171:309-325.
13. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
14. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:233-235.
15. Ridker P.M.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108(19):2292-2297.
16. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207.
17. Buckley D.J., Fu R., Freeman M., et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):483-495.
18. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al., Pignone MP. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997-2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450.
19. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-2031.
20. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-496, W174.
21. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-1565.
22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.
23. Puri R., Libby P., Nissen S.E., et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):380-388. DOI: 10.1093/ehjci/jet251.
24. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
25. Kini A.S., Vengrenyuk Y., Shameer K., et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux, and Transcriptomes After Intensive Statin Treatment: The YELLOW II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):628-640. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.029.
26. Takayama T., Komatsu S., Ueda Y., et al.; ALTAIR study group. Comparison of the Effect of Rosuvastatin 2.5 mg vs 20 mg on Coronary Plaque Determined by Angioscopy and Intravascular Ultrasound in Japanese With Stable Angina Pectoris (from the Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque [ALTAIR] Randomized Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1206-1212. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.013.
27. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., et al.; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344-1353.
28. Braamskamp M.J.A.M., Langslet G., McCrindle B.W., et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in

- Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359-366. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158.
29. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis*. 2003;Suppl4:9-14.
 30. Neuvonen P.J. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(3):323-332.
 31. Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(5):281-297.
 32. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:117-126.
 33. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(5):472-477.
 34. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#substrates>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.
 35. Benes L.B., Bassi N.S., Davidson M.H. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):145-152.
 36. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47:398-404.
 37. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):11-28.
 38. Kiser J.J., Gerber J.G., Predhomme J.A., et al. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):570-578.
 39. Simonson S.G., Raza A., Martin P.D., et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):167-177.
 40. Bergman E., Matsson E.M., Hedeland M., et al. Effect of a single gemfibrozil dose on the pharmacokinetics of rosuvastatin in bile and plasma in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):1039-1049.
 41. Simonson S.G., Martin P.D., Mitchell P.D., et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(8):927-934.
 42. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(1):51-56.
 43. Simonson S.G., Martin P.D., Warwick M.J., et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(3):279-286.
 44. Bergman E., Hedeland M., Bondesson U., Lennernäs H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. *Xenobiotica*. 2010;40(8):558-568.
 45. Zhang W., Deng S., Chen X.P., et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther*. 2008;30(7):1283-1289.
 46. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-1407.
 47. Tonelli M., Wanner C.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182.
 48. Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4(2):225-229.
 49. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.

Принята к публикации: 23.04.2018 г.



Semenova A.E., Sergienko I.V.

ROSUVASTATIN – THE MOST POTENT STATIN IN CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION

*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology"
of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

ABSTRACT

Rosuvastatin is a statin with maximum hypolipidemic effect, to date, which makes it one of the most frequently prescribed lipid-lowering medications. The drug has been widely studied in large international randomized clinical trials and proven to be highly effective. Administration of rosuvastatin at doses of up to 40 mg/day allows to decrease low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels by 55-63%, triglyceride levels by 28% and to significantly increase the level of high-density lipoprotein cholesterol by 10-14%. The effectiveness of rosuvastatin for primary prevention of CV complications has been indicated in high and very high risk patients, as well as in intermediate-risk persons and patients with mildly elevated base LDL-C level. The ability of rosuvastatin to suppress the progression of atherosclerosis has been demonstrated by intravascular ultrasound of coronary

arteries and by magnetic resonance imaging of carotid arteries. Rosuvastatin is a hydrophilic statin with high hepatoselectivity, low systemic bioavailability (very limited penetration of rosuvastatin into extrahepatic tissues and, hence, lower risk of myotoxicity) and minimal involvement of P450 cytochrome in its metabolism (mostly mediated by 2C9 enzyme), which provides for good tolerability of the drug. High hepatoselectivity and the absence of any significant interaction with cytochrome P450 system mitigate the likelihood of side effects and drug interactions. The above mentioned characteristics of rosuvastatin enable its effective and safe use in treating a wide range of patients..

Key words: *rosuvastatin, hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiovascular disease, cardiovascular risk.*

Information about authors:

Sergienko I.V.	MD, PhD, DMSc, cardiologist, leading clinical research fellow of Atherosclerosis department, National medical research center of cardiology, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya Street, 15a E-mail: igorcardio@mail.ru, тел 8 (903) 149-2253
Corresponding author: Semenova A.E.	MD, PhD, cardiologist, clinical research fellow of Atherosclerosis department, National medical research center of cardiology, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya Street, 15a E-mail: an.sem@mail.ru, тел 8 (926) 239-4171

✉ an.sem@mail.ru

For citation: Semanova A.E., Sergienko I.V. Rosuvastatin – the most potent statin in cardiovascular disease prevention. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:36-41.

At present statins continue to hold a dominant position in the treatment of patients with cardiovascular (CV) diseases [1, 2]. Their ability to improve prognosis in subjects with CV diseases and at high risk for their occurrence is confirmed by results of large-scale randomized studies that compares statins favorably with other lipid-lowering drugs [3, 4]. It has been established that clinical efficacy of lipid-lowering therapy depends on the achieved level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [5]. Results of analysis of 26 randomized clinical studies which included over 170 000 patients (a meta-analysis by Cholesterol Treatment Trialists) have shown that across all 26 studies, per each 1 mmol/L LDL-C reduction on statin therapy there were further proportional reductions in the incidence of cardiovascular death, i.e., deaths due to coronary heart disease (CHD) were reduced by 20%, all-cause mortality by 10%, risk of major vascular events by 23% and risk of stroke by 17% [5]. The initial "starting" statin dose has the most pronounced effect on LDL-C level (Table 1). If the dose of a statin is doubled then there

is an additional reduction in LDL-C level though only by 3-7% (the so-called "six percent rule"). For that reason the success of lipid-lowering therapy is largely determined by the choice of a drug at the beginning of treatment.

When active therapy is required, the maximum effect can be achieved using rosuvastatin (original drug Crestor, AstraZeneca, United Kingdom). The effect of rosuvastatin is well studied thanks to the GALAXY program which included 23 multicenter, randomized, controlled clinical studies named after cosmic objects [7]. Notably, the studies COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL, POLARIS, STELLAR, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER, CENTAURUS and GRAVITY aimed at evaluating drug effect on lipid profile and inflammation markers; studies ASTEROID, METEOR, ORION, COSMOS and SATURN aimed at the assessment of atherosclerosis progression in coronary and carotid arteries; studies AURORA, CORONA and JUPITER aimed at the effect on disease prognosis; PLUTO study evaluated safety and tolerability of

rosuvastatin in children and PLANET I/II study assessed the statin nephroprotective properties.

EFFICACY OF ROSUVASTATIN THERAPY

Lipid-lowering effect

Administration of rosuvastatin at doses of 5-40 mg/day enables to decrease LDL-C levels by 39-55% (to 52-63% according to meta-analyses data) [8, 9]. This is the most potent statin in terms of its ability to reduce the level of total cholesterol (TC) and LDL-C, also its proven ability to decrease triglyceride (TG) level and increase the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [10]. Rosuvastatin at doses of 10-40 mg/day can increase the HDL-C level to 14% and reduce the TG level to 28% in patients with hypercholesterolemia. That said, 90% of the maximally possible rosuvastatin lipid-lowering effect is achieved at 2 weeks after the start of treatment. The intensity of lipid-lowering effect makes rosuvastatin the drug of choice for the treatment of familial hypercholesterolemia (FH) [11]. Rosuvastatin has been approved in the USA for use in children with FH aged 10 years and older [12] and in Europe for children with FH aged 6 years and older [13]. Treatment can be started at the earlier age in children with severe FH [14].

Use for primary prevention in case of mildly raised LDL-C

Rosuvastatin efficacy in patients with mildly raised LDL-C at baseline was demonstrated in a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled trial JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) which included subjects with elevated levels of highly-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) [15]. The study participants were men ≥ 50 years old and women ≥ 60 years old without CHD or diabetes mellitus (DM), with LDL-C level <3.4 mmol/L and hs-CRP level ≥ 2 mg/dL. All participants were randomly assigned to the rosuvastatin 20 mg/day group (n=8901) or placebo group (n=8901). Participating medical centers were located in 26 countries. After 12 months of treatment with rosuvastatin 20 mg/day the levels of LDL-C, hs-CRP and TG decreased by 50%, 37% and 17%, respectively, and the level of HDL-C raised by 4% [16]. After a 2-year follow-up the number

of myocardial infarction (MI) cases decreased by 46%, number of strokes by 52%, revascularization requirements and episodes of unstable angina by 53% and MI+stroke+cardiovascular death combinations by 53% [16]. On the whole, over a 2-year follow-up of patients receiving rosuvastatin 20 mg/day there was a 44% reduction in the probability of reaching the primary endpoints (MI, stroke, unstable angina, revascularization, CV death) (OR 0.56; 95% CI: range 0.46-0.69, $p<0.00001$) and a 20% reduction in the probability of reaching the secondary endpoints (all-cause mortality) (OR 0.80; 95% CI: range 0.67-0.97, $p<0.02$) as compared to placebo [16]. Results of the JUPITER trial open up a wide perspective for primary prevention of CHD and atherosclerosis in subjects with normal cholesterol level and elevated level of hs-CRP. However, the measurement of the hs-CRP level is not included in the commonly used scales for risk stratification, and the expedience of its use in order to solve the issue of statin administration to decrease the risk of CV diseases has not been established. Moreover, despite there is an association between hs-CRP elevation and CHD, there is no compelling evidence regarding reduced frequency of CV complications as a function of lower level of hs-CRP [17]. In the JUPITER trial the majority of patients either had hypertension (57%) or had been smokers (15%), i.e., had the risk factors which should be paid attention to in the first place [18]. In support of the abovementioned data, a recently completed HOPE-3 trial in the intermediate risk subjects not suffering from CV disease failed to demonstrate that the difference in efficacy of statin therapy is related to elevated hs-CRP level at baseline [19].

The later analysis of the JUPITER trial results has shown a similar reduction in the relative risk of a composite cardiovascular endpoint against the backdrop of rosuvastatin therapy for subjects under and over 70 years of age. The number of subjects who had to be treated with rosuvastatin for 4 years to prevent one major cardiovascular event was 24 subjects in a group over 70 years of age and 36 subjects in a group under 70 years of age [20]. Therefore, the JUPITER trial demonstrated the significance of rosuvastatin as a drug for primary prevention of CV diseases among subjects with originally mildly elevated LDL-C level, that may be explained by additional reduction of LDL-C level and pleiotropic drug effect which results in stabilization of the atherosclerotic process.

Primary prevention in intermediate risk subjects

The HOPE-3 trial demonstrated the effectiveness of rosuvastatin for primary prevention of CV diseases in intermediate risk subjects from different populations. A total of 12705 subjects from 21 countries were randomly assigned to rosuvastatin 10 mg/day group or placebo group. The primary composite endpoints were CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke. The secondary composite endpoints were revascularization, heart failure and resuscitated cardiac arrest counted in addition to the primary endpoint events. The median follow-up was 5.6 years. The mean level of LDL-C in rosuvastatin group was lower by 26.5%. There was a significant superiority of rosuvastatin in terms of reduction of primary (3.7% versus 4.8%, $p=0.002$) and secondary (4.4% versus 5.7%, $p<0.001$) composite endpoints as compared to placebo [19].

SUPPRESSION OF ATHEROSCLEROTIC PROCESS

Effect on atherosclerotic plaques

The ability of rosuvastatin to suppress the progression of coronary atherosclerosis was demonstrated in the ASTEROID study (A Study

Table 1. Lipid-lowering efficacy of statins according to STELLAR study [6]

The dose of statin	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin
LDL-C				
10 mg	-46%	-37%	-28%	-20%
20 mg	-52%	-43%	-35%	-24%
40 mg	-55%	-48%	-39%	-30%
80 mg	-	-51%	-46%	-
TG				
10 mg	-20%	-20%	-12%	-8 %
20 mg	-24%	-23%	-18%	-8%
40 mg	-26%	-27%	-15%	-13%
80 mg	-	-28%	-18%	-
HDL-C				
10 mg	+8%	+6%	+5%	+3%
20 mg	+10%	+5%	+6%	+4%
40 mg	+10%	+4%	+5%	+6%
80 mg	-	+2%	+7%	-

Note: LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides.

To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). A total of 349 patients with CHD who received no statins at study entry have been enrolled in the study. The state of atherosclerotic plaques (ASP) was monitored in blood vessels which did not undergo prior endovascular treatment and were narrowed to a degree not exceeding 50% of luminal dimension. Administration of rosuvastatin 40 mg/day resulting in a 53% reduction of LDL-C from the baseline (mean LDL-C level was 1.6 mmol/L) after 2 years of the follow-up (n=349) led to significant reduction of ASP volume according to results of the intravascular ultrasound imaging [21]. Table 2 presents the dynamics of ASP volume as a function of the achieved LDL-C level. The reduction of normalized total ASP volume and reduction in ASP buildup in the 10-mm-long arterial segment was noted in 78% of patients and the reduction of relative ASP volume in 64% of patients.

A small randomized, double-blind ORION study was carried out to evaluate the dynamics of ASP volume and composition in carotid arteries after 24 months of treatment with rosuvastatin using magnetic resonance imaging [22]. The comparison of ASP parameters was performed in 33 patients receiving rosuvastatin whose baseline level of LDL-C was ≥ 2.6 and < 6.5 mmol/L. Over the 24-month treatment period the LDL-C level was decreased by 38.2% in rosuvastatin 5 mg/day group and by 59.9% in rosuvastatin 40/80 mg/day group ($p < 0.001$). There was a 41.4% reduction in the mean wall-to-lumen ratio in a zone originally occupied by a lipid-rich necrotic core of ASP ($p = 0.005$). No significant changes in ASP volume have been observed at that.

The SATURN study (The Study of coronary Atheroma by inTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin) was composed of several consequential evaluations of indices reflecting the composition of coronary atherosclerotic plaques (ASP) obtained by intravascular ultrasound with radio frequency spectral analysis in patients receiving rosuvastatin 40 mg/day for 24 months (n=71) [23]. A direct relationship was found between the reduction of LDL-C, CRP and elevation of HDL-C levels on the one hand and regression of atheroma volume with reduction of its fibro-lipid component and increase of its calcification on the other. No changes in the volume of fibrous cap and necrotic core have been found.

The ability of intensive statin therapy (rosuvastatin 40 mg/day) to decrease the size of the atheromatous lipid core was proposed in the YELLOW study (Reduction in YELlow Plaque by Aggressive Lipid LOWering Therapy) in which drug effect was evaluated after 7 weeks of therapy in patients (n=87) undergoing percutaneous coronary intervention due to multiple coronary lesions [24]. However, from the authors' perspective, their findings need to be confirmed in a larger trial with a longer follow-up period.

An additional evaluation of morphological changes of coronary ASP in patients receiving rosuvastatin 40 mg/day for 8-12 weeks (n=85) was performed using the intravascular optical coherence

tomography in the YELLOW II (Reduction in Coronary Yellow Plaque, Lipids and Vascular Inflammation by Aggressive Lipid Lowering) study [25]. An independent relationship was found between the atheroma fibrous cap thickening and improvement of reverse cholesterol transport that could contribute to morphologic changes associated with ASP stabilization. Also, changes in the transcriptome profile of peripheral blood mononuclear cells have been found that needs further investigation in order to establish the mechanisms of ASP stabilization in patients receiving high-dose statin therapy.

In conclusion, the ALTAIR study from Japan (Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque Randomized Trial) which also carried out the assessment of coronary ASP using angioscopy and intravascular ultrasound imaging (n=37), has shown the increased stabilization of ASP for both high-dose rosuvastatin (20 mg/day) and low-dose rosuvastatin (2.5 mg/day) administered for 48 weeks [26]. However, high-dose rosuvastatin appeared to be more effective in the initiation of ASP volume regression.

Slowing the changes in the intima-media complex

The ability of rosuvastatin 40 mg/day to slow progression of intima-media thickness (IMT) in patients with elevated LDL-C level and asymptomatic carotid atherosclerosis who are in the low cardiovascular risk group was demonstrated in a 24-month randomized, double-blind, placebo-controlled METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) study [27]. The study cohort comprised 984 patients including 702 patients in rosuvastatin group and 282 patients in placebo group with maximum IMT ranging between 1.2 mm and 3.5 mm. After a 2-year follow-up period the IMT progression was observed in placebo group whereas a trend toward the IMT regression was found in rosuvastatin group.

Slower carotid IMT progression was also found after 2 years of rosuvastatin therapy in children with heterozygous form of FH (n=197) aged 6 years or older as shown in the CHARON (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label) study [28]. It should be noted that currently there is no compelling reason to use the IMT parameter in clinical practice for evaluation of CV risk in FH or treatment efficacy although this parameter might come in handy from a scientific standpoint [13].

TREATMENT SAFETY

Pharmacological particulars of rosuvastatin

Rosuvastatin is a hydrophilic statin with high hepatoselectivity, low systemic bioavailability (very limited penetration of rosuvastatin into extrahepatic tissues and, hence, lower risk of myotoxicity) and minimal involvement of P450 cytochrome (CYP) in the metabolism of rosuvastatin (mostly mediated by 2C9 enzyme) that determines good tolerability of rosuvastatin [29]. There is no evidence of clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions between rosuvastatin and other drugs known to inhibit CYP enzymes [30]. Administration of rosuvastatin does not limit consumption of grapefruit juice, nor is there an increased risk of rhabdomyolysis as rosuvastatin is a non-CYP3A4-metabolized statin [31].

Rosuvastatin is excreted largely unchanged [32]. Hepatic elimination of rosuvastatin from the serum involves transporter proteins (hepatobiliary transporters) which secure its hepatic uptake and biliary clearance. The examples of transporter proteins responsible for transport of rosuvastatin, and medications affecting

Table 2. Dynamics of ASP volume as a function of the achieved LDL-C level as found in the ASTEROID study

LDL-C	Patient number	Change in ASP volume (% median)	p
< 1,8 mmol / l	254	-0,9	<0,001
1,8-2,6 mmol / l	78	-0,3	0,09
$\geq 2,6$ mmol / l	17	-0,2	NS

Note: ASP – atherosclerotic plaque;

LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol;

NS – non-significant.

the transporters are presented in Table 3. The elimination half-life of rosuvastatin is approximately 20 hours. About 10% of the drug is excreted by the kidneys. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rosuvastatin does not depend on the time of day the drug is administered [33].

Altogether, it has been found that the range of tolerance and safety of rosuvastatin therapy is comparable to that of other statins [10]. Analysis of data has shown that the frequency of complications does not significantly increase when a more aggressive approach to lipid-lowering statin therapy is used [35]. Rosuvastatin dosing adjustments toward reduction in drug dose may be preferable for Asian people or patients with stage 4 chronic kidney disease (CKD) (severe kidney failure) and patients receiving protease inhibitors or cyclosporine [10]. For statin-intolerant subjects with high risk for CV disease the possibility of an intermittent dosing regimen must be considered. Significant reduction of LDL-C levels due to rosuvastatin administration every other day or twice weekly has been reported [36].

Rosuvastatin drug-drug interactions

Caution should be exercised when rosuvastatin is co-administered with cyclosporine, gemfibrozil and protease inhibitors (used in the treatment of HIV infection) because of the risk of toxicity due to potential pharmacokinetic interactions

[37]. The above mentioned drugs are inhibitors of transporter proteins which mediate the hepatic uptake of rosuvastatin (Table 3). Co-administration of rosuvastatin 20 mg/day with combined protease inhibitor lopinavir/ritonavir 400/100 mg/day in healthy volunteers resulted in a 5-fold increase in maximum rosuvastatin plasma concentration [38]. Therefore, rosuvastatin is not recommended for HIV patients receiving treatment with protease inhibitors.

Co-administration of rosuvastatin with cyclosporine leads to a 11-fold increase in rosuvastatin plasma concentration without any effect on cyclosporine plasma concentration [39]. Use of cyclosporine is a contraindication for prescribing rosuvastatin at a dose of 10 mg/day and higher. Co-administration of rosuvastatin with gemfibrozil leads to a 2-fold increase in peak rosuvastatin plasma concentration [40]. It was shown that the combination lipid-lowering therapy with statins and fibrates or statins and nicotinic acid increases the risk of myopathy perhaps because each drug may cause myopathy on its own. Although there is no evidence in favor of possible pharmacokinetically significant interaction between rosuvastatin and fenofibrate, the possibility of their pharmacodynamic interaction cannot be ruled out. As a precautionary measure, concomitant administration of fibrates with rosuvastatin at a dose of 40 mg/day is contraindicated. When

taken concurrently with gemfibrozil, fibrates or nicotinic acid, the recommended initial dose of rosuvastatin is 5 mg/day.

Rosuvastatin can enhance the anticoagulant effect of warfarin although the mechanism of such drug interaction is so far obscure. Currently, a careful monitoring of international normalized ratio is recommended when rosuvastatin is co-administered with warfarin [41].

Co-administration of rosuvastatin with erythromycin results in a 20% decrease in AUC (area under the plasma concentration-time curve) of rosuvastatin and reduction by 30% of peak rosuvastatin plasma concentration [42]. Such effect is due to enhanced intestinal motor response to erythromycin.

It has been established that co-administration of rosuvastatin with oral contraceptives results in increased AUC of ethinylestradiol and AUC of norgestrel by 26% and 34%, respectively [43]. This must be taken into account during selection of oral contraceptive dose.

Rifampicin (antibiotic which is highly active against *Mycobacterium tuberculosis*) can affect the function of CYP enzymes and transporter proteins. Some data imply the possibility of interaction between statins and rifampicin. Experimental data have shown that rifampicin significantly inhibits hepatobiliary transport of rosuvastatin whereas imatinib has no effect on rosuvastatin plasma elimination [44]. Co-administration of rosuvastatin with rifampicin had no significant effect on pharmacokinetics of rosuvastatin in a small group (n=18) of healthy men [45]. Considering the data on rifampicin ability to suppress the activity of transporter proteins OATP1B3 and OATP1B1 involved in transport of rosuvastatin, a combination of these drugs can be fraught with the risk of drug interaction and occurrence of side effects (Table 3).

Combination of rosuvastatin with fenofibrate, ezetimibe, omega-3 fatty acids, azole-based antifungal compounds or clopidogrel seems to be safe considering the known pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs, which attests against the likelihood of their interaction [37]. A clinically significant interaction between rosuvastatin and digoxin can be hardly anticipated. Therefore, rosuvastatin can be considered as a relatively safe and well tolerated drug which side effects are commonly associated with statin therapy.

TOLERANCE IN SPECIAL POPULATIONS

Chronic kidney disease

Rosuvastatin therapy in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) was studied in the AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) trial, the first large international trial aimed at evaluating the efficacy of statin therapy on CV morbidity and mortality in a given category of patients. Administration of rosuvastatin 10 mg/day for patients with stage 5 CKD (n=2776) undergoing hemodialysis therapy for at least three months before the AURORA study entry, did not show any benefits in terms of the lower risk for CV complications as compared to placebo [46]. Results of other clinical studies leave the expediency of statin therapy for patients with stage 5 CKD in abeyance. Statin therapy is considered reasonable if patients with CV disease and CKD have already been taking it at the time when hemodialysis therapy was commenced [47]. Although patients with stage 3-5 CKD are at high or very high CV risk, according to clinical guidelines statins are mainly indicated for subjects who are not in need for hemodialysis therapy. Creatinine clearance <30 mL/min is a contraindication for administration of rosuvastatin.

Table 3. Rosuvastatin transporter proteins and their affecting medicinal products [34]

Proteins-carriers	Substrate	Inhibitors
BCRP	rosuvastatin	ciclosporin, elthrombopag, gefitinib
OATP1B1		ciclosporin, elthrombopag, gemfibrozil, rifampicin, HIV protease inhibitors (atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)
OATP1B3		ciclosporin, rifampicin, HIV protease inhibitors (atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir)
OAT3		diclofenac, probenecid, cimetidine

Chronic heart failure

Good tolerance of rosuvastatin has been shown in such a difficult category of patients with New York Heart Association (NYHA) class III-IV heart failure as demonstrated by the CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) trial [48]. This study included more than 5 000 patients (average age - 73 years) with severe ischemic heart disease who have been randomly assigned to rosuvastatin 10 mg/day group (n=2514) or placebo group. The study duration was just under 3 years. No significant differences in mortality rate between the active therapy group and placebo group have been found although the number of hospitalizations due to CV diseases was significantly reduced. According to its authors, the study main positive outcome was good tolerance and safety of a long-term administration of rosuvastatin 10 mg/day in the population of patients with NYHA class III-IV heart failure. Similar results were obtained in the GISSI-HF study where administration of rosuvastatin 10 mg/day in subjects with NYHA class II-IV heart failure (n=2285), regardless of the etiology, did not affect disease outcome and was characterized by good treatment tolerance [49]. For that reason, according to clinical guidelines, the occurrence of heart failure in subjects already receiving statins bespeaks no need for their withdrawal. It should only be borne in mind that statin therapy on its own is not recommended for patients with heart failure (although it does no harm) unless there are no other indications for its prescription.

Conclusion

A pronounced lipid-lowering effect of rosuvastatin and its good tolerability made it one of the most frequently prescribed drugs which are used in clinical practice to diminish the risk of cardiovascular complications. High efficacy of rosuvastatin was demonstrated in large international and multinational randomized clinical trials using the original drug Crestor (AstraZeneca, United Kingdom). Its high hepatoselectivity and the absence of any significant interaction with cytochrome P450 system mitigate the likelihood of side effects and drug interactions. This provides the possibility of effective and safe rosuvastatin use across a broad spectrum of patients.

REFERENCES

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
2. *Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Moscow: 2017;44p. [in Russian].*
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Mertz C.N., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110(2):227-239.
4. Mills E.J., Rachlis B., Wu P., et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-1781.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):689-698.
7. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):177-193.
8. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K., Nicholls S.J. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51(6):1546-1553. DOI: 10.1194/jlr.P002816.
9. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-160.
10. Toth P.P., Dayspring T.D. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):969-986.
11. 2016;4(25):21-29. / Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. *Atherosclerosis and dyslipidaemias.* 2016;4(25):21-29. [in Russian].
12. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171:309-325.
13. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
14. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;114:233-235.
15. Ridker P.M.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation.* 2003;108(19):2292-2297.
16. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207.
17. Buckley D.I., Fu R., Freeman M., et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):483-495.
18. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al., Pignone MP. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316(19):1997-2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450.
19. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-2031.
20. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol

- levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:488-496.W174.
21. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-1565.
22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008;155(3):584.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.
23. Puri R., Libby P., Nissen S.E., et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(4):380-388. DOI: 10.1093/ehjci/jet251.
24. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):21-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
25. Kini A.S., Vengrenyuk Y., Shameer K., et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux, and Transcriptomes After Intensive Statin Treatment: The YELLOW II Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):628-640. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.029.
26. Takayama T., Komatsu S., Ueda Y., et al.; ALTAIR study group. Comparison of the Effect of Rosuvastatin 2.5 mg vs 20 mg on Coronary Plaque Determined by Angioscopy and Intravascular Ultrasound in Japanese With Stable Angina Pectoris (from the Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque [ALTAIR] Randomized Trial). *Am J Cardiol.* 2016;117(8):1206-1212. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.013.
27. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., et al.; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344-1353.
28. Braamskamp M.J.A.M., Langslet G., McCrindle B.W., et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation.* 2017;136(4):359-366. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158.
29. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis.* 2003;Suppl4:9-14.
30. Neuvonen P.J. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(3):323-332.
31. Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(5):281-297.
32. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19:117-126.
33. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(5):472-477.
34. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#substrates>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.
35. Benes L.B., Bassi N.S., Davidson M.H. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(2):145-152.
36. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother.* 2013;47:398-404.
37. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):11-28.
38. Kiser J.J., Gerber J.G., Predhomme J.A., et al. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(5):570-578.
39. Simonson S.G., Raza A., Martin P.D., et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(2):167-177.
40. Bergman E., Matsson E.M., Hedeland M., et al. Effect of a single gemfibrozil dose on the pharmacokinetics of rosuvastatin in bile and plasma in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(9):1039-1049.
41. Simonson S.G., Martin P.D., Mitchell P.D., et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(8):927-934.
42. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(1):51-56.
43. Simonson S.G., Martin P.D., Warwick M.J., et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(3):279-286.
44. Bergman E., Hedeland M., Bondesson U., Lennern s H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. *Xenobiotica.* 2010;40(8):558-568.
45. Zhang W., Deng S., Chen X.P., et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther.* 2008;30(7):1283-1289.
46. Fellstr m B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407.
47. Tonelli M., Wanner C.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160:182.
48. Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008;4(2):225-229.
49. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4

Approved for publication: April 23, 2013



Деветьярова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В., Собин С.В., Сумин А.В., Пашенко Е.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА (БОЗЕНТАН) НА СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ (РИОЦИГУАТ)

Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является жизнеугрожающим заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), повышенными значениями среднего давления в легочных артериях (ср.ДЛА), снижением минутного объема сердца (МОС), а также иными гемодинамическими, функциональными и биохимическими нарушениями. Существующий алгоритм терапии ЛАГ, изложенный в Европейских и Российских рекомендациях, подразумевает, главным образом, стратегию последовательной комбинированной терапии в случае неадекватного ответа на начальную монотерапию. При этом переход с одного ЛАГ-специфического препарата на другой изучен в меньшей степени. На сегодняшний день подобный подход уже тестировался, например, при переходе с одного антагониста рецепторов эндотелина (ЭРА) на другой или с ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (срГЦ). Практически отсутствуют данные о смене монотерапии, когда препараты воздействуют на разные молекулярные пути регуляции сосудистого тонуса, в частности, в сосудах малого круга кровообращения.

В настоящей статье описан клинический случай пациентки с легочной артериальной гипертензией ФК III (ВОЗ), переведенной с терапии антагониста рецепторов эндотелина-1 (бозентана) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Женщина 37 лет с верифицированным по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) диагнозом идиопатическая ЛАГ (иЛАГ) получала ЛАГ-специфическую монотерапию бозентаном. В связи с ухудшением состояния на фоне увеличения дозы бозентана по решению консилиума врачей было принято решение о переводе пациентки на другой класс ЛАГ-специфической терапии (срГЦ риюцигуат) с дальнейшим контролем и оценкой состояния пациентки. При этом было показано улучшение общего состояния пациентки, улучшение показателей гемодинамики, увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с предыдущей терапией.

Данный клинический случай демонстрирует безопасный и успешный переход с бозентана на риюцигуат у пациентки с идиопатической ЛАГ. Подобную тактику смены терапии необходимо изучать в дальнейших клинических исследованиях.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, риюцигуат, бозентан, терапия

Сведения об авторах:

Дюжиков Александр Акимович	Д.м.н., профессор, директор кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-66, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Дюжикова Анастасия Владимировна	К.м.н., врач ультразвуковой диагностики ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 224-35-29, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Собин Сергей Викторович	К.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Сумин Александр Владимирович	Сердечно-сосудистый хирург кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170
Пашенко Екатерина Владимировна	Заведующая приемным отделением ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 224-82-56, 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170, e-mail: rokb@aanet.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Деветьярова Елена Алмазовна	Врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ», тел. 8 (863) 297-02-69, e-mail: helendiamond@yandex.ru 344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170

✉ helendiamond@yandex.ru

Для цитирования: Деветьярова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В., Собин С.В., Сумин А.В., Пашченко Е.В. Клинический случай перевода пациента с легочной артериальной гипертензией с антагониста рецепторов эндотелина (бозентан) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:42-46 / Devetyarova E.A., Dyuzhikov A.A., Dyuzhikova A.A., Sobin S.V., Sumin A.V., Pashchenko E.V. Clinical case of replacement of endothelin receptor antagonist (bosentan) by soluble guanylate cyclase stimulator (Riociguat) in the patient with pulmonary arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:42-46 [in Russian]

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1,2].

Легочная артериальная гипертензия – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения среднего ДЛА (ср.ДЛА), таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и т.д., в том числе редких болезней [1,2,3].

В зависимости от этиологии ЛАГ может быть идиопатической, наследуемой. Также выделяют формы ЛАГ, ассоциированной с другими болезнями, такими как системные заболевания соединительной ткани, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, врожденные пороки сердца, шистосомоз. ЛАГ также может быть вызвана воздействием лекарств или токсинов, а именно аноректическими препаратами и другими причинами [1,3,11].

Патофизиология ЛАГ является многофакторной и включает увеличение экспрессии вазоконстрикторов эндотелина-1 и тромбоксана наряду с дефицитом простациклина и оксида азота (NO). Совместно с нарушением баланса вазоконстриктивных и вазодилатационных факторов при ЛАГ наблюдается сердечно-сосудистое ремоделирование как адаптивный механизм. Возникшее ремоделирование легочных сосудов включает утолщение сосудистой стенки, повышение ее резистивности и возникновения сужения артериальных просветов, что приводит к клинически значимому нарушению сердечно-легочной гемодинамики. По мере прогрессирования болезни компенсаторное напряжение на правом желудочке (ПЖ) ослабляет сердечную мышцу, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности [1,12].

ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний [1]. По эпидемиологическим данным в общей популяции распространенность и заболеваемость ЛАГ составляет 15-60 случаев на миллион населения и 2,4-10 пациентов на миллион в год, соответственно [3].

Гемодинамически ЛАГ определяется наличием ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда по данным катетеризации правых отделов сердца при отсутствии других причин прекапиллярной формы ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний [3,4].

Пациентам обычно присущи одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, сердцебиение, синкопальные состояния, боль в грудной клетке, кровохарканье, отеки нижних конечностей и другие сим-

птомы. Медиана продолжительности жизни при первичной ЛГ без ЛАГ-специфического лечения составляет 2,8 года [1,3,5].

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии (ESC/ERS 2015), основной целью терапии ЛАГ является достижение пациентом статуса низкого риска смерти в течение 1 года ($< 5\%$), что подразумевает достижение пациентом следующих показателей: I, II ФК по ВОЗ; дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой (6-MTX) > 440 м, пиковое потребление кислорода > 15 мл/мин/кг; VE/VC02 slope < 36 ; BNP < 50 нг/л; NT-proBNP < 300 нг/л; площадь правого предсердия < 18 см²; давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст.; сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м²; сатурация смешенной венозной крови $> 65\%$; отсутствие перикардального выпота, симптомов прогрессии заболевания, синкопов, а также клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности [3,13].

В настоящее время в России для лечения ЛГ широко используются четыре класса ЛАГ-специфических препаратов, работающих за счет воздействия на различные мишени регуляции сосудистого тонуса при ЛГ: два стимулятора (простаноиды и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [срГЦ]) и два ингибитора (антагонисты рецепторов эндотелина [ЭРА] и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа [иФДЭ-5]). Начальный выбор терапии во многом определяет ФК пациента по ВОЗ. Каждый из этих классов препаратов имеет определенную молекулярную мишень воздействия, определенные преимущества и недостатки. Особый интерес представляет собой препарат риюцигуат, учитывая особенности молекулярного механизма действия [1,3,13].

Риюцигуат – первый представитель нового класса препаратов, называемый стимуляторами растворимой гуанилатциклазы. Известно, что легочная гипертензия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением синтеза NO-молекулы, которая является триггером процесса вазодилатации в молекулярном пути NO-рГЦ-цГМФ. Риюцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенситизирует рГЦ к эндогенному оксиду азота (NO) путем стабилизации NO-рГЦ связи, а также риюцигуат напрямую стимулирует рГЦ через другой механизм связывания, независимо от NO. Риюцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и приводит к увеличению синтеза цГМФ. Прямая стимуляция рГЦ вместе с сенситизацией рГЦ к эндогенному NO является новым механизмом действия, который направлен на восстановление метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ [8,9,14].

В клинических испытаниях риюцигуата у пациентов с ЛАГ было продемонстрировано значительное статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам, а также улучшение ряда вторичных конечных точек, включая легочную гемодинамику, ФК по ВОЗ и время до развития клинического ухудшения [10].

Описание клинического случая

Пациентка М., 37 лет. Согласно анамнестическим сведениям с 2001 года длительное время наблюдалась и лечилась по поводу опухоли матки гормональными препаратами у гинеколога по месту жительства (м/ж) после аборта. До этого момента пациентка к врачам не обращалась. С 2014 года стала отмечать появление одышки при нагрузке, в связи с чем обратилась к терапевту по м/ж. В 2015 году пациентка была направлена на консультацию к кардиологу в ГБУ РО «РОКБ» с нарастанием одышки. При обследовании в РОКБ дистанция в 6-МТХ составила 313 м; на эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки легочной гипертензии: повышение давления в ПЖ до 90 мм рт. ст., индекс TAPSE 2,4 см, ЛА 37 мм, расчетное ср.ДЛА 33 мм рт. ст., недостаточность ЛА I-II степени, ТК III степени, ПЖ 50 мм, КДО 53 мл, ФВ 50%. Пациентка была направлена для установления диагноза ЛАГ в Федеральный центр ССХ им. А.Н. Бакулева г. Москва, где пациентке выполнено дообследование, в том числе катетеризация правых отделов сердца. По данным КПОС систолическое ДЛА 90 мм рт. ст, диастолическое ДЛА 30 мм рт. ст., ср.ДЛА 50 мм рт. ст.

Пациентке был поставлен диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, недостаточность кровообращения 2А, ФК II. Пациентке рекомендовано начать ЛАГ-специфическую терапию препаратом бозентан 62,5 мг 2 раза в сутки, а также поддерживающую терапию амлодипином 2,5 мг в сутки (системное давление 136/80 мм рт. ст.), варфарином под контролем МНО крови, диуретом. Данная терапия начата с октября 2015 года.

В июне 2016 года за время очередного периодического наблюдения пациентке повторно выполнено ЭхоКГ в ГБУ РО «РОКБ». Расчетное давление в правом желудочке на фоне проводимой терапии увеличилось до 112 мм рт. ст., и пациентка была повторно направлена в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для определения дальнейшей тактики ведения.

В декабре 2016 года пациентка была обследована в условиях поликлиники НЦССХ им. А.Н. Бакулева: отмечалось снижение дистанции в 6-МТХ до 308 м; на ЭхоКГ – высокое систолическое ДЛА 114-118 мм рт. ст.; SvO₂ 93-94%. В связи с прогрессированием ЛГ было рекомендовано увеличить дозу бозентана до 125 мг 2 раза в сутки.

С января 2017 года консилиумом врачей по месту жительства было принято решение увеличить дозу препарата бозентана до рекомендуемой в Федеральном центре дозы.

В мае 2017 года при очередном периодическом обследовании дистанция в 6-МТХ 310 м; SvO₂ 94%; на ЭхоКГ были зафиксированы сохраняющиеся высокие цифры систолического ДЛА 112-114 мм рт. ст., ср.ДЛА 58 мм рт. ст., TAPSE 2,2 см, появление перикардального выпота до 10 мм жидкости, что свидетельствовало о дальнейшем прогрессировании заболевания. Терапия была откорректирована в виде увеличения дозы мочегонных препаратов, замены амлодипина на дилтиазем с сохранением ЛАГ-специфической терапии в прежнем объеме: бозентан по 125 мг 2 раза в сутки.

Через месяц в июне 2017 года пациентка повторно осмотрена в условиях поликлиники ГБУ РО «РОКБ». Клинически отмечала ухудшение общего самочувствия в виде нарастания резкой слабости, одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. При обследовании: дистанция в 6-МТХ 290 м, SvO₂ 93%, по данным ЭхоКГ систолическое ДЛА 120-125 мм рт. ст, среднее расчетное ДЛА 58 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см, сохраняется жидкость в перикарде до 5 мм. Кроме того, было отмечено повышение активности «печеночных» трансаминаз АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

В связи с отсутствием ожидаемого эффекта от увеличения дозы бозентана в течение 6 месяцев, наличием нежелательных явлений, признаками ухудшения состояния пациентки, невозможностью добавления другого ЛАГ-специфического препарата к уже получаемому по экономическим соображениям консилиумом врачей было принято решение о «перевode» пациентки с препарата бозентан на препарат риоцигуат с титрацией дозы последнего и оценкой состояния пациентки через 3 месяца. Из-за необходимости льготного получения данного препарата и оформления необходимых документов в течение недели для сохранения непрерывности лечения дозу бозентана пациентке пришлось уменьшить до 62,5 мг 2 раза в сутки. В течение этого периода существенного изменения своего состояния пациентка не отмечала. Через 7 дней был начат прием препарата риоцигуат с начальной дозы 1 мг 3 раза в сутки с последующим титрованием дозы по схеме, как указано в инструкции.

Период титрации дозы занимал несколько более продолжительное время в связи с появлением у пациентки гипотонии, и через 2 недели от начала приема риоцигуата было

Таблица 1. Показатели состояния пациента в зависимости от проводимой терапии и периода наблюдения

Периоды наблюдения, год		2015 ^a	2016 ^b	Май 2017 ^c	Июнь 2017 ^c	Сентябрь 2017 ^d	Декабрь 2017 ^e
Дистанция в 6-МТХ, м		313	308	310	290	350	390
Гемодинамические характеристики	SvO ₂ , %	-	93-94	94	93	96	98
	сис. ДЛА, мм.рт.ст.	-	114-118	112-114	120-125	119-123	118-120
	ср. ДЛА, мм.рт.ст.	33	-	58	58	-	-
	TAPSE, см	2.4	-	2.2	2.3	2.3	2.3
	перекардальный выпот, мм	нет	нет	до 10	до 5	до 5	до 5

Примечание: 6-МТХ — тест с 6-минутной ходьбой; ЭхоКГ — эхокардиография; сист.ДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ср.ДЛА — среднее давление в легочной артерии; TAPSE — амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови.

^a без ЛАГ-специфической терапии; ^b бозентан 62,5 мг 2 р/сут.; ^c бозентан 125 мг 2 р/сут.;

^d риоцигуат; ^e риоцигуат.

принято решение об отмене блокатора кальциевых каналов (дилтиазем).

После начала терапии риоцигуатом пациентка стала отмечать постепенное улучшение состояния в виде некоторого уменьшения одышки при нагрузке, уменьшения акроцианоза, увеличения переносимости физической активности в течение дня. Объективно: дистанция в 6-MTX 350 м; SvO₂ 96%; по данным ЭхоКГ систолическое ДЛА 119-123 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см; жидкость в перикарде сохраняется.

В декабре 2017 года при очередном визите пациентки было выявлено: дистанция в 6-MTX 390 м, SvO₂ 98%, на ЭхоКГ систолическое ДЛА 118-120 мм рт. ст, TAPSE 2,3 см; жидкость в перикарде сохраняется до 5 мм. Максимальная переносимая дозировка, которую удалось достичь во время титрации – 2 мг 3 раза в сутки (табл. 1). Субъективно пациентка сообщала об улучшении общего состояния на риоцигуате, особенно в виде увеличения переносимости физической нагрузки. Она стала выходить из дома, ходить самостоятельно в магазин за небольшими покупками, выполнять небольшую домашнюю работу.

По результатам полученных данных консилиумом врачей было принято решение о сохранении у пациентки терапии риоцигуатом и динамическом наблюдении каждые 3 месяца.

Наряду с улучшением состояния пациентки на фоне лечения риоцигуатом был отмечен благоприятный профиль безопасности при смене терапии с бозентана на риоцигуат.

Обсуждение

Выделяют два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 [1].

Последние российские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2016 года и обновленные рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 года включили риоцигуат как возможный вариант для начальной монотерапии и в качестве препарата для последовательной комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина (в частности) у пациентов ЛАГ с ФК II-III по ВОЗ с классом рекомендаций и уровнем доказательности IB [1,3].

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы (PATENT-1) отмечалось значительное и стойкое повышение толерантности к физической нагрузке на фоне лечения риоцигуатом в виде монотерапии и, что важно, в комбинациях с ЭРА или аналогами простациклина. Результаты показали изменение дистанции 6-MXT к 12 неделе в группе риоцигуата на 36 м по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); существенное снижение ЛСС $p < 0,001$, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного $-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$; 95% ДИ от -281 до -170 ; $p < 0,001$; существенное снижение NT-proBNP, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного -432 нг/л , 95% ДИ от -782 до -82 ($p < 0,001$) в группе риоцигуата по сравнению с плацебо; существенное улучшение как минимум на один ФК в группе риоцигуата у 21 % пациентов, в группе плацебо — 14 % ($p = 0,003$); увеличение времени до развития клинического ухудшения отмечалась в группе риоцигуата ($p = 0,005$). Также наблюдались некоторые другие улучшения. В долгосрочном исследовании

PATENT-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции 6-MXT и ФК. Выживаемость пациентов составила 97% (95% ДИ 95-98) к концу 1 года исследования и 93% (90-95) к концу 2 года исследования [10,14,16-18].

На момент смены терапии с бозентана на риоцигуат, описанной в данном клиническом случае, не было обнаружено протоколов/алгоритмов, регламентирующих перевод пациента с ЭРА на стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Перевод, выполненный с предварительным уменьшением базовой дозы бозентана со 125 мг до 62,5 мг 2 раза в сутки на риоцигуат, оказался безопасным, успешным и имеет потенциально положительный эффект для улучшения качества и продолжительности жизни пациентки.

Выводы

ЛАГ представляет собой жизнеугрожающее состояние, которое при отсутствии лечения может привести к смерти в течение 2-3 лет – ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем при многих видах злокачественных онкологических заболеваний. [15,19-20]. Это заболевание требует высокой осведомленности и профессионализма врачей, регулярного обследования и мониторинга пациентов для того, чтобы как можно раньше выявлять прогрессирование заболевания и нежелательные явления на фоне применения назначенных препаратов для своевременной коррекции терапии. Лечение данной категории пациентов осложняется множественными проблемами лекарственного обеспечения.

У данной пациентки из-за тяжелого течения заболевания, невозможности обеспечения комбинированной терапией было принято решение о коррекции путем замены одной монотерапии бозентаном на другую монотерапию препаратом риоцигуат. Данное практическое решение требует дальнейшего наблюдения за пациенткой, мониторинга основных показателей в условиях медицинской организации. Перевод пациентов с одного класса ЛАГ-специфических препаратов на другой является, в некоторых случаях, привлекательной терапевтической опцией. Однако данный подход необходимо изучить в формате масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях для того, чтобы можно было делать выводы об эффективности и безопасности подобной смены препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2016. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ссылка: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/136> / Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2016. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Link: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/136> [in Russian].
2. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Волков А. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9:4-23. / Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2014; 9: 4-23 [in Russian].
3. 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.
4. MM Hoeper, HJ Bogaard, R. Condliffe et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiology*. 2013; Vol. 62, Suppl D: D42–50.
 5. D'Alonzo GE et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
 6. Galie N, Hoeper MM, 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.
 7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250–2294
 8. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016;71:73–83.
 9. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:755–68.
 10. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369:330–40. (DOI: 10.1056/NEJMoa1209655) + Protocol + Supplementary appendix.
 11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):34D–41D.
 12. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):4D–12D.
 13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015. / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. M.: Practice, 2015 [in Russian].
 14. Адемпас. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-002639-051017. Источник: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t/Adempas. Instructions for the medical use of the medicinal product. LP-002639-051017. Source: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t [in Russian].
 15. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784–796.
 16. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PATENT-1). *Chest*. 2013, Atlanta GA, USA, 26–31 October 2013.
 17. Rubin L, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): a phase III longterm extension study (PATENT-2). *Am J Resp Crit Care Med*. 2013;187:A3531.
 18. Hossein-Ardeschir Ghofrani 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; 4:361–371.
 19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343–349.
 20. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010;35:1079–1087.

Принята к публикации: 27.04.2018 г.



Devetyarova E.A., Dyuzhikov A.A., Dyuzhikova A.A., Sobin S.V., Sumin A.V., Pashchenko E.V.

CLINICAL CASE OF REPLACEMENT OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST (BOSENTAN) BY SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATOR (RIOCIGUAT) IN THE PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Rostov region state budgetary institution Rostov region clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening disease characterized by progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR), higher pulmonary arteries mean pressure (mPAP), decrease in cardiac minute output (CMO) and other hemodynamic, functional and biochemical disorders. Existing PAH therapeutic algorithm, described in the European and Russian clinical guidelines, mainly suggest strategy of sequential combination therapy in the case of inadequate response to initial monotherapy. At this, switching from one PAH-specific drug to another is studied to a lesser extent. At the present similar approach (switching) has already been tested, for example, in switching from one endothelin receptor antagonist (ERA) to another, or from phosphodiesterase type 5 inhibitor (iPDE-5) to soluble guanylate cyclase stimulator (sGC). There are virtually no data about change of monotherapy when drugs target different molecular pathways of vascular tone regulation, in particular, in the pulmonary circulation vessels.

This article describes clinical case of female patient with FC III pulmonary arterial hypertension (WHO) switched from therapy by endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) to soluble guanylate cyclase stimulator (riociguat). Female, 37 years old, with verified by the right heart catheterization (RHC) diagnosis of idiopathic PAH (iPAH) received PAH-specific monotherapy of bosentan. Due to condition deterioration on the background of bosentan dose increase, medical conference decided to switch this patient to another class of PAH-specific therapy (sGC stimulator riociguat) with consequent follow-up. As a result of such approach positive changes in patient's condition, improvement of hemodynamic parameters, increased tolerance of physical exercise was demonstrated in comparison with previous therapy.

This clinical case demonstrates safe and successful transfer from bosentan to riociguat in the patient with idiopathic PAH. Similar tactic for the change of therapy should be studied in further clinical trials.

Keywords: *pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, riociguat, bosentan, therapy*

Information about authors

Dyuzhikov A.A.	MD, professor, director of the cardiosurgical center of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 297-02-66, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170
Dyuzhikova A.V.	PhD, doctor of ultrasound diagnostics of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 224-35-29, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170
Sobin S.V.	PhD, Head of the Cardiology Department №2 of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 297-02-69, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170
Sumin A.V.	Cardiovascular surgeon, Cardiology Department No. 2 of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 297-02-69, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170
Pashchenko E.V.	Head of the hospital admission department of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 224-82-56, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170, e-mail: rokb@aanet.ru
The author responsible for communication with the editorial staff: Devetyarova E.A.	Cardiologist, Cardiology Department No. 2 of the Rostov Regional Clinical Hospital, tel. 8 (863) 297-02-69, 344015, Rostov-on-Don, Western residential area, Blagodatnaya street, 170; e-mail: helendiamond@yandex.ru

✉ helendiamond@yandex.ru

For citation: Devetyarova E.A., Dyuzhikov A.A., Dyuzhikova A.A., Sobin S.V., Sumin A.V., Pashchenko E.V./ Clinical case of replacement of endothelin receptor antagonist (bosentan) by soluble guanylate cyclase stimulator (Riociguat) in the patient with pulmonary arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:48-51.

Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary artery pressure (PAP) leading to development of right-ventricular heart failure and patient's untimely death [1,2].

Pulmonary arterial hypertension is a clinical condition characterized by presence of precapillary PH in absence of other reasons for higher pulmonary arteries mean pressure (mPAP) such as lung diseases, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, etc. including rare diseases [1,2,3].

Depending on its etiology PAH can be idiopathic or hereditary. Also, there are some PAH forms associated with other diseases such as systemic diseases of connective tissue, portal hypertension, HIV infection, congenital heart defects, schistosomiasis. PAH can be also caused by the drugs or toxins exposure, namely by anorectic drugs and other reasons [1,3,11].

PAH pathophysiology is of multi-factor nature and includes higher expression of endothelin-1 vasoconstrictors and thromboxane together with prostacyclin and nitric oxide (NO) deficiency. Along with disbalance of vasoconstrictive and vasodilating factors in PAH, cardiovascular remodeling as adaptive mechanism is also observed. Developed remodeling of pulmonary vessels includes thickening of vessel walls, increase in its resistance and narrowing of arterial lumens which leads to clinically significant disorder of cardiovascular hemodynamics. With progressing of the disease, compensatory tension on the right ventricle (RV) weakens the heart muscle which in the end leads to heart failure [1,12].

PAH is classified among orphan diseases [1]. According to the epidemiological data in general population, PAH prevalence and incidence is 15-60 cases in million and 2.4-10 patients in million annually, accordingly [3].

Hemodynamic PAH is distinguished by presence of mPAP $\geq$ 25 mmHg, pulmonary artery wedge pressure (PAWP) $\leq$ 15 mmHg, PVR $>$ 3 Wood units by the data of right heart catheterization in absence of other reasons of PH precapillary form, such as PH due to lung diseases, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) other rare diseases [3,4].

Patients usually suffer from dyspnea, lower tolerance of physical exercises, increased fatigue, palpitation, syncopal conditions, chest pain, hemoptysis, lower extremities swelling and other symptoms. Median survival for primary PH without PAH-specific treatment is 2.8 years [1,3,5].

According to the latest European guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (ESC/ERS 2015), main objective of PAH therapy is a patient achieving low mortality risk for 1 year ($<$ 5%) which assumes patient achieving following parameters: I, II WHO FC; distance in 6 minute walk test (6-MWT) $>$ 440 m, peak oxygen consumption $>$ 15 ml/min/kg; VE/VO₂ slope $<$ 36; BNP $<$ 50 ng/l; NT-proBNP $<$ 300 ng/l; right atrium area $<$ 18 cm²; right atrium pressure $<$ 8 mmHg; cardiac index $\geq$ 2.5 l/min/m²; saturation of mixed venous blood $>$ 65%; absence of pericardial effusion, absence of symptoms of disease progression, syncope and clinical signs of the right ventricular heart failure [3,13].

At the present four classes of PAH-specific drugs working due to effect on different targets of vascular tone regulation are widely used in Russia for PH treatment: two stimulators (prostanoids and soluble guanylate cyclase stimulators [sGC]) and two inhibitors (endothelin receptor antagonists [ERA] and phosphodiesterase type 5 inhibitor [iPDE-5]). Initial therapy choice is largely defined

by WHO FC of the patient. Each of these drug classes has specific molecular target, benefits, and disadvantages. If we take into account special aspects of molecular mode of action, riociguat holds particular interest [1,3,13].

Riociguat is the first representation of the new drug class called soluble guanylate cyclase stimulators. It is known that pulmonary hypertension is associated with endothelial dysfunction and disorders in NO-molecule synthesis which triggers vasodilation process in molecular pathway NO-sGC-cGMP. Riociguat has dual mechanism of action. It sensitizes sGC to the endogenous nitric oxide (NO) by the means of NO-sGC link stabilization; also, riociguat directly stimulates sGC through another binding mechanism, independent of NO. Riociguat restores metabolic pathway NO-sGC-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and causes increase in the cGMP synthesis. Direct stimulation of sGC along with sensibilization of sGC to endogenous NO is a new mechanism of action directed to restore metabolic pathway NO-sGC-cGMP [8,9,14].

In the riociguat clinical trials in patients with PAH, prominent statistically significant improvement of tolerance of physical exercises and improvement of some secondary endpoints including pulmonary hemodynamic, WHO FC and time to clinical deterioration were demonstrated [10].

Clinical case report

Female patient M., 37 years old. According to anamnestic information from 2001, patient for a long time was followed-up and treated by hormonal drugs for tumor of uterus by gynecologist at the place of residence (PoR) after abortion. Before that, the patient didn't seek medical help. Starting from 2014 patient started to note dyspnea during exercise and visited therapist at the PoR. In 2015 patient was referred to consultation of cardiologist in GBU RO ROKB with dyspnea augmentation. During examination in ROKB distance in 6-MWT 313m; echocardiography (EchoCG) revealed signs of pulmonary hypertension: increase of pressure in RV up to 90 mmHg, TAPSE index 2.4 cm, PA 37mm, systolic mPAP 33mmHg, I-II level PA failure, TV failure level III, RV 50mm, EDV 53ml, EF 50%. Patient was referred to verify PAH diagnosis to the A.N. Bakulev Federal Center of Cardiovascular surgery in Moscow, where she underwent additional examination including right heart catheterization. According to RHC data, systolic PAP 90 mmHg, diastolic PAP 30 mmHg, mPAP 50 mmHg.

Patient was diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. 3 level tricuspid valve failure, 2A circulation failure, FC II. Patient was recommended to start PAH-specific therapy with bosentan 62.5mg twice daily and supporting therapy by amlodipine 2.5mg daily (systemic pressure 136/80 mmHg), warfarin under INR control, diuver. This therapy has been started in October 2015.

In June 2016 during scheduled monitoring, repeated EchoCG was made in GBU RO ROKB. Calculated pressure in the right ventricular on the background of continued therapy increased up to 112 mmHg, and patient was repeatedly referred to the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular surgery to determine further treatment tactic.

In December 2016 patient was examined in out-patient facility of A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular surgery: it was noted that distance in 6-MWT decreased down to 308 m; EchoCG – high systolic PAP 114-118 mmHg; SvO₂ 93-94%. Due to PH progressing it was recommended to increase bosentan dose up to 125mg twice daily.

Starting from January 2017 medical conference at the place of residence decided to increase bosentan dose up to the dose recommended by the Federal Center.

In May 2017 during scheduled periodical examination distance in 6-MWT 310 m; SvO₂ 94%; EchoCG showed maintained high systolic PAP 112-114 mmHg, mPAP 58 mmHg, TAPSE 2.2 cm, appearance of pericardial effusion up to 10mm of liquid which evidenced further progression of the disease. Therapy was corrected as increase of diuretics dose, replacement of amlodipine by diltiazem while sustaining PAH-specific therapy: bosentan 125 mg twice daily.

After a month in June 2017 the patient was repeatedly examined at the outpatient clinic GBU RO "ROKB". Deterioration of the overall health in the form of augmentation of acute fatigue, dyspnea and decreased tolerance to physical activity were clinically noticed. During the examination: distance in 6 MWT 290 m, SvO₂ 93%, according to EchoCG systolic PAP 120–125 mm Hg, mean evaluated PAP 58 mm Hg, TAPSE 2.3 cm, liquid remains in the pericardium up to 5 mm. In addition, there was an increase in activity of liver aminotransferases ALT/AST more than 3 times ULN.

Due to absence of the expected effect of bosentan dose increase for 6 months, adverse events, signs of deterioration of the patient's condition, impossibility to add another PAH-specific drug to the received drug for economic reasons a council of physicians made a decision to switch the patient from bosentan to riociguat with dose titration and evaluation of the patient's condition after 3 months. Due to the necessity to receive the drug product at a preferential price and to complete the required documents during a week the dose of bosentan had to be decreased to 62.5 mg 2 times a day to keep the treatment uninterrupted. During the period the patient did not notice significant changes in her condition. After 7 days administration of riociguat was started with initial dose of 1 mg three times a day, which was then titrated according to the scheme described in the drug label.

The dose titration took longer time due to occurrence of hypotension and after 2 weeks of riociguat administration, it was decided to discontinue the calcium channel blocker (diltiazem).

After riociguat therapy initiation the patient noticed gradual improvement of her health condition in the form of some decrease of dyspnea during physical activity, a decrease of acrocyanosis, an increased tolerance to physical activity during a day. Objectively: distance in 6 MWT 350 m, SvO₂ 96%, according to EchoCG systolic PAP 119-123 mm Hg, TAPSE 2.3 cm, liquid in the pericardium remains.

At the regular patient's visit in December 2017 the following was noticed: distance in 6 MWT 390 m, SvO₂ 98%, according to EchoCG systolic PAP 118-120 mm Hg, TAPSE 2.3 cm, liquid remains in the pericardium up to 5 mm. The maximum tolerable dose, which was achieved during titration – 2 mg 3 times a day (see Table 1). The patient subjectively informed about improvement of the overall health during riociguat administration, especially in the form of increased tolerability to physical activity. She began to go out of the house, go shopping to buy small things, do simple housework.

On the basis of the received data, the council of physicians decided to continue riociguat therapy and perform dynamic follow-up every 3 months.

After the switch from bosentan to riociguat both improvement of the patient's condition related to treatment with riociguat and favorable safety profile were noticed.

Discussion

Two types of drug therapy are distinguished in patients with PH: a conventional therapy (oral anticoagulants and disaggregants, diuretics, cardiac glycosides, oxygen therapy) and a specific therapy including calcium antagonists, prostanoids, endothelin receptor antagonists (ERA), phosphodiesterase type 5 inhibitors [1].

Recent Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of 2016 and updated ESC/ERS guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of 2015 include riociguat as a possible initial monotherapy and as a drug for a sequential combination therapy with endothelin receptor antagonists (in particular) in PAH patients with FC II-III according to WHO with class of recommendations and level of evidence IB [1,3].

In a randomized, double-blind, international multicenter, placebo-controlled phase III study (PATENT-1) a significant and consistent increase of tolerability to physical activity was noticed during monotherapy with riociguat and, that is important, combination therapy with ERA or prostacyclin analogs. The results showed a 36 m change of 6 MWT distance by week 12 in riociguat group in comparison to placebo ($p<0.001$); a significant decrease of PVR $p<0.001$, least-squares mean difference, $-226 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$; 95% CI from -281 to -170 ; $p<0.001$; a significant decrease of NT-proBNP, least-squares mean difference -432 ng/l , 95% CI from -782 to -82 ($p<0.001$) in riociguat group compared to placebo; significant improvement by at least one FC in riociguat group in 21% of patients, in placebo group – in 14% ($p=0.003$); prolonged time to a clinical deterioration was noticed in riociguat group ($p=0.005$).

Table 1. Parameters of patient condition depending on used therapy and observation period

Observation periods, year		2015 ^a	2016 ^b	May 2017 ^c	June 2017 ^c	Sep 2017 ^d	Dec 2017 ^e
Distance in 6-MWT, m		313	308	310	290	350	390
Hemodynamic parameters	SvO ₂ , %	-	93-94	94	93	96	98
	sys.PAP, mmHg	-	114-118	112-114	120-125	119-123	118-120
	mPAP, mmHg	33	-	58	58	-	-
	TAPSE, cm	2.4	-	2.2	2.3	2.3	2.3
	pericardial effusion, mm	no	no	up to 10	up to 5	up to 5	up to 5

Note: 6-MWT — test with 6-minute walk; EchoCG — echocardiography; syst.PAP — systolic pressure in pulmonary artery; mPAP — mean pressure in pulmonary artery; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, SvO₂ — mixed venous blood saturation. ^a without PAH-specific therapy; ^b bosentan 62.5mg BID; ^c bosentan 125mg BID; ^d riociguat; ^e riociguat.

Several other improvements were shown. In longterm study PATENT-2 further improvement of 6 MWT distance and FC were observed. Patient survival was 97% (95% CI 95–98) by the end of the 1 year of the study and 93% (90–95) by the end of the 2 year [10,14,16–18].

At the moment of replacement of bosentan therapy to riociguat described in this clinical case, there were observed no protocols/algorithms specifying replacement of ERA by soluble guanylate cyclase stimulators. The replacement by riociguat, performed with preliminary decrease of bosentan dose from 125 mg to 62.5 mg two times a day, showed to be safe, successful and to have a potentially positive effect in context of improvement of quality and expectancy of the patient's life.

Conclusions

PAH is a life-threatening condition, which in case of absence of treatment can result in death in the course of 2–3 years – the life expectancy is less than in patients with many different types of malignancies [15,19–20]. This disease requires high awareness and competence of physicians, regular examination and monitoring of patients to detect as early as possible disease progression and adverse events in the setting of administration of prescribed drug products to make therapy adjustments in time. Treatment of this group of patients is complicated by a number of problems related to drug supply.

Due to a severe course of the disease, failure to provide the patient with a combination therapy it was decided to replace bosentan monotherapy by monotherapy with riociguat. This practical solution requires further monitoring of the patient, monitoring of core parameters at a medical setting. Replacement of one class of PAH-specific drugs by another is in some cases an attractive therapeutic option. Nevertheless, this approach should be investigated in course of large-scale randomised controlled studies so that efficacy and safety of such a replacement of drug products may be judged.

REFERENCES

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2016. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Link: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/!schema/136> [in Russian].
2. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014; 9: 4–23 [in Russian].
3. 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.
4. MM Hoeper, HJ Bogaard, R. Condliffe et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; Vol. 62, Suppl D: D42–50.
5. D'Alonzo GE et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
6. Galie N, Hoeper MM, 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.
7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250–2294
8. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016;71:73–83.
9. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:755–68.
10. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369:330–40. (DOI: 10.1056/NEJMoa1209655) + Protocol + Supplementary appendix.
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):34D–41D.
12. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl D):4D–12D.
13. Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. M.: Practice, 2015 [in Russian].
14. Адемпас. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-002639-051017. Источник: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t/Adempas. Instructions for the medical use of the medicinal product. LP-002639-051017. Source: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t [in Russian].
15. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*/ 2007;8:784–796.
16. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PATENT-1). *Chest*. 2013, Atlanta GA, USA, 26–31 October 2013.
17. Rubin L, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): a phase III longterm extension study (PATENT-2). *Am J Resp Crit Care Med*. 2013;187:A3531.
18. Hossein-Ardeschir Ghofrani 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; 4:361–371.
19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343–349.
20. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010;35:1079–1087.

Accepted for publication: April 27, 2018



Чрагян В.А., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Мялюк П.А., Вронский А.С., Лилотхия С.Х.

ЗАДНЕБАЗАЛЬНЫЕ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. ОСОБЕННОСТИ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова», г. Пермь, Россия

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре отражены основные современные данные о проблеме хирургического лечения заднебазальных аневризм левого желудочка. Показано, что несмотря на небольшой процент этих аневризм у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), их значение для хирургического лечения велико, так как эффективная коррекция выявляемых нарушений сердечных структур, миокарда и коронарных артерий до настоящего времени недостаточно разработана, а многие вопросы хирургической тактики противоречивы. Это касается как вида геометрической реконструкции левого желудочка, так и целесообразности коррекции митральной регургитации, кото-

рая из-за дисфункции папиллярных мышц отмечается практически у всех больных с заднебазальными аневризмами сердца.

Сложным и до настоящего времени нерешенным остается вопрос сочетанной коррекции разрыва межжелудочковой перегородки у больных с заднебазальными аневризмами сердца.

Актуальной проблемой является выбор хирургической тактики реконструкции левого желудочка с использованием двух заплат при наличии переднезадних аневризм.

Все вышеуказанное отражает необходимость проведения дальнейших исследований по проблеме хирургического лечения заднебазальных аневризм сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, заднебазальные аневризмы левого желудочка, хирургическое лечение.

Сведения об авторах:

Чрагян Ваге Ашотович	К.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением № 3 ФЦССХ, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35
Арутюнян Ваграм Борисович	К.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением № 1 ФЦССХ, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35
Кадыралиев Бакытбек Кайыпбекович	К.м.н., сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 3, ФЦССХ, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35
Мялюк Павел Анатольевич	Сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ФЦССХ, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35
Лилотхия Софья Харишевна	Ординатор ФЦССХ, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35
Автор, ответственный за связь с редакцией: Вронский Алексей Сергеевич	Студент Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера. +79125933398, ASvrnskiy@gmail.com, 614000, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35

✉ ASvrnskiy@gmail.com

Для цитирования: Чрагян В.А., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Мялюк П.А., Вронский А.С., Лилотхия С.Х. Заднебазальные аневризмы левого желудочка. Особенности и тактика хирургического лечения. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:52-57/ Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Mialiuk P.A., Vronskiy A.S., Lilothia S.H. Features and surgical treatment of posterior-basal left ventricular aneurysms. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:52-57 [in Russian]

В большинстве случаев аневризмы сердца образуются после перенесенного трансмурального инфаркта миокарда вследствие окклюзии одной из крупных коронарных артерий. Травмы и ранения сердца с повреждением коронарных артерий как причина развития аневризмы составляют не более 1% всех случаев. Чаще всего встречаются аневризмы левого желудочка (ЛЖ).

По своей локализации аневризмы левого желудочка классифицируются как передне-перегородочно-верхушечные и, значительно реже, как заднебазальные, при этом ложные аневризмы заднебазального отдела левого желудочка возникают в результате надрыва стенки вследствие инфаркта миокарда, а также как осложнение при протезировании митрального клапана. Особенностью ложных аневризм явля-

ется подверженность кровотечениям и экстренный характер хирургического лечения [2, 7, 10, 13, 14, 18, 22].

Морфологически аневризма сердца предполагает участок истонченной, несокращающейся рубцовой ткани, хорошо ограниченной от сохранного миокарда и выпячивающейся над ним. Клинически аневризма левого желудочка характеризуется как участок рубцового изменения стенки ЛЖ, который визуально выделяется отсутствием движения (акинезия) во время сердечного цикла или парадоксальным движением (дискинезия). В зависимости от площади аневризматического мешка (по отношению к объему левого желудочка в диастолу) аневризмы делятся на малые (10–15%), средние (16–20%), большие (21–40%) и гигантские (25%) [15, 20, 36].

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных с постинфарктной аневризмой сердца является хирургический, что подтверждается хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Так, операционная летальность у данных больных составляет 6,9-10,4%, а 10-летняя выживаемость – 56-62%, что убедительно подтверждает эффективность хирургического метода в лечении больных с аневризмой сердца [1, 9, 12, 15, 18, 23].

Частота, особенности клиники и диагностики заднебазальных аневризм сердца

По данным немногочисленных исследований, частота заднебазальных аневризм сердца составляет 5,4-9,8% от общего числа аневризм левого желудочка [1, 2, 15, 19, 34].

Как правило, заднебазальные аневризмы формируются после перенесенных трансмуральных инфарктов миокарда в результате поражения правой коронарной артерии или огибающей ветви левой коронарной артерии. У 50% больных наблюдается сочетанное поражение этих артерий. Из-за того что задние инфаркты миокарда в большинстве случаев своевременно не диагностируют, больные переносят инфаркт миокарда «на ногах», и это способствует возникновению аневризмы сердца.

Несмотря на значительный за последние годы рост числа женщин с заднебазальными аневризмами сердца, доминирующими больными с такой патологией являются мужчины. В 12-18% случаев больные с заднебазальными аневризмами сердца имеют и переднюю аневризму, особенно при возникновении у них «циркулярного» инфаркта миокарда.

Так как трансторакальное электрокардиографическое исследование не является информативным методом диагностики заднебазальной аневризмы сердца, точный диагноз можно поставить лишь на основании данных коронаро- и вентрикулографии, а также по результатам чреспищеводной эхокардиографии [16, 27]. В большинстве случаев заднебазальные аневризмы сердца имеют форму мешка, конфигурация которого хорошо видна при проведении вентрикулографии и легко определяется по изменению формы левого желудочка в систолу и диастолу.

Ряд исследователей разделяют аневризмы на малые, средние и большие с выделением аневризм с конечным диастолическим объемом свыше 400 мл, так как при подобных размерах мешок спускается в левый плевральный синус и плотно спаян с перикардом и тканью легкого, что создает значительные трудности при хирургическом лечении [2, 15, 18, 24, 33].

Клинические признаки застойной сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца и мозгового кровообращения характерны для больных с заднебазальными аневризмами в сочетании с разрывом межжелудочковой перегородки, а также при объеме заднебазальных аневризм более 400 мл. Вышеназванные клинические признаки являются следствием резко сниженной сократительной функции левого желудочка в результате ишемии миокарда, увеличения объема ЛЖ, локализации самой аневризмы и кардиальных осложнений, при которых левый желудочек не может поддерживать адекватную насосную функцию сердца. При этом снижение насосной функции сердца и увеличение объема его камер за счет заднебазальной аневризмы приводят к развитию относительной митральной недостаточности у 52% больных с повышением систолического давления в легочной артерии и

возникновению фибрилляции предсердий у 13% пациентов. Усугубляют течение болезни и осложняют хирургическое лечение такие факторы, как частичный или тотальный слипчивый перикардит, который выявляют во время операции у 56% больных, а также наличие разрыва межжелудочковой перегородки сердца у 8-12% пациентов [2, 3, 17, 21, 30].

Показания к операции и факторы хирургического риска

Необходимо отметить, что наличие у больного заднебазальной аневризмы сердца значительно отягощает клиническое состояние и повышает степень операционного риска. Исходя из этого, ряд исследователей [25, 26, 28, 35] делят показания к хирургическому лечению заднебазальных аневризм сердца на две группы:

- неотложные – наличие тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной разрывом межжелудочковой перегородки или выраженной недостаточностью митрального клапана, а также признаками надрыва стенки постинфарктной аневризмы сердца;

- плановые – сердечная недостаточность и частые приступы стенокардии вследствие значительного поражения коронарных артерий и миокарда, а также нарушения ритма сердца, причиной которых служат постинфарктные рубцовые участки аневризмы сердца.

Относительными противопоказаниями для хирургического лечения заднебазальных аневризм сердца являются легочная гипертензия (пульсовое давление (ПД) свыше 60 мм рт. ст.) с митральной регургитацией, асинергия более 60% миокарда левого желудочка. Необходимо отметить, что эти противопоказания не исключают вероятность благоприятного исхода операции, но свидетельствуют о повышенной степени операционного риска и важности проведения тщательного обследования больного для оценки его операбельности.

В последние годы проводились исследования жизнеспособности миокарда в участках аневризмы сердца методами магнитно-резонансной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, что значительно расширяет возможность дооперационной оценки характера поражения миокарда и степени операционного риска [5, 8]. В то же время абсолютными противопоказаниями для хирургического лечения заднебазальных аневризм, за исключением постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки, являются недостаточная функция правого желудочка с низкой фракцией выброса, систолическое смещение трикуспидального кольца меньше чем 13 мм, а также легочная гипертензия (ПД более 60 мм рт. ст.) без митральной регургитации.

В настоящее время госпитальная летальность при хирургическом лечении аневризм сердца, в том числе заднебазальных, – одна из основных проблем. Однако ее показатель варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства и исходного состояния пациентов. Так, у пациентов с общей фракцией выброса менее 30% летальность составляет 12%, а при выполнении операции по экстренным показаниям достигает 22%. Последние исследования выявили уменьшение госпитальной летальности до 3–7% при эндовентрикулопластике левого желудочка по сравнению с 10–20% в период становления хирургии постинфарктной аневризмы сердца [4, 7, 10, 15, 29].

Существует несколько групп причин хирургического риска у пациентов с заднебазальными аневризмами сердца: клини-

ческие, функциональные и геометрические. Клиническими факторами повышенного хирургического риска являются множественные инфаркты миокарда в анамнезе, III–IV функциональные классы сердечной недостаточности по NYHA. Важными функциональными факторами хирургического риска служат значительное снижение общей и сегментарной фракции выброса левого желудочка и его конечный диастолический диаметр (КДД) более 2,5 см, укорочение поперечной оси основания менее чем на 20%. При этом, независимо от метода пластики левого желудочка и объема реваскуляризации, летальность у пациентов при КДД, превышающем 2,5 см, остается наиболее высокой [18, 31, 37]. Геометрические критерии повышенного хирургического риска: конечный диастолический диаметр аневризмы более 40% от периметра ЛЖ, повышение индекса конечного диастолического объема ЛЖ и расходящийся тип геометрии стенок ЛЖ [38, 39].

Тяжесть и характер поражения коронарного русла у больных с заднебазальной аневризмой ЛЖ являются важными факторами риска госпитальной летальности.

К значимым функциональным факторам хирургического риска относятся также стеноз ствола левой коронарной артерии или поражение трех основных коронарных артерий, при этом существенное влияние на исход операции оказывает полнота реваскуляризации миокарда, так как адекватное восстановление функции ЛЖ наблюдается лишь на фоне полной реваскуляризации миокарда.

В 2006 г. группа RESTORE выявила, что дооперационная митральная регургитация, чаще встречаемая у больных с большими объемами левого желудочка и более низкой фракцией выброса, служит независимым фактором операционного риска летальности [17, 21, 29].

Желудочковые тахикардии – также один из грозных факторов риска послеоперационной летальности при заднебазальных аневризмах сердца [9, 18]. U. Sartipy и соавт. [36] в 2005 г. по данным анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения 136 больных, перенесших геометрическую реконструкцию ЛЖ по поводу аневризмы сердца, выявили основные факторы риска летальности и повторной госпитализации. Операционная летальность составила 7,4%. Пожилой возраст, диабет и недостаточность митрального клапана III–IV степени были достоверными факторами операционной летальности. Достоверными факторами риска повторной госпитализации и внезапной сердечной смерти больных, перенесших операцию, оказались пожилой возраст и высокая степень митральной регургитации. Однако J. Williams и соавт. показали хорошие результаты адекватной операции геометрической реконструкции левого желудочка у больных пожилого возраста [21].

Тактические аспекты хирургического лечения

Необходимо отметить, что мировой опыт операций при постинфарктных аневризмах задней стенки левого желудочка сравнительно невелик, и отсутствует стандартизированная техника выполнения таких вмешательств [1, 2]. Несмотря на то, что практически все кардиохирурги признают основой хирургического лечения заднебазальных аневризм сердца концепцию максимально полной реваскуляризации миокарда с реконструкцией левого желудочка и коррекцией кардиальных осложнений (разрыв межжелудочковой перегородки и митральная регургитация), мнения о полноте выполнения основных этапов реконструкции противоречивы, и до сих пор дискуссии вызывают следующие вопросы:

– эффективность и целесообразность применения линейной и эндовентрикулярной геометрической реконструкции левого желудочка у больных с различными видами заднебазальных аневризм;

– хирургическая тактика у больных с небольшими аневризмами заднебазальных отделов сердца;

– показания к проведению и целесообразность выполнения операций на митральном клапане в зависимости от степени митральной регургитации; – хирургическое лечение переднезадних аневризм левого желудочка.

Ряд исследователей [1, 15] считают, что небольшие заднебазальные аневризмы, у которых имеется сохраненная мышечная структура с небольшим участком выпячивания, не подлежат реконструкции, и можно ограничиться только реваскуляризацией миокарда, особенно системы правой коронарной артерии. В то же время, если купол выпячивания представлен соединительной тканью, к тому же отмечается митральная регургитация II–III степени, то необходимы выполнение линейной пластики и устранение митральной регургитации, поскольку такие аневризмы могут увеличиваться, что приводит к усугублению степени митральной недостаточности.

М. М. Алшибая и соавт. [1, 2] на основании собственного опыта хирургического лечения заднебазальных аневризм левого желудочка сердца считают, что при наличии аневризмы задней стенки ЛЖ необходимо шире выполнять ее коррекцию, при этом линейная пластика показана при небольших размерах аневризмы. При размерах аневризмы более 5 см в диаметре показана пластика задней стенки левого желудочка синтетической заплатой. Для пластики аневризмы задней стенки левого желудочка следует использовать заплату овальной формы, соответствующую по размерам и конфигурации устью аневризматического мешка. При наличии митральной регургитации, обусловленной дисфункцией задней папиллярной мышцы, необходимо сблизить папиллярные мышцы и выполнить пластику фиброзного кольца митрального клапана у пациентов с аннулодилатацией. При этом обязательным компонентом вмешательства является полная реваскуляризация миокарда с шунтированием всех пораженных коронарных артерий. При наличии у больного средних, больших и гигантских заднебазальных аневризм показания к операции абсолютные, особенно при гигантских размерах аневризм, которые представляют большой риск для жизни больных, а для хирурга означают повышенную степень сложности хирургического вмешательства и высокую госпитальную летальность. В настоящее время основным видом реконструкции левого желудочка у таких больных является операция геометрической реконструкции по Дору с различной модификацией [1, 18, 23, 35]. Наличие у 48–50% пациентов с заднебазальными аневризмами относительной митральной недостаточности различной степени нередко требует выполнения пластических операций на митральном клапане, а у 6–10% – протезирования митрального клапана [9, 11, 30, 32, 39]. Несмотря на ряд сообщений о значительном уменьшении степени митральной регургитации после адекватной реваскуляризации миокарда и ремоделирования левого желудочка [1, 4, 29], до сих пор невозможно прогнозировать течение митральной регургитации II и, особенно, III степени в отдаленные сроки после операции, что требует проведения дальнейших исследований.

Сложным и малоизученным является вопрос о целесообразности хирургического лечения больных с переднезад-

ними аневризмами сердца. Эти больные из-за тяжелого клинического состояния, обусловленного значительными нарушениями сократительной способности миокарда, считаются кандидатами на пересадку сердца [17, 18]. В то же время обнадеживающим фактором стало сообщение об успешном проведении операции геометрической реконструкции левого желудочка двумя (передней и задней) синтетическими заплатами [1, 2].

Результаты хирургического лечения

В литературе, посвященной хирургическому лечению постинфарктных аневризм сердца, имеются единичные сообщения о результатах операций по поводу заднебазальных аневризм левого желудочка. Это объясняется тем, что результаты их хирургического лечения анализируют в общей группе больных с аневризмами сердца, без выделения немногочисленной подгруппы.

J. Ramon и соавт. [33] провели сравнительный анализ результатов хирургического лечения двух групп больных: с заднебазальными аневризмами (17 пациентов) и с передними аневризмами сердца (86 пациентов). Всем больным, кроме реваскуляризации миокарда, была выполнена реконструкция левого желудочка по Дору, а 13 больным в группе заднебазальных аневризм – пластика митрального клапана из-за выраженной митральной регургитации. Авторы отметили хороший клинический эффект операции в обеих группах и отсутствие достоверных различий при оценке непосредственных и отдаленных (до года) результатов. Операционная летальность в 1-й группе составила 5,8%, во 2-й – 7%. Через год 73 и 77% больных 1-й и 2-й групп, соответственно, относились к I функциональному классу по NYHA. Сделан вывод об эффективности хирургического лечения заднебазальных аневризм сердца с невысокой степенью операционного риска.

По данным В.И. Урсуленко и соавт. [15], доля больных с заднебазальными аневризмами составляет 5,4% от общей численности больных с аневризмами сердца, при этом 3,4% пациентов нуждаются в хирургическом вмешательстве. Из 58 больных с заднебазальными аневризмами резекция аневризмы была выполнена у 35 пациентов. Операционная летальность составила 2,8%. Разработанная авторами методика резекции заднебазальной аневризмы «изнутри» с пластикой левого желудочка собственными тканями больного показала достоверное уменьшение конечного диастолического объема на 41,8% с увеличением фракции выброса ЛЖ на 27%, при этом контрольная рентгеноконтрастная вентрикулография выявила хороший эффект по воссозданию геометрии левого желудочка.

Интерес представляют два исследования по сравнительной оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения в двух группах больных – с линейной пластикой и геометрической реконструкцией левого желудочка по Дору.

Так, Р. Antunes и соавт. [17] и R. Lange и соавт. [23], основываясь на оценке непосредственных и отдаленных результатов, не выявили существенных различий в лечении постинфарктных аневризм сердца методом линейной пластики или реконструкции левого желудочка по Дору. Сделан вывод, что методика реконструкции ЛЖ должна подбираться индивидуально для каждого пациента, исходя из размеров, формы и количества рубцовых изменений левого желудочка, при этом для небольших аневризм сердца может быть по-прежнему востребован простой и щадящий метод линейной пластики.

В то же время Р. Klein и соавт. [27] на основании анализа как непосредственных, так и отдаленных результатов хирургического лечения аневризм сердца (1233 пациента), среди которых заднебазальные аневризмы составили 6,7%, показали достоверное преимущество операции геометрической реконструкции левого желудочка по Дору перед линейной пластикой. Общая летальность в анализируемой группе больных составила 6,9%. В группе больных с явлениями сердечной недостаточности (33% случаев) операционная летальность была 11%, отдаленная (3-летний период наблюдения) смертность составила 15,2%. Адекватно выполненная реваскуляризация миокарда снижает степень операционного риска, в то время как необходимость проведения хирургических вмешательств на клапанах сердца способствует повышению степени операционного риска у больных с постинфарктной аневризмой сердца.

Логистический регрессионный анализ не выявил ни одного клинического или гемодинамического фактора, по которому можно было бы прогнозировать результат операции. Таким образом, хирургическое лечение больных с заднебазальными аневризмами сердца является одним из наиболее сложных и актуальных методов коронарной хирургии. Имеющиеся результаты исследований малочисленны и противоречивы, особенно в отношении хирургической тактики и оценки итогов лечения. Все это требует проведения дальнейших исследований с целью улучшения и конкретизации результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алшибая М. М., Коваленко О. А., Вищипанов С. А. и др. Геометрическая реконструкция левого желудочка при коррекции постинфарктных аневризм задней стенки. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2009. Т. 10, № 5. С. 74–76. / Alshibaya M.M., Kovalenko O.A., Vishchipanov S.A., et al. Geometric reconstruction of the left ventricle with correction of postinfarction aneurysms of the posterior wall. Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS. 2009. T. 10, No. 5. P. 74-76 [in Russian].
2. Алшибая М. М., Коваленко О. А., Крымов К. В., Чрагян В. А. и др. Хирургическая тактика выполнения операций у больных ИБС с постинфарктной аневризмой левого желудочка заднебазальной локализации: тезисы докл. XVII Всерос. съезда сер.-сосуд. Хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2011. Т. 12, № 7 (Приложение). С. 59. / Alshibaya M.M., Kovalenko O.A., Krymov K.V., Chragyan V.A. Surgical tactics of performing operations in coronary artery disease patients with postinfarction left ventricular aneurysm of the posterior basal localization: abstracts. XVII All-Russia Cardiovascular Surgeons Congress. Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS. 2011. T. 12, No. 7 (Attachment). P. 59 [in Russian].
3. Алшибая М. М., Мовсесян Р. А., Чрагян В. А., Арутюнян В. Б. и др. Модифицированный способ хирургической коррекции постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки: тезисы докл. XII Ежегодн. сессии НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008. Т. 9, № 3 (Приложение). С. 40. / Alshibaya M.M., Movsesyan R.A., Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., et al. Modified method of surgical correction of the interventricular septum postinfarction rupture: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young

- Scientists. Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS. 2008. Т. 9, No. 3 (Attachment). 40 [in Russian].
4. Алшибая М. М., Чрагян В. А., Жугинисов Д. Ш. и др. Результаты одномоментной коррекции митрального клапана на госпитальном этапе после геометрической реконструкции левого желудочка и коронарного шунтирования: тезисы докл. XII Ежегодн. сессии НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008. Т. 9, № 3 (Приложение). С. 104. / Alshibaya M.M., Chragyan V.A., Zhuginisov D.S. et al. Results of a one-stage mitral valve correction at the hospital stage after geometric reconstruction of the left ventricle and coronary bypass: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young Scientists. Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS. 2008. Т. 9, No. 3 (Attachment). 104 [in Russian].
 5. Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Голухова Е. З., Сцинтиграфические показатели перфузии и функции миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации. Грудная и серд.-сосуд. хир. 2003. № 1. С. 36–43. / Bokeria L.A., Aslanidi I.P., Golukhova E.Z., Scintigraphic perfusion indices and left ventricular myocardial function in patients with ischemic heart disease before and after revascularization. Thoracic and cardiovascular surgery. 2003. № 1. P. 36–43 [in Russian].
 6. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Ирасханов А. К. Аортокоронарное шунтирование после транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий: тезисы докл. XII Ежегодн. сессии НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с конф. молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008. Т. 9, № 3 (Приложение). С. 40. / Bokeria L.A., Bokeria O.L., Iraskhanov A.K. Coronary artery bypass graft after transluminal balloon angioplasty and stenting of the coronary arteries: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young Scientists. Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS. 2008. Т. 9, No. 3 (Attachment). 40 [in Russian].
 7. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Ключников И. В. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. С. 25–50. / Bokeria L.A., Buziashvili Y.I., Klyuchnikov I.V. Ischemic remodeling of the left ventricle. M.: SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS, 2002. P. 25–50 [in Russian].
 8. Бокерия Л. А., Макаренко В. Н., Бузиашвили Ю. И. Магнитно-резонансная томография в изображении геометрии левого желудочка у больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка до и после хирургической коррекции. Грудная и серд.-сосуд. хир. 2002. № 4. С. 17–23. / Bokeria L.A., Makarenko V.N., Buziashvili Y.I. MRI in the imaging of left ventricle geometry in patients with postinfarction left ventricular aneurysm before and after surgical correction. Thoracic and cardiovascular surgery. 2002. № 4. S. 17–23 [in Russian].
 9. Бокерия Л. А., Можина А. А., Роева Л. А. Геометрия левого желудочка и ее значение в патогенезе нарушений гемодинамики при постинфарктной аневризме сердца. Патол. кровооб. и кардиохирург. 1998. № 2–3. С. 51–53. / Bokeria L.A., Mozhina A.A., Roeva L.A. Geometry of the left ventricle and its significance in the pathogenesis of hemodynamic disorders in postinfarction heart aneurysm. Blood circulation and cardiac surgery pathology. 1998. № 2–3. Pp. 51–53 [in Russian].
 10. Василидзе Т. В. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм левого желудочка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986. / Vasilidze T. V. Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysms: author's abstract, doctor of med. sciences dissertation. M., 1986 [in Russian].
 11. Дземешкевич С. Л., Стивенсон Л. Ч. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. М.: Гэотар, Медицина, 2000. С. 280–298. / Dzemeshevich S.L., Stevenson L.C. Diseases of the mitral valve. Function, diagnosis, treatment. M.: Geotard, Medicine, 2000. С. 280–298 [in Russian].
 12. Дор В., Сааб В., Кост П. и др. Пластика внутрижелудочковой заплатой с выключением пораженной межжелудочковой перегородки для восстановления ишемического повреждения левого желудочка: техника, результаты, показания, вытекающие более чем из 600 случаев. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1997. № 1. С. 13–19. / Dor V., Saab V., Cost P., et al., Intraventricular patch plasty with a shutdown of the affected interventricular septum to restore an ischemic damage of the left ventricle: technique, results, indications resulting from more than 600 cases. Thoracic and cardiovascular surgery. 1997. № 1. P. 13–19 [in Russian].
 13. Поддубный А. В., Дюжиков А. А. Особенности хирургического лечения обширных аневризм левого желудочка. Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2009. № 6. Т. 2. С. 25–28. / Poddubny A.V., Dyuzhikov A.A. Peculiarities of surgical treatment of extensive left ventricle aneurysms. Cardiology and cardiovascular surgery. 2009. № 6. T. 2. P. 25–28 [in Russian].
 14. Урсулenco В. И. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм левого желудочка при использовании разных способов пластики левого желудочка после аневризмэктомии у больных ишемической болезнью сердца. Физика живого. 2008. Т. 16, № 1. С. 152–160. / Ursulenko V.I. Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysms in the course of treatment using different methods of plasty of the left ventricle after aneurysmectomy in ischemic heart disease patients. Physics of the living. 2008. T. 16, No. 1. P. 152–160 [in Russian].
 15. Урсулenco В. И., Руденко А. В., Якоб Л. В., Верич Н. М. Частота встречаемости, особенности клиники и методы хирургического лечения заднебазальных аневризм левого желудочка. Сб. трудов Ассоц. серд.-сосуд. хирургов Украины. 2010. № 18. С. 155–179. / Ursulenko V.I., Rudenko A.V., Yakob L.V., Verich N.M. Frequency of occurrence, clinical peculiarities and methods of surgical treatment of the left ventricle posterior basal aneurysms. Ukrainian cardiovascular surgeons association's work collection. No. 18. P. 155–179 [in Russian].
 16. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. М.: Видар, 1999. С. 201–236. / Feigenbaum H. Echocardiography. M.: Vidar, 1999. С. 201–236 [in Russian].
 17. Athanasuleas C. L., Stanley A. W., Buckberg G. D. et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive endoventricular surgery, returning torsion original radius elliptical shape to the LV. J. Am. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 1199–1209.
 18. Бокерия Л. А., Алшибая М. Д., Городков А. Я., Дорофеев А. В. Левосторонняя геометрия реконструкция при ишемической кардиомиопатии пациентов с преимущественно гипокинетическим левым желудочком. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 29. P. 251–

- 258.
19. Buckberg G. D. Early and late results of left ventricular reconstruction in thin-walled chambers: is this our patient population? *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2004. Vol. 128, № 1. P. 21–26.
20. Dasarathan C., Prashant V. et al. Surgical repair of post-infarct true posterobasal ventricular aneurysm with mitral valve replacement and coronary revascularization: a case report. *J. Univ. Heart Ctr.* 2012. Vol. 7, № 1. P. 37–39.
21. Di Donato M., Sabatier M., Dor V., Buckberg G. and The RESTORE Group Ventricular arrhythmias after LV remodelling: surgical ventricular restoration or ICD? *Heart Fail. Rev.* 2005. Vol. 9. P. 673–677
22. Di Donato M., Toso A., Dor V. et al. Surgical ventricular restoration improves mechanical intraventricular dyssynchrony in ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2536–2543.
23. Dor V., Di Donato M., Sabatier M. et al., the RESTORE Group. Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 13, № 4. P. 435–447.
24. Ferrazzi P., Matteucci M. L., Merlo M., Iacovoni A. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: the relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006. Vol. 31, № 2. P. 357–363.
25. Isomura T., Taiko Horii, Hisayoshi Suma, Buckberg G. D. Septal anterior ventricular exclusion operation (pacopexy) for ischemic dilated cardiomyopathy: treat form not disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. P. 245–250.
26. Joshua D., Adams M., Lynn M. Does preoperative ejection fraction predict operative mortality with left ventricular restoration? *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82. P. 1715–1720.
27. Klein P., Bax J. et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Vol. 34. P. 1149–1157.
28. Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 124. P. 886–890.
29. Menicanti L., Di Donato M., Castelvechio S. et al. and The RESTORE Group. Functional ischemic mitral regurgitation in anterior ventricular remodeling: results of surgical ventricular restoration with and without mitral repair. *Heart Fail. Rev.* 2005. Vol. 9, № 4. P. 501–507.
30. Messika Zeitoun D., Yiu S.F., Grigioni F. Z. et al. Determinants and prognosis mitral regurgitation. *Ann. Cardiol. Angiol.* 2003. Vol. 52. P. 86–90.
31. Pellizzon G. G., Grines L., Cox D. A. Importance of mitral regurgitation patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 1368–1374.
32. Perloff J. K., Roberts W. C. The mitral apparatus. Functional anatomy mitral regurgitation. *Circulation.* 2004. Vol. 46. P. 227–239.
33. Raman J., Dixit A. et al. Geometric endoventricular patch repair of interior left ventricular scars improves mitral regurgitation and clinic outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72. P. 1055–1058.
34. Sagimoto T., Yoshii S. et al. A modified infarct exclusion repair of posterior postinfarction ventricular perforation: triple-patch technique for postinfarction ventricular septal perforation in 2 female patients. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 17. P. 90–93.
35. Sartipy U., Albage A., Lindblom D. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 762–769.
36. Sartipy U., Albage A., Lindblom D. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 27, № 6. P. 1005–1010.
37. Shapira O., Davidoff R. et al. Repair of left ventricular aneurysm: long-term results of linear repair versus endoaneurysmorrhaphy. *Ann. Thorac. Surg.* 1997. Vol. 63. P. 701–705.
38. Torrent-Guasp F., Kocica M. J., Corno A. F., Komeda M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. The normal macroscopic structure of the heart. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 27, № 2. P. 191–201.
39. Zamorano J., Perez de Isla L., Oliveros L. et al. Prognostic influence of mitral regurgitation prior to a first myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26, № 4. P. 343–349.

Принята к публикации: 10.04.2018 г.



Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Mialiuk P.A., Vronskiy A.S., Liliothia S.H.

PECULIARITIES AND SURGICAL TREATMENT TACTICS OF POSTERO-BASAL LEFT VENTRICULAR ANEURYSMS

Federal Centre for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov under the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia

ANNOTATION

The literary review reflects the main current data on the problem of surgical treatment of postero-basal left ventricular aneurysms. It is shown that, despite the small percentage of these aneurysms in patients with coronary heart disease (CHD), their importance for surgical treatment is significant, since the effective correction of detected disorders of cardiac structures, myocardium and coronary arteries has not been sufficiently developed to date, and many issues of surgical tactics are contradictory. This applies both to the type of geometric reconstruction of the left ventricle, and the feasibility of mitral regurgitation correction,

which due to dysfunction of the papillary muscles is observed in almost all patients with postero-basal aneurysms of the heart. The question of the combined correction of the interventricular septum rupture in patients with postero-basal aneurysms remains complex and unresolved until now. The relevant problem is the choice of surgical tactics of left ventricular reconstruction using two patches in the presence of anteroposterior aneurysms. All of the above reflects the need for further research on the problem of surgical treatment of postero-basal aneurysms of the heart.

Keywords: *coronary heart disease, left ventricular postero-basal aneurysms, surgical treatment.*

Information about authors:

Chragyan Vage Ashotovich	Ph.D., head of department 3, FCCS, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35
Arutyunyan Vagram Borisovich	Ph.D., head of department 1, FCCS, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35
Kadyraliev Bakytbek Kayupbekovich	Ph.D., cardiovascular surgeon of department 3, FCCS, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35
Mialiuk Pavel Anatolievich	Cardiovascular surgeon of department 1, FCCS, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35
Liliothia Sofia Harishevna	Resident FCCS, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35
Corresponding author: Vronskiy Alexey Sergeevich	Student of Perm State Medical University them. E.A. Vagner. +79125933398, ASVronskiy@gmail.com, 614000, Russian Federation, Perm, Marshal Zhukov street, 35

✉ ASVronskiy@gmail.com

For citation: Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Mialiuk P.A., Vronskiy A.S., Liliothia S.H. Features and surgical treatment of posterior-basal left ventricular aneurysms. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:58-62.

In most cases, heart aneurysms are formed after a transmural myocardial infarction due to occlusion of one of the major coronary arteries. Injuries and wounds of the heart with damage of the coronary arteries as a cause of aneurysm are no more than 1% of all cases. Most often there are aneurysms of the left ventricle (LV).

According to their localization, left ventricular aneurysms are classified as **anteroseptal-apical** and, much less frequently, as postero-basal, while false aneurysms of the postero-basal region of the left ventricle arise as a result of a wall rupture due to myocardial infarction, as well as a complication of a mitral valve replacement. The peculiarity of false aneurysms is the susceptibility to bleeding and the emergency nature of surgical treatment [2, 7, 10, 13, 14, 18, 22].

Morphologically, cardiac aneurysm is supposedly the area of a thinned, noncontracting scar tissue that is demarcated from a

well-preserved myocardium and that bulges over it. Clinically, left ventricular aneurysm is characterized as a section of the LV wall scarring, which is visually distinguished by a lack of movement (akinesia) during the cardiac cycle or paradoxical movement (dyskinesia). Depending on the area of the aneurysmal sac (in relation to the volume of the left ventricle in diastole), aneurysms are divided into small (10-15%), medium (16-20%), large (21-40%) and giant (25%) [15, 20, 36].

Currently, the most effective treatment method for patients with postinfarction heart aneurysm is surgical, which is confirmed by good immediate and long-term results. Thus, surgical mortality in these patients is 6,9-10,4%, and 10-year survival-56-62%, which convincingly confirms the effectiveness of the surgical method in the treatment of patients with heart aneurysm [1, 9, 12, 15, 18, 23].

Frequency, clinical picture and diagnostics peculiarities of postero-basal heart aneurysms

According to a few studies, the frequency of postero-basal heart aneurysms is 5.4-9.8% out of the total number of left ventricular aneurysms [1, 2, 15, 19, 34].

As a rule, postero-basal aneurysms are formed after myocardial infarction as a result of right coronary artery damage or circumflex branch of left coronary artery. In 50% of patients there is a combined damage of these arteries. Since posterior myocardial infarctions in most cases are not diagnosed on time, patients tolerate myocardial infarction "on their feet", and this contributes to the occurrence of heart aneurysm.

Despite the significant increase in the number of women with postero-basal heart aneurysms in recent years, men are the dominant patients with this pathology. In 12-18% of cases patients with postero-basal aneurysms of the heart have an anterior wall aneurysm, especially if they have a "circular" myocardial infarction.

Since transthoracic electrocardiographic examination is not an informative method of postero-basal heart aneurysm diagnosis, an accurate diagnosis can be made only on the basis of coronary and ventricular angiography results, as well as transesophageal echocardiography [16, 27]. In most cases, the postero-basal heart aneurysms have a shape of a sac, and its configuration is well visible during ventricular angiography and is easily determined by left ventricle shape change during systole and diastole.

A number of researchers divide aneurysms into small, medium and large ones, while separating the aneurysms with an end-diastolic volume over 400 ml, since at such volumes the sac drops into the left pleural sinus and gets tightly adhered to the pericardium and lung tissue, which creates significant difficulties in surgical treatment [2, 15, 18, 24, 33].

Clinical signs of congestive heart failure, cardiac arrhythmias and cerebral stroke are typical for patients with postero-basal aneurysms in combination with a rupture of the interventricular septum, as well as postero-basal aneurysms with the volume more than 400 ml. Clinical signs above are the result of a severely reduced contractile function of left ventricle as a consequence of myocardial ischemia, increase in the volume of LV, localization of the aneurysm itself and cardiac complications where left ventricle can not support an adequate contractile function. At the same time, decrease in the pumping function of the heart and increase in the volume of its chambers due to postero-basal aneurysm lead to the development of relative mitral insufficiency in 52% of patients with increased systolic pressure in the pulmonary artery and the occurrence of atrial fibrillation in 13% of patients. Factors such as partial or total adhesive pericarditis, which are detected during surgery in 56% of patients, as well as the presence of a rupture of the interventricular septum in 8-12% of patients, aggravate the course of the disease and complicate surgical treatment [2, 3, 17, 21, 30].

Indications for surgery and surgical risk factors

It should be noted that the presence of postero-basal heart aneurysm significantly aggravates the clinical condition of the patient and increases the degree of operational risk. Based on this, a number of researchers [25, 26, 28, 35] divide the indications for surgical treatment of postero-basal aneurysms into two groups:

- urgent - the presence of severe heart failure due to rupture of the interventricular septum or severe mitral valve insufficiency, as

well as signs of postinfarction aneurysm wall rupture;

- routine – heart failure and frequent episodes of angina pectoris due to significant coronary artery and myocardial damage, as well as rhythm disorder, the cause of which are postinfarction scar areas of heart aneurysm.

Relative contraindications for surgical treatment of postero-basal heart aneurysms are pulmonary hypertension (pulse pressure (PP) > 60 mm of Hg.) with mitral regurgitation, asynergia more than 60% of the left ventricular myocardium. It should be noted that these contraindications do not exclude the possibility of a favorable outcome of the operation, but indicate an increased degree of operative risk and the importance of conducting a thorough examination of the patient to assess his operability.

In recent years, myocardial viability studies were conducted in the areas of cardiac aneurysm using magnetic resonance and single photon emission computed tomography, which significantly expands the possibility of preoperative assessment of myocardial damage and the degree of operative risk [5, 8]. At the same time, absolute contraindications for surgical treatment of postero-basal aneurysms, except postinfarction rupture of the interventricular septum, is insufficient function of the right ventricle with low ejection fraction, systolic displacement of the tricuspid annulus less than 13 mm, as well as pulmonary hypertension (PP > 60 mm Hg) without mitral regurgitation.

Currently hospital mortality in surgical treatment of heart aneurysms, including postero-basal, is one of the main problems. However, its rate varies depending on the type of surgery and the initial condition of the patients. Thus, in patients with a total ejection fraction less than 30% the mortality is 12%, and when performing operations on emergency indications – up to 22%. Recent studies have revealed a decrease in hospital mortality to 3-7% in left ventricular endoventricular plasty, compared with 10-20% in the period of postinfarction heart aneurysm surgery establishment [4, 7, 10, 15, 29].

There are several groups of causes of surgical risk in patients with postero-basal aneurysms: clinical, functional and geometric. Clinical factors of increased surgical risk are multiple myocardial infarction history, III-IV NYHA functional classes of heart failure. Important functional factors of surgical risk are a significant reduction of total and segmental left ventricular ejection fraction and its end-diastolic diameter (EDD) > 2.5 cm, transverse axis shortening < 20%. Thus, irrespective of left ventricular plasty method and revascularization extent, mortality in patients with EDD > 2.5 cm remains the most high [18, 31, 37]. Geometrical criterias for high surgical risk are end-diastolic diameter of the aneurysm > 40% of the LV perimeter, LV end-diastolic volume increase and diverging geometry of the LV walls [38, 39].

The severity and nature of coronary artery disease in patients with LV postero-basal aneurysm are important risk factors for hospital mortality.

Significant functional factors of surgical risk also include stenosis of the left coronary artery trunk or lesion of the three main coronary arteries, having the completeness of myocardial revascularization a significant impact on the outcome of the operation, since adequate restoration of LV function is observed only with complete myocardial revascularization. In 2006. the RESTORE group revealed that preoperative mitral regurgitation, more frequent in patients with large volumes of LV and lower ejection fraction, is an independent factor of operational mortality risk [17, 21, 29].

Ventricular tachyarrhythmias are also one of the most dangerous

risk factors for postoperative mortality in postero-basal aneurysms of the heart [9, 18]. In 2005 U. Sartipy et al. [36] identified the main risk factors for mortality and re-hospitalization according to the analysis of immediate and long-term treatment results of 136 patients that underwent geometric reconstruction of LV due to cardiac aneurysm. Operational mortality was 7.4%. Elderly age, diabetes and III-IV degree mitral valve insufficiency were reliable factors of operative mortality. Significant risk factors for re-hospitalization and sudden cardiac death of patients who underwent surgery were elderly age and a high degree of mitral regurgitation. However, J. Williams et al. showed good results of adequate operation of left ventricular geometric reconstruction in elderly patients [21].

Tactical aspects of the surgical treatment

It should be noted that the worldwide experience of operations in postinfarction aneurysms of LV posterior wall is relatively little and there is no standardized technique for performing such interventions [1, 2]. Despite the fact that almost all cardiac surgeons recognize the concept of the most complete myocardial revascularization with the reconstruction of the left ventricle and correction of cardiac complications (rupture of the interventricular septum and mitral regurgitation) as a basis of surgical treatment of postero-basal heart aneurysms, opinions on the completeness of the main stages of reconstruction are contradictory and still raise the following questions:

- the effectiveness and feasibility of linear and endoventricular geometric reconstruction of the left ventricle in patients with different types of postero-basal aneurysms; – surgical tactics in patients with small aneurysms of the postero-basal heart region; – indications and the feasibility of performing operations on the mitral valve depending on the degree of mitral regurgitation; – surgical treatment of LV posterior-anterior aneurysms.

Number of researchers [1, 15] believe that small postero-basal aneurysms, which have a preserved muscle structure with a small area of protrusion, are not subject to reconstruction, and can be limited only to myocardial revascularization, especially the right coronary artery system. At the same time if the dome of protrusions is presented as a connective tissue, furthermore, with II–III degree mitral regurgitation, it is necessary to implement a linear plasty and eliminate mitral regurgitation, because such aneurysms may increase which leads to worsening of the mitral insufficiency degree.

M. M. Alshibaya et al. [1, 2] based on their own experience of surgical treatment of LV postero-basal aneurysms believes that in the presence of LV posterior wall aneurysm it is necessary to perform its correction more widely, while linear plasty is indicated for smaller sized aneurysm. When the size of the aneurysm is more than 5 cm in diameter, LV posterior wall plasty with synthetic patch is indicated. For LV posterior wall aneurysm plasty an oval patch corresponding in size and configuration with aneurysm sac ostium should be used. In the presence of mitral regurgitation caused by dysfunction of the posterior papillary muscle it is necessary to bring together the papillary muscles and perform mitral valve fibrous ring plasty in patients with annular dilatation. At the same time a mandatory component of the intervention is complete myocardial revascularization of all affected coronary arteries with the bypass surgery. If the patient has medium, large and giant posterior aneurysms, the indications for surgery are absolute, especially with giant sized aneurysms which have a great risk for patient's life and an increased degree of surgical intervention complexity for the surgeon as well as high hospital mortality. Currently, the main type

of left ventricle reconstruction in such patients is the Dor geometric reconstruction operation with different modifications [1, 18, 23, 35]. The presence of relative mitral insufficiency of varying degrees in 48-50% of patients with postero-basal aneurysms often requires mitral valve plasty, and in 6-10% – mitral valve replacement [9, 11, 30, 32, 39]. Despite the number of reports about significant decrease in the degree of mitral regurgitation after an adequate myocardial revascularization and left ventricular remodeling [1, 4, 29], it is still impossible to predict the course of II degree mitral regurgitation and especially III degree one in the long term after the operation which requires further research.

The question of surgical treatment's expediency in patients with anterior-posterior heart aneurysms is complex and poorly studied. Due to severe clinical condition caused by significant disorders of myocardial contractile ability these patients are considered candidates for heart transplantation [17, 18]. At the same time, an encouraging factor was a report about successful left ventricle geometric reconstruction operation using two (posterior and anterior) synthetic patches [1, 2].

The results of surgical treatment

In the literature on surgical treatment of postinfarction heart aneurysms there are sporadic reports on results of the left ventricle postero-basal aneurysms operations. This is due to the fact that the results of their surgical treatment are analyzed in the general group of patients with heart aneurysms, without the allocation of a small subgroup.

J. Raman et al. [33] carried out a comparative analysis of surgical treatment results in two groups of patients: those with postero-basal aneurysms (17 patients) and those with anterior aneurysms (86 patients). Except myocardial revascularization all patients underwent Dor LV reconstruction, and 13 patients from the posterior aneurysms group had mitral valve plasty due to severe mitral regurgitation. Authors noted a good clinical effect of the operation in both groups and the absence of significant differences in the evaluation of immediate and long-term (up to a year) results. Operational mortality in the 1st group was 5.8%, in the 2nd-7%. In a year 73 and 77% of patients of the 1st and 2nd groups respectively belonged to the I NYHA functional class. The conclusion about the effectiveness of postero-basal aneurysms surgical treatment of patients with a low degree of operative risk was made.

According to V. I. Ursulenko et al. [15], the proportion of patients with postero-basal aneurysms is 5.4% of the total number of patients with cardiac aneurysms, while 3.4% of patients require surgery. Out of 58 patients with postero-basal aneurysms resection of the aneurysm was performed in 35 patients. Operational mortality was 2.8%. The authors' developed method of the postero-basal aneurysm resection "from the inside" with left ventricular plasty using patient's own tissues showed a significant reduction of the end-diastolic volume by 41.8% with an increase in the LV ejection fraction by 27%, while radiocontrast ventriculography revealed a good effect in the LV geometry reconstruction.

Of interest are two studies on comparative evaluation of immediate and long – term results of surgical treatment in two groups of patients – with linear plasty and Dor LV geometric reconstruction.

So P. Antunes et al. [17] and R. Lange et al. [23] found no significant differences in the treatment of postinfarction heart aneurysms by linear plasty or Dor LV reconstruction based on the evaluation of immediate and long-term results. It is concluded that the method of LV reconstruction should be selected individually for

each patient, based on the size, shape and number of scar changes of the left ventricle, while for small heart aneurysms a simple and gentle method of linear plasty can still be in demand. At the same time P. Klein et al. [27] on the basis of the analysis of both immediate and long-term results of surgical treatment of heart aneurysms (1233 patients) among which posterior aneurysms were 6,7%, showed a significant advantage of Dor LV geometric reconstruction over linear plasty. The total mortality rate in the analyzed group of patients was 6,9%. In the group of patients with heart failure (33% of cases) surgical mortality was 11%, long-term (3-year period of observation) mortality was 15.2%. Adequately executed myocardial revascularization reduces the degree of operative risk, while the need for surgical interventions on the heart valves increases the degree of operative risk in patients with postinfarction heart aneurysm.

Logistic regression analysis revealed no clinical or hemodynamic factors that could predict the outcome of the operation. Thus, surgical treatment of patients with postoperative heart aneurysms is one of the most complex and relevant methods of coronary surgery. Available research results are scanty and controversial, especially with regard to surgical tactics and evaluation of treatment outcomes. All of this requires further research to improve and refine the results.

REFERENCES

1. Alshibaya M.M., Kovalenko O.A., Vishchipanov S.A., et al. Geometric reconstruction of the left ventricle with correction of postinfarction aneurysms of the posterior wall. *Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS*. 2009. T. 10, No. 5. P. 74-76 [in Russian].
2. Alshibaya M.M., Kovalenko O.A., Krymov K.V., Chragyan V.A. Surgical tactics of performing operations in coronary artery disease patients with postinfarction left ventricular aneurysm of the posterior basal localization: abstracts. XVII All-Russia Cardiovascular Surgeons Congress. *Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS*. 2011. T. 12, No. 7 (Attachment). P. 59 [in Russian].
3. Alshibaya M.M., Movsesyan R.A., Chragyan V.A., Arutyunyan V.B., et al. Modified method of surgical correction of the interventricular septum postinfarction rupture: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young Scientists. *Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS*. 2008. T. 9, No. 3 (Attachment). 40 [in Russian].
4. Alshibaya M.M., Chragyan V.A., Zhuginisov D.S. et al. Results of a one-stage mitral valve correction at the hospital stage after geometric reconstruction of the left ventricle and coronary bypass: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young Scientists. *Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS*. 2008. T. 9, No. 3 (Attachment). 104 [in Russian].
5. Bokeria L.A., Aslanidi I.P., Golukhova E.Z., Scintigraphic perfusion indices and left ventricular myocardial function in patients with ischemic heart disease before and after revascularization. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2003. № 1. P. 36-43 [in Russian].
6. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Irskhanov A.K. Coronary artery bypass graft after transluminal balloon angioplasty and stenting of the coronary arteries: abstracts. XII Annual SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS Session with All-Russia Conference of Young Scientists. *Bulletin of the SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS*. 2008. T. 9, No. 3 (Attachment). 40 [in Russian].
7. Bokeria L.A., Buziashvili Y.I., Klyuchnikov I.V. Ischemic remodeling of the left ventricle. M.: SCCVS n.a. A.N. Bakulev RAMS, 2002. P. 25-50 [in Russian].
8. Bokeria L.A., Makarenko V.N., Buziashvili Y.I. MRI in the imaging of left ventricle geometry in patients with postinfarction left ventricular aneurysm before and after surgical correction. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2002. № 4.S. 17-23 [in Russian].
9. Bokeria L.A., Mozhina A.A., Roeva L.A. Geometry of the left ventricle and its significance in the pathogenesis of hemodynamic disorders in postinfarction heart aneurysm. *Blood circulation and cardiac surgery pathology*. 1998. № 2-3. Pp. 51-53 [in Russian].
10. Vasilidze T. V. Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysms: author's abstract, doctor of med. sciences dissertation. M., 1986 [in Russian].
11. Dzemeshevich S.L., Stevenson L.C. Diseases of the mitral valve. Function, diagnosis, treatment. M.: Geotard, Medicine, 2000. C. 280-298 [in Russian].
12. Dor V., Saab V., Cost P., et al., Intraventricular patch plasty with a shutdown of the affected interventricular septum to restore an ischemic damage of the left ventricle: technique, results, indications resulting from more than 600 cases. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 1997. № 1. P. 13-19 [in Russian].
13. Poddubny A.V., Dyuzhikov A.A. Peculiarities of surgical treatment of extensive left ventricle aneurysms. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009. № 6. T. 2. P. 25-28 [in Russian].
14. Ursulenko V.I. Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysms in the course of treatment using different methods of plasty of the left ventricle after aneurysmectomy in ischemic heart disease patients. *Physics of the living*. 2008. T. 16, No. 1. P. 152-160 [in Russian].
15. Ursulenko V.I., Rudenko A.V., Yakob L.V., Verich N.M. Frequency of occurrence, clinical peculiarities and methods of surgical treatment of the left ventricle posterior basal aneurysms. *Ukrainian cardiovascular surgeons association's work collection*. No. 18. P. 155-179 [in Russian].
16. Feigenbaum H. Echocardiography. M.: Vidar, 1999. C. 201-236 [in Russian].
17. Athanasuleas C.L., Stanley A.W., Buckberg G.D. et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive endoventricular surgery, returning torsion original radius elliptical shape to the LV. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001. Vol. 37. P. 1199-1209.
18. Bokeria L.A., Alshibaya M.D., Gorodkov A.J., Dorofeev A.V. Left ventricular geometry reconstruction in ischemic cardiomyopathy patients with predominantly hypokinetic left ventricle. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2006. Vol. 29. P. 251-258.
19. Buckberg G.D. Early and late results of the left ventricular reconstruction in thin-walled chambers: is this our patient population? *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 2004. Vol. 128, No. 1. P. 21-26.
20. Dasarathan C., Prashant V. et al. Surgical repair of post-infarct true posterobasal ventricular aneurysm with mitral valve replacement and coronary revascularization: a case report. *J. Univ. Heart Ctr*. 2012. Vol. 7, No. 1. P. 37-39.
21. Di Donato M., Sabatier M., Dor V., Buckberg G. and The RESTORE Group Ventricular arrhythmias after LV remodeling:

- surgical ventricular restoration or ICD? *Heart Fail. Rev.* 2005. Vol. 9. P. 673-677
22. Di Donato M., Toso A., Dor V. et al. Surgical ventricular restoration improves mechanical intraventricular dyssynchrony in ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2536-2543.
 23. Dor V., Di Donato M., Sabatier M. et al., The RESTORE Group. Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 13, No. 4. P. 435-447.
 24. Ferrazzi P., Matteucci M. L., Merlo M., Iacovoni A. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: the relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006. Vol. 31, No. 2. P. 357-363.
 25. Isomura T., Taiko Horii, Hisayoshi Suma, Buckberg G. D. Septal anterior ventricular exclusion operation (pacopecty) for ischemic dilated cardiomyopathy: treat form not disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. P. 245-250.
 26. Joshua D., Adams M., Lynn M. Does preoperative ejection fraction predict operative mortality with left ventricular restoration? *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82. P. 1715-1720.
 27. Klein P., Bax J. et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Vol. 34. P. 1149-1157.
 28. Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 124. P. 886-890.
 29. Menicanti L., Di Donato M., Castelvechio S. et al. And The RESTORE Group. Functional ischemic mitral regurgitation in anterior ventricular remodeling: results of surgical ventricular restoration with and without mitral repair. *Heart Fail. Rev.* 2005. Vol. 9, No. 4. P. 501-507.
 30. Messika Zeitoun D., Yiu S.F., Grigioni F. Z. et al. Determinants and prognosis mitral regurgitation. *Ann. Cardiol. Angiol.* 2003. Vol. 52. P. 86-90.
 31. Pellizzon G. G., Grines L., Cox D. A. Importance of mitral regurgitation patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 1368-1374.
 32. Perloff J. K., Roberts W. C. The mitral apparatus. Functional anatomy mitral regurgitation. *Circulation.* 2004. Vol. 46. P. 227-239.
 33. Raman J., Dixit A. et al. Geometric endoventricular patch repair of inferior left ventricular scars improves mitral regurgitation and clinic outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72. P. 1055-1058.
 34. Sagimoto T., Yoshii S. et al. A modified infarct exclusion repair of posterior postinfarction ventricular perforation: triple-patch technique for postinfarction ventricular septal perforation in 2 female patients. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 17. P. 90-93.
 35. Sartipy U., Albage A., Lindblom D. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 762-769.
 36. Sartipy U., Albage A., Lindblom D. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 27, No. 6. P. 1005-1010.
 37. Shapira O., Davidoff R. et al. Repair of left ventricular aneurysm: long-term results of linear repair versus endoaneurysmorrhaphy. *Ann. Thorac. Surg.* 1997. Vol. 63. P. 701-705.
 38. Torrent-Guasp F., Kocica M. J., Corno A. F., Komeda M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. The normal macroscopic structure of the heart. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Vol. 27, No. 2. P. 191-201.
 39. Zamorano J., Perez de Isla L., Oliveros L. et al. Prognostic influence of mitral regurgitation prior to a first myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26, No. 4. P. 343-349.

Accepted for publication: 04.10.2018



Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСЬ ВРАЩЕНИЯ МЕЖДУ ПОЛЮСАМИ РИСКА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Частая коморбидность фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции продемонстрирована во многих эпидемиологических исследованиях. Большинству пациентов с установленным диагнозом ФП рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия (АКТ) с целью профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). При дисфункции почек на всех стадиях ХБП наблюдаются изменения в системе гемостаза,

связанные как с повышением протромбогенной активности, так и развитием коагулопатии, увеличивающей угрозу кровотечения. Поэтому у пациентов с ХБП и ФП важным аспектом АКТ является выбор оптимального антикоагулянта, обеспечивающего баланс между рисками инсульта и геморрагических осложнений, чему и посвящена данная статья.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, варфарин-индуцированная нефропатия, дабигатран

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна	Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kobalava_zhd@rudn.university, тел. 8(499)134-6591
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шаваров Андрей Анатольевич	К.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: shavarov@yahoo.com, тел. 8(499)135-9177

✉ shavarov@yahoo.com

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий: ось вращения между полюсами риска. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:64-72/ Kobalava Zh.D., Shavarov A.A. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation: the axis of rotation between the poles of risk. Eurasian cardiological journal. 2018, May 25; 2:64-72 [in Russian]

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) является высокой, достигая 27% у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе [1-3]. Продвинутой ХБП так же взаимосвязана с ФП [4, 5]. Более того, ХБП часто устанавливается в сопутствующем диагнозе у пациентов с ФП [6]. Дисфункция почек запускает комплекс патофизиологических реакций, включающих как гипо-, так и гиперкоагуляцию [7]. Прослеживается тесная связь между ХБП и геморрагическими осложнениями, обусловленными приемом антикоагулянтной терапии (АКТ). Как следствие, выраженная ХБП рассматривается в качестве предиктора АКТ-ассоциированных кровотечений во многих шкалах риска [8-13]. С другой стороны, пациенты с ФП при наличии ХБП тяжелой и даже умеренной стадий отличаются более высоким риском ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в сравнении с лицами с нормальной функцией почек [14, 15].

Данная статья посвящена вопросам выбора орального антикоагулянта (ОАК) у пациентов с ФП в сочетании с ХБП.

Распространенность хронической болезни почек и фибрилляции предсердий

Распространенность ХБП в общей популяции увеличивается с возрастом [16], а при развитии у пациентов ХБП повышается заболеваемость и смертность [14].

В ряде популяционных исследований было показано, что распространенность ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек [4, 5, 17]. Так, например, в исследовании CRIC (n=3267) распространенность ФП в целом составила 18%, а при сравнении подгрупп у пациентов с СКФ <45 ФП встречалась на 4,4% чаще, чем у лиц с СКФ ≥45 мл/мин (p<0,001) [5]. В крупном Японском исследовании (n=41417) в зависимости от верхних, средних или нижних тертилей СКФ распространенность ФП была 0,9%, 1,2 и 2,8% соответственно [17]. В исследовании REGARDS, включавшем 26917 пациентов с документированной на электрокардиограмме (ЭКГ) ФП, распространенность аритмии сердца составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% у пациентов с ХБП 1-2 стадии, 2,7% – при ХБП 3 стадии, 4,2% – при ХБП 3 стадии, а отношение шансов (ОШ) развития

ФП, скорректированное по возрасту, расе и полу, было 2,67 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,04-3,48), 1,68 (95% ДИ 1,26-2,24) и 3,52 (95% ДИ 1,73-7,15) соответственно [4].

Альбуминурия, как показатель дисфункции почек, так же ассоциируется с повышенным риском развития ФП [18, 19]. В работе McManus D. и соавт., включавшей 965 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), при отношении альбумин/креатинин (А/К) в моче >15 мг/г распространенность ФП увеличивалась в 4,6 раза в сравнении с отношением А/К <7 мг/г [18]. В Голландском исследовании ($n=7546$) у пациентов с микроальбуминурией распространенность ФП была выше почти в 2 раза (относительный риск [ОР] 1,93; 95% ДИ 1,10-3,37; $p<0,05$) [19].

Хотя большинство исследований, изучавших ФП и ХБП, имели поперечный дизайн, схожие результаты были получены и в работах с продольным дизайном исследования. В исследовании Niigata ($n=223877$, средний возраст 61 год) в течение 6-летнего периода наблюдения ФП развилась у 2947 (1,3%) пациентов, а скорректированная частота развития ФП была 2,2 при СКФ ≥ 60 мл/мин и 5,2 на 1000 человеко-лет при СКФ <60 мл/мин (ОР 1,38; 95% ДИ 1,14-1,66; $p<0,001$) [20]. Риск развития ФП возрастал при более низкой исходной СКФ, и такая взаимосвязь сохранялась даже после исключения из анализа пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД).

В исследовании ARIC ($n=10328$), в котором период наблюдения был 10 лет, возникновение ФП de novo наблюдалось у 788 (7,6%) пациентов [21]. После корректировки по традиционным факторам риска, включавшим возраст, систолическое артериальное давление (САД), индекс массы тела, СД, в сравнении с лицами без дисфункции почек ОР развития ФП при ХБП 2, 3 и 4 стадий составил 1,29 (95% ДИ 1,05-1,58), 1,70 (95% ДИ 1,31-2,20) и 3,41 (95% ДИ 2,18-5,32) соответственно [21]. Вдобавок к этому частота ФП увеличивалась соразмерно росту альбуминурии, достигая 5,8, 14,6 и 26,6 случаев на 1000 человеко-лет при отношении А/К в моче <30 , 30-299 и >300 соответственно ($p<0,0001$).

Альбуминурия в сочетании со сниженной СКФ повышает риск ФП. В упомянутом выше исследовании REGARDS альбуминурия увеличивала в 1,5 и 2,5 раза ОШ развития ФП в подгруппах с СКФ >60 и 30-59 мл/мин соответственно [4]. Сходным образом частота ФП увеличивалась при более низкой СКФ на каждую страту отношения А/К в моче в исследовании ARIC [21]. Например, у пациентов с отношением А/К 30-299 мг/г частота ФП возрастала с 8 до 30% по мере снижения СКФ от >90 до 15-29 мл/мин.

Распространенность ФП обычно выше у пациентов с тяжелой ХБП, требующей гемодиализа, и колеблется от 5 до 27% в зависимости от длительности диализной терапии, ассоциированных факторов риска и клинического варианта ФП [22, 23]. В соответствии с отчетами Американской национальной базы данных USRSD у пациентов на гемодиализе распространенность ФП возрасла с 3,5% в 1992 г. до 10,7% в 2006 г., что частично может быть объяснено старением популяции, и поэтому доля пациентов ≥ 85 лет за этот отрезок времени увеличилась с 10 до 22,5% [23]. Кроме того смертность среди пациентов, получающих диализную терапию, при наличии ФП повышается в 2 раза.

Таким образом, распространенность ФП выше у больных с, чем без ХБП. Увеличение риска развития ФП ассоциировано со снижением СКФ и выраженностью альбуминурии, сопро-

вождающих развитие ХБП. Возникновение ФП ухудшает прогноз пациентов с терминальной ХБП.

Влияние хронической болезни почек и фибрилляции предсердий на заболеваемость и смертность

Вследствии тесной взаимосвязи ФП со структурной патологией сердца влияние первой на заболеваемость и смертность не всегда удается четко проследить, т.к. в ряде клинических ситуаций трудно определить, обусловлено ли осложнение ФП или выраженным ремоделированием сердца и связанной с ним аритмией.

В сравнении с СКФ >59 у пациентов с СКФ 45-59 мл/мин в 1,2 раза выше скорректированный ОР смерти и в 1,1 раза выше ОР госпитализации, которые возрастают при СКФ <15 мл/мин до 5,9 и 3,1 раз соответственно [24]. Анализ базы данных USRSD показал, что у пациентов с терминальной ХБП ежегодная смертность составляет 5% при документированной ФП и только 2% при отсутствии аритмии [14]. Трехлетняя смертность у пациентов с терминальной ХБП, имеющих госпитализацию по поводу ФП, так же достоверно выше, чем в группе контроля (53 против 45%) [25]. Более того, в одном одноцентровом исследовании с продольным дизайном ($n=149$) показатель смертности за 4-летний период наблюдения у больных с терминальной ХБП и ФП был еще хуже: 81 против 29% у лиц без аритмии [26]. В исследовании REPOSE было показано, что у пациентов с ФП более высокие значения расчетной СКФ ассоциировались с более низким риском как госпитальной (ОР 0,96; 95% ДИ 0,94-0,99; $p=0,011$), так и трехмесячной смертности после выписки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,94-1,00; $p=0,038$) [27].

Исследований о влиянии ФП на смертность пациентов с ХБП с менее продвинутыми, чем терминальная, стадиями нет, поэтому, даже не принимая в расчет, является ли ФП независимым предиктором или только фактором риска смерти, клиницисты должны четко представлять последствия данной аритмии у пациентов с ХБП, связанные со значимым повышением заболеваемости и смертности.

Риск инсульта у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляции предсердий

Инсульт и системные тромбоэмболии являются серьезными осложнениям ФП, и в одних работах было продемонстрировано повышение риска инсульта и ТЭО у пациентов с ХБП, получающих диализную терапию, при возникновении ФП [28-30], хотя по результатам других исследований такой взаимосвязи не было установлено [16, 31].

В ретроспективном исследовании ATRIA ($n=10908$) у пациентов с ФП протеинурия увеличивала риск ТЭО на 54%, а прогрессирующее ухудшение СКФ ассоциировалось с повышением риска инсульта таким образом, что у пациентов с СКФ <45 мл/мин риск инсульта был выше на 39%, чем у лиц с нормальным функциональным состоянием почек [32].

Bonde A. и соавт. изучали у пациентов с ФП, включенных в Датский регистр, взаимосвязь между ХБП и риском ТЭО в зависимости индекса по шкале CHA₂DS₂VASc, а так же клиническую эффективность проводимой АКТ варфарином. Из 154229 пациентов с неклапанной ФП у 11128 (7,2%) больных была установлена нетерминальная ХБП, а у 1728 (1,1%) – терминальная ХБП, по поводу которой они получали гемодиализ,

перitoneальный диализ или была выполнена трансплантация почек [33]. У пациентов с ФП и терминальной ХБП, имевшим индекс по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 , варфарин достоверно снижал относительный риск (ОР) смерти от всех причин на 15% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-0,99). В группе пациентов с нетерминальной ХБП и индексом по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 варфарин уменьшал ОР комбинированной конечной точки, включавшей фатальный инсульт и фатальное кровотечение, на 29% (95% ДИ 0,57-0,88), ОР сердечно-сосудистой смерти – на 20% (95% ДИ 0,74-0,88), а ОР смерти от всех причин – на 36% (95% ДИ 0,60-0,69) [33].

Объединенный анализ трех рандомизированных клинических исследований SPAF выявил взаимосвязь между дисфункцией почек и ТЭО у пациентов с ФП, не принимающих варфарин. Спустя 2 года наблюдения частота наступления комбинированной конечной точки, включавшей инсульт и ТЭО, была выше при сравнении лиц с и без ХБП (9,2 против 4,1%, $p=0,004$) [34]. В небольшом одноцентровом исследовании, включавшем 387 пациентов с ФП, было показано, что ХБП ассоциировалась с повышенным риском инсульта независимо от исходного индекса по шкале CHADS₂ [35].

У пациентов с индексом риска ТЭО по шкале CHADS₂=6 ежегодная частота инсультов составляет 18,2% [36], но при отсутствии всех факторов риска этой шкалы в случайной выборке пациентов с ФП и терминальной ХБП частота инсультов колеблется от 17,4 до 24% в год [8, 26]. Поэтому шкала CHADS₂ может недооценивать риск инсульта и ТЭО у пациентов с ХБП.

С другой стороны, результаты некоторых исследований показывают, что ФП повышает риск инсульта и ТЭО у больных с ХБП. В исследовании DORPS у пациентов с терминальной ХБП с ФП было связано увеличение ОР инсульта или цереброваскулярных событий на 28% (95% ДИ 1,01-1,62; $p=0,048$) [37]. В исследовании Vazquez E. и соавт., в котором в течение 4 лет наблюдалось 256 пациентов с терминальной ХБП на гемодиализе, ФП исходно была у 31 пациента, а еще у 28 аритмия развилась в течение среднего 2-летнего периода наблюдения. В общей сложности ФП увеличивала риск смерти в 1,7 раза, а риск инсульта – в 9,8 раза [29]. В другом продольном клиническом исследовании, наблюдавшем 488 пациентов на длительном гемодиализе, при наличии ФП смертность была выше на 21% [38].

Guo Y. и соавт. показали, что у лиц с ФП и СКФ < 60 мл/мин последующее ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением риска серьезных клинических событий [39]. Так, абсолютное или относительное снижение СКФ ≥ 25 мл/мин повышало риск инсульта более чем в 2 раза в сравнении с лицами, у которых функциональное состояние почек было стабильным на протяжении 6 мес. наблюдения.

Некоторые авторы в своих работах доказали, что СКФ может быть не только независимым предиктором смертности при инсульте [40], но и предсказывать у пациентов после инсульта неблагоприятные клинические исходы, такие как усиление неврологического дефицита, плохое функциональное восстановление [41, 42].

В совокупности полученные данные позволяют говорить о том, что у пациентов с ФП нарушение функции почек увеличивает риск ТЭО, что связано с изменениями в свертывающей системе крови и дисфункцией тромбоцитов при ХБП, сопровождающимися усилением как венозного, так и артериального тромбообразования [43].

Применение варфарина у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Текущие рекомендации по профилактике инсульта и ТЭО основываются на выводах проспективных когортных исследований и предполагают экстраполяцию их результатов на общую популяцию пациентов с ФП, при этом доказательная база эффективности АКТ у лиц с тяжелой дисфункцией почек не достаточна, т.к. СКФ < 30 мл/мин являлась критерием для исключения пациентов из рандомизированных исследований. Тем не менее, назначение ОАК, в особенности варфарина, у пациентов с продвинутой ХБП варьирует от 2% в Германии до 37% в Канаде [37]. Такая гетерогенность отражает неопределенность между риском и пользой в применении АКТ у данной категории пациентов.

У большинства пациентов с ФП терапия варфарином эффективна в снижении риска ишемического инсульта и ТЭО. Однако влияние дисфункции почек на эффекты варфарина у пациентов с ФП долгое время оставались неизученными.

Abbott K. и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 3374 пациента на гемодиализе, из которых у 123 в период наблюдения были госпитализации по поводу ФП, обнаружили, что кумулятивная смертность от всех причин была достоверно ниже у больных, получавших варфарин, чем у тех, кто не принимал АВК (ОР 0,36; 95% ДИ 0,16-0,82; $p=0,014$) [25]. Olesen J. и соавт. у пациентов с ФП, включенных в Датский регистр, продемонстрировали достоверное снижение риска ТЭО как в целом, так и в группе больных с терминальной ХБП. При сравнении пациентов с и без ХБП варфарин снижал ОР инсульта и ТЭО на 24% (95% ДИ 0,64-0,91; $p=0,003$) [44].

Однако результаты других исследований показали, что варфарин может быть потенциально опасным у пациентов с терминальной ХБП [23, 45, 46]. В крупных обсервационных исследованиях у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, назначение варфарина повышало более чем в 2 раза риск ишемического инсульта в сравнении с лицами, не получавшими АВК.

У пациентов с ФП и нетерминальной ХБП эффективность терапии варфарином в профилактике инсульта и ТЭО очевидна, о чем свидетельствуют результаты трех обсервационных исследований [44, 47, 48]. При этом в Датском когортном исследовании АКТ варфарином достоверно увеличивала риск кровотечений на 36%, а при сочетании варфарина с аспирином это риск увеличивался до 63% [44].

Vazquez E. и соавт. 2003 г. в рамках одноцентрового исследования, включавшего 29 пациентов с терминальной ХБП, одними из первых установили связь между АКТ варфарином и кровотечениями [9]. Было показано, что ежегодная частота кровотечений у пациентов, не принимающих ОАК, составила 11%, у пациентов, получающих дезагреганты, – 16%, а у больных, получающих АВК, – 26%. Из 13 пациентов, получавших варфарин, у 10 были зарегистрированы большие кровотечения, источником которых, в основном, был желудочно-кишечный тракт. Авторы работы отмечают, что международное нормализованное отношение (МНО) у этих пациентов превышало рамки терапевтического диапазона, но ни одно из геморрагических осложнений не было фатальным.

В исследовании Limdi N. и соавт. ($n=578$) оценивалось влияние функционального состояния почек на режим дозирования варфарина, адекватность гипокоагуляции и риск геморрагических осложнений [49]. Связанный с ФП риск ТЭО явился пока-

занием к назначению АКТ у 134 (40%) пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин, у 99 (56%) – с СКФ 30–50, у 23 (43%) – с СКФ < 30 мл/мин. Пациенты с тяжелой ХБП получали достоверно более низкие дозы варфарина в сравнении с пациентами с ХБП умеренной и легкой стадий (3,9 [3,5–4,4] против 4,3 [4,0–4,6] против 4,8 [4,6–5,0] мг/сут соответственно, $p = 0,0002$) вне зависимости от генотипов CYP2C9 и VKORC1, определяющих фармакокинетические параметры метаболизма варфарина. Так же результаты этой работы показали, что время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона 2–3 было наименьшим у пациентов с тяжелой ХБП, что увеличивало риск гиперкоагуляции (МНО > 4 , $p = 0,052$). Доли пациентов с целевым значением МНО при СКФ ≥ 60 , СКФ 30–50 и СКФ < 30 мл/мин были 49,7, 45,7 и 45,6% соответственно ($p = 0,049$). Пациенты с тяжелой ХБП имели в 2,4 раза (95% ДИ 1,1–5,3) выше риск больших кровотечений, чем лица с ХБП умеренной и легкой стадий.

В реальной клинической практике ХБП, особенно у пациентов пожилого возраста, имеет независимую ассоциацию с более редким назначением АКТ. Результаты исследования REPOS1 продемонстрировали взаимосвязь между сниженной СКФ и более низким процентом назначения ОАК [27]. Вероятность АКТ-ассоциированных кровотечений при ФП особенно высока у пациентов с терминальной ХБП. Данные Итальянского нефрологического регистра пациентов с ФП, находящихся на хроническом гемодиализе, показал, что индекс по шкале CHADS2 не является основанием для развертывания терапии антагонистом витамина К (АВК), и только постоянная форма ФП служит фактором, имеющим положительную связь с назначением варфарина. Поэтому получают терапию АВК менее 50% пациентов с ФП [50]. Такая специфическая группа пациентов характеризуется очень высокой смертностью, а терапия АВК улучшает их выживаемость, при этом пациенты с наивысшим временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне имели наименьшую частоту кровотечений [51].

Несмотря на то, что повышенный риск кровотечений часто ставит под сомнение выбор в пользу назначения ОАК, практикующие врачи должны помнить, что клинический эффект АКТ в снижении смертности и ТЭО превышает неблагоприятный риск возможных кровотечений, особенно у пациентов как со старческой астенией, так и с ХБП [44].

Варфарин-индуцированная нефропатия

Побочные эффекты, связанные с передозировкой варфарина, в отношении функции почек хорошо известны и включают гематурию, петехии и экхимозы, геморрагический васкулит, интерстициальный нефрит [52, 53]. В последние годы появилось описание еще одного осложнения АВК, так называемой варфарин-ассоциированной нефропатии (ВАН), которая заключается в увеличении уровня креатинина $> 26,5$ мкмоль/л при повышении в пределах недели после повышения МНО > 3 без очевидных признаков кровотечения [54].

В одном из первых наблюдений острого почечного повреждения (ОПП) констатировалась связь коагулопатии, обусловленной приемом варфарина, с истончением клубочковой базальной мембраны (КБМ) и последующей распространенной тубулярной обструкцией [55]. Позже подобный синдром был описан у пациентки с неактивной системной красной волчанкой, у которой так же выявлялось утолщение КБМ [56]. Механизм развития ВАН у таких пациентов включает избыточную гипокоагуляцию (МНО 6–9), при которой у больных развивается патологическое истончение или утолщение КБМ, что в обоих случаях определяет спонтанную массивную гематурию [57].

Brodsky S. и соавт. у 9 пациентов с ХБП, у которых имели место ОПП на фоне умеренной гипокоагуляции (МНО $4,4 \pm 0,7$) и гематурия, выполнили биопсию почек, продемонстрировавшую тяжелую и распространенную тубулярную обструкцию эритроцитарными цилиндрами при нормальном или минимально измененном строении гломерулярного аппарата [58]. Т.е. доказанная при биопсии клубочковая гематурия носила непредвиденный характер. Кроме того, у большей части пациентов функция почек не восстановилась или улучшилась незначительно. Следующим этапом эта группа авторов выполнила ретроспективный анализ данных 4-летней нефрологической программы, наблюдавшей 103 пациентов с ХБП 2–4 стадий, из которых у 49 был зафиксирован хотя бы один эпизод МНО > 3 [59]. Из 49 у 18 (37%) пациентов обнаружилось непредвиденное повышение креатинина $> 26,5$ мкмоль/л в пределах той недели, когда МНО на фоне приема варфарина было > 3 , и в этой группе пациентов отмечалась более ускоренная прогрессия ХБП [59].

Схожие результаты были получены при анализе более представительной выборки из 4006 пациентов, получавших варфарин [54]. Варфарин-ассоциированная нефропатия была отмечена у 33% пациентов с установленной ХБП и у 16,5% с сохранной функцией почек. К факторам риска развития ВАН были отнесены возраст, предшествующая ХБП, артериальная гипертензия (АГ), СД, диабетическая нефропатия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Больные с ВАН чаще получали аспирин (35 против 28%, $p = 0,001$). Пятилетняя выживаемость была достоверно ниже у пациентов с ВАН, чем у лиц без данного осложнения (58 против 73%, $p < 0,001$). Наивысший риск смерти был в первых неделях после повышения МНО > 3 (ОР в 1-ую неделю 3,65; 95% ДИ 2,81–4,75), после чего ОР прогрессивно снижался, теряя статистическую значимость спустя 6 мес.

Таким образом, при назначении терапии АВК у врачей должна быть настороженность в отношении потенциального варфарин-ассоциированного ОПП, которое может развиваться у пациентов без анамнеза ХБП и сопряжено с повышенной смертностью.

Балансирование между полярными рисками инсульта и кровотечений

Пациенты с ФП и ХБП представляют собой специфическую группу. Многие патофизиологические механизмы изменяются при дисфункции почек [60, 61], что приводит на всех стадиях ХБП (но особенно при терминальной) к парадоксальным сдвигам в системе гемостаза как в сторону повышения протромбогенной активности, увеличивающей риск ТЭО, так и в сторону коагулопатии с повышенной угрозой кровотечения [7, 9, 14, 26, 61]. Этим объясняется высокая частота и ишемических инсультов, и геморрагических осложнений у данной категории пациентов. В практическом аспекте позитивный эффект ОАК перевешивает опасность кровотечений. Даже в общей популяции пациентов с ФП имеется небольшая зона U-образного распределения в пределах МНО от 2 до 3 для предотвращения ишемических инсультов и избежания геморрагических событий [62]. Оптимальный диапазон уровня МНО для пациентов с ХБП остается неизвестным.

Применение дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Как известно, все новые ОАК (НОАК) частично элиминируются почками. Sardar P. и соавт. опубликовали результаты

мета-анализа 10 крупных рандомизированных клинических исследований III фазы, в который было включено 40693 пациента с ФП и легкой (СКФ 50-79 мл/мин) или умеренной (30-49 мл/мин) дисфункцией почек, и в котором оценивались эффективность и безопасность НОАК (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) в сравнении с варфарином [63]. У пациентов с легкой дисфункцией почек в сравнении с варфарином НОАК достоверно снижали риск инсульта и ТЭО на 30% (95% ДИ 0,64-0,92), а риск больших и клинически значимых небольших кровотечений на 29% (95% ДИ 0,72-0,90). У пациентов с умеренной дисфункцией почек отмечалось достоверное уменьшение риска ТЭО (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92) при отсутствии различий в профиле безопасности (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Анализ чувствительности двух дозовых режимов дабигатрана 150 и 110 мг 2 р/сут показал сопоставимость результатов с первичными исследованиями данного препарата.

В ретроспективном анализе исследования RE-LY у пациентов с ФП сопоставлялись эффективность и безопасность двух доз дабигатрана (n=6004), назначаемых в соответствии с инструкцией по применению, в сравнении с варфарином (n=6022). При индивидуальном выборе дозы 110 (29% случаев) или 150 мг (71% случаев) 2 р/сут лечение дабигатраном сопровождалось достоверным снижением риска ишемического инсульта и ТЭО (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,91), геморрагического инсульта (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,44), смерти от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98) и смерти от сосудистых причин (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95), больших кровотечений (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98), жизнеугрожающих больших кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91), внутричерепных кровотечений (ОР 0,28; 95% ДИ 0,17-0,45), любых кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92), при этом риск больших желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,59) [64].

В субанализе исследования RE-LY (n=17951) по заранее предусмотренным переменным Hijazi Z. и соавт. изучали частоту клинических исходов в зависимости от функции почек у пациентов, получавших по поводу ФП дабигатран или варфарин [65]. Было отмечено повышение частоты инсультов, ТЭО, кровотечений и летальных исходов по мере ухудшения функции почек. В сравнении с варфарином частота ишемических инсультов и ТЭО была ниже при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и сопоставимой при назначении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут без значимой гетерогенности в подгруппах с СКФ ≥ 80 , 50-80 и СКФ < 50 мл/мин ($p = 0,1$). Терапия дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут сопровождалась меньшим риском больших кровотечений во всех подгруппах СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ($p = 0,06$), и ассоциировалась с достоверным снижением данного риска (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27-0,62; $p = 0,0012$) у пациентов в подгруппе с СКФ ≥ 80 мл/мин, рассчитанной по формуле СКД-EPI. В отношении дабигатрана в дозировке 150 мг 2 р/сут можно отметить так же отсутствие значимых различий в частоте больших кровотечений во всех подгруппах СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, в сравнении с варфарином и достоверное уменьшение риска больших кровотечений (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41-0,84; $p = 0,005$) в подгруппе с СКФ ≥ 80 мл/мин, рассчитанной по формуле СКД-EPI.

В под-исследовании RE-LY, включавшем 16490 пациентов пожилого возраста с ФП, было выявлено, что в течение 30-месячного периода наблюдения СКФ снижалась более значимо на терапии варфарином ($-3,7 \pm 0,2$ мл/мин), чем дабигатраном в дозе 110 мг ($-2,6 \pm 0,2$ мл/мин, $p = 0,0009$) и в дозе

150 мг ($-2,5 \pm 0,2$ мл/мин, $p = 0,0002$) [66]. Снижение СКФ $> 25\%$ с меньшей вероятностью было характерно для дабигатрана в дозе 110 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69-0,96; $p = 0,017$) и в дозе 150 мг (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93; $p = 0,006$) в сравнении с варфарином на протяжении более чем 18-месячного периода наблюдения. В целом пациенты с ФП при наличии СД имели более низкий уровень СКФ, чем лица без СД (64,0 против 66,4 мл/мин, $p < 0,0001$), и более значимое ухудшение функции почек. К 30 мес. наблюдения снижение СКФ при сопутствующем СД было выше у пациентов, принимавших варфарин, а не дабигатран ($p < 0,005$). Следует отметить ассоциацию более быстрого снижения СКФ с предшествующей АКТ варфарином и слабым контролем уровня гипокоагуляции (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне $< 65\%$). Пациенты с избыточной гипокоагуляцией (МНО > 3) на фоне приема варфарина так же отличались более выраженным снижением СКФ, чем лица с целевым или низким (< 2) уровнем МНО.

В одно из последних ретроспективных когортных исследований с использованием медицинской базы данных Medicare с ноября 2011 по декабрь 2013 гг. было включено 18441 пациентов с ФП для сравнительной оценки эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг 2 р/сут против ривароксабана 20 мг 1 р/сут, дабигатрана 75 мг 2 р/сут против ривароксабана 15 мг 1 р/сут [67]. Достоверных различий в частоте ишемических инсультов между группами сравнения не было выявлено. Ривароксабан в дозе 20 мг в сравнении с дабигатраном в дозе 150 мг ассоциировался с более высокими рисками развития других ТЭО (ОР 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44), больших кровотечений (ОР 1,32; 95% ДИ 1,17-1,50) и смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,19-1,56). Риски ТЭО, не включающих инсульт (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15-1,62), больших кровотечений (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25-1,82), смерти (ОР 1,21; 95% ДИ 1,04-1,41) при использовании низких доз так же были выше у ривароксабана, чем у дабигатрана.

После коррекции по индексу соответствия в группах оптимальных доз дабигатрана и ривароксабана доля пациентов с ХБП составила 27%, а в группах безопасных доз – 52%. В подгруппах пациентов с ФП и ХБП профиль безопасности ривароксабана в дозе 20 мг был менее благоприятным, чем дабигатрана в дозе 150 мг в отношении рисков больших кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,10-1,64), любых кровотечений (ОР 1,17; 95% ДИ 1,06-1,29) и смерти от всех причин (ОР 1,33; 95% ДИ 1,09-1,63), так же как и ривароксабана в дозе 15 мг против дабигатрана в дозе 75 мг в отношении рисков больших кровотечений (ОР 1,48; 95% ДИ 1,17-1,88) и любых кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,18-1,52).

Таким образом, в сравнении с другими НОАК дабигатран является единственным препаратом, режимы дозирования которого были полноценно изучены с применением метода рандомизации, что дает возможность осуществлять индивидуализированный подход к выбору дозы дабигатрана, исходя из соотношения эффективность/безопасность. У пациентов с ФП, получающих терапию ОАК, наблюдается снижение функции почек, которое в сравнении с варфарином менее выражено у лиц, принимающих дабигатран. Эффективность терапии дабигатраном в дозе 150 и 110 мг 2 р/сут не зависит от уровня СКФ. При сопоставимой эффективности в профилактике ишемических инсультов дабигатран превосходит ривароксабан в снижении риска других ТЭО, смерти и больших кровотечений, при этом более выгодный профиль безопасности дабигатрана в обеих дозировках сохраняется при наличии у больных ХБП.

Обсуждение

Сочетание дисфункции почек и ФП является частым, и конкурентное сосуществование этих двух патологий приводит к парадоксальному увеличению риска ТЭО и кровотечений.

Как параметр тяжелая дисфункция почек у пациентов с неклапанной ФП не входит в рекомендованную шкалу оценки риска кардиоэмболического инсульта CHA₂DS₂VASc, буквы акронима которой обозначают два больших фактора риска (возраст ≥ 75 лет и предшествующий инсульт), за каждый из которых начисляют по 2 балла, и шесть малых факторов риска (ХСН с систолической дисфункцией, АГ, СД, сосудистые заболевания, возраст от 65 до 74 лет и женский пол) с присуждением за каждый по 1 баллу [68]. При очередной рестратификации риска последнюю букву «с» в акрониме CHA₂DS₂VASc можно было бы предложить расшифровывать как «хроническая (chronic) болезнь почек тяжелой стадии» с оговоркой, что функция почек не является статической и может ухудшаться с течением времени, особенно у пациентов пожилого возраста с множественной коморбидной патологией и сопутствующей медикаментозной терапией.

Одновременно несколько факторов риска инсульта шкалы CHA₂DS₂VASc являются таковыми и для кровотечений, а 3 общепринятых шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, ATRIA и ORBIT в качестве параметра включают дисфункцию почек [69–71]. Здесь важно подчеркнуть, что формально шкалы риска кровотечений не были валидизированы в популяции пациентов с ФП, имеющих ХБП 4–5 стадий, поэтому с осторожностью должны применяться у данной категории больных.

Ориентируясь на то, что пациенты с ФП и умеренной или тяжелой дисфункцией почек имеют повышенный риск инсульта, и кровотечений, и на отсутствие достаточной доказательной базы, т.к. пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин не включались в рандомизированные клинические исследования [2], выбор ОАК, обеспечивающего хорошо контролируемую гипокоагуляцию, является оптимальным подходом к их лечению. В случае назначения варфарина баланс между рисками инсульта и кровотечения самым тесным образом связан с качеством контроля гипокоагуляции, и с этой позиции время нахождения МНО, целевой уровень которого в пределах 2,0–2,5 будет наиболее приемлемым, в рамках терапевтического диапазона должно быть более 70% [72].

Во многих работах у пациентов с ФП и ХБП терапия варфарином с индивидуальным подбором доз обладает более значимым протективным эффектом в отношении инсультов и ТЭО в сравнении с плацебо [15, 37, 39]. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что в сравнении с плацебо или аспиринот АКТ варфарином снижает общую смертность на 26% [34]. Тем не менее некоторые авторы выделяют ослабляющие позитивный эффект варфарина факторы, к числу которых относят возраст пациентов <65 лет, нормальный вариант ЭКГ, систолическое артериальное давление <130 мм рт.ст, отсутствие сопутствующего СД [2].

У пациентов с ФП и терминальной ХБП, находящихся на гемодиализе, в некоторых исследованиях терапия варфарином ассоциировалась с повышенным риском ишемического инсульта. Как было показано в работе Winkelmayr W. и соавт., такое повышение частоты ишемических инсультов скорее является вторичным по отношению к геморрагическим инсультам и не связано с тромбозомболическими церебральными событиями [23]. Другим объяснением повышенного риска

инсульта среди пациентов, принимающих варфарин, может служить отсутствию качественного контроля уровня МНО, что создает предпосылки к уменьшению времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона [45]. Тем не менее для полного понимания таких негативных результатов АКТ варфарином необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Варфарин ответственен за треть экстренных госпитализаций, связанных с развитием лекарственных побочных эффектов, у пациентов старше 65 лет, причем около половины этих госпитализаций отмечается среди лиц старше 80 лет [73]. Одним из осложнений, обусловленным приемом АВК, является ВАН, которая может развиваться у любого пациента независимо от исходной функции почек и взаимосвязана с более высокой смертностью [54]. По данным Brodsky S. и соавт. ВАН развивается у трети пациентов, имеющих в анамнезе ХБП, и у 1/6 части больных с сохранной функцией почек [54].

Применение НОАК при умеренной и тяжелой дисфункции почек могло бы упростить ведение пациентов с ФП такой высокой категории риска. Недавно выполненный мета-анализ продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в сравнении с варфарином при легкой и умеренной дисфункции почек [63]. Однако польза и безопасность НОАК требуют дальнейшего подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Hijazi Z. и соавт. [65] показали возможность достижения эффективной и безопасной гипокоагуляции на фоне приема дабигатрана в условиях сравнения с АКТ, применяющей оптимальные дозы варфарина, в рамках рандомизированного исследования без заранее предусмотренного снижения доз ОАК, как это было спланировано в исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE [74, 75]. При этом эффект дабигатрана не зависел от уровня СКФ.

Частота кровотечений увеличивается по мере прогрессирования дисфункции почек у пациентов на фоне приема варфарина или НОАК безотносительно к степени и вариативности их почечной экскреции [13]. Риск кровотечения у пациентов со сниженной функцией почек определяется многими факторами, включая дисфункцию тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию, коагулопатию, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия [2]. Помимо дисфункции почек другим значимым фактором риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП является возраст, который включен в формулы расчета СКФ [76].

Снижение СКФ согласно формуле расчета СКД-EPI составляет приблизительно 1 мл/мин в год, хотя это уменьшение, как было показано в работе Böhm M. и соавт., более значимо в течение 30-месячного периода наблюдения на терапии варфарином, чем дабигатраном [66]. Начиная с 6 мес. наблюдения, выход за рамки терапевтического диапазона, особенно в случаях чрезмерного повышения МНО, предшествующая терапия АВК определяли более значимое снижение СКФ у пациентов, получавших варфарин, в сравнении с двумя дозами дабигатрана. Это может служить одним из оснований рекомендовать назначение дабигатрана вместо варфарина пациентам с ХБП легкой и умеренной стадий.

Более значимое ухудшение функции почек наблюдалось при сопутствующем СД, однако наличие данной патологии не влияло на достоверность различий в снижении СКФ между группами варфарина и дабигатрана. Прогрессирующее ухудшение функции почек наблюдается у пациентов пожилого возраста с ФП, и этот процесс ускоряется при СД [77]. В ис-

следовании Böhm M. и соавт. годовое снижение СКФ составило -1,15 мл/мин в общей популяции пациентов с ФП и -1,71 мл/мин у лиц с СД, что согласуется с данными других авторов, изучавшими данный вопрос у лиц пожилого возраста.

Непрямое сравнение результатов рандомизированных исследований RE-LY и ROCKET-AF показало, что у пациентов с неклапанной ФП дабигатран более значимо снижает риск инсульта и ТЭО, чем ривароксабан (ОР 1,35; 95% ДИ 1,02-1,78), при отсутствии значимых различий между двумя сравниваемыми НОАК в частоте ишемических инсультов (ОР 1,33; 95% ДИ 0,98-1,78) и кровотечений (ОР 1,12; 95% ДИ 0,92-1,37) [78, 79]. В условиях реальной клинической практики Hernandez I. и соавт. не обнаружили достоверных различий в снижении частоты ишемических инсультов между дабигатраном и ривароксабаном, но установили более низкий риск геморрагических осложнений (за исключением внутримозговых кровотечений, частота которых была сопоставима) при назначении дабигатрана в дозе 150 и 75 мг 2р/сут, и это соотношение рисков между дабигатраном и ривароксабаном сохранялось даже при наличии у пациентов ХБП [67].

Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило использование дабигатрана в дозе 75 мг 2 р/сут у пациентов с ФП и СКФ 15-30 мл/мин [80]. Однако данный параграф не согласуется с Европейскими рекомендациями [68], которые ограничивают назначение дабигатрана, впрочем как ривароксабана и апиксабана, при СКФ <30 мл/мин в связи с отсутствием рандомизированных исследований у данной категории больных. При умеренной дисфункции почек использование сниженной дозы дабигатрана 110 мг 2 р/сут рекомендовано лишь определенным группам больных: лицам ≥80 лет; лицам в возрасте 75-80 лет, имеющим высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥3 баллов); лицам, исходно получающим верапамил [68].

Четырехчасовая сессия диализной терапии элиминирует 68% дозы дабигатрана [81]. Поэтому, с одной стороны, дабигатран противопоказан пациентам с терминальной ХБП, а с другой, – гемодиализ может использоваться в случае развития геморрагических осложнений на фоне приема ингибитора тромбина, уменьшая продолжительность и тяжесть кровотечения.

Таким образом, вследствие старения популяции и увеличения доли лиц пожилого возраста необходимость лечения пациентов с ФП, имеющих сопутствующую ХБП, в повседневной клинической практике неуклонно растет. В сравнении с сохранной функцией почек пациенты с ФП и ХБП, получающие АКТ, имеют повышенный риск инсульта и кровотечений независимо от класса антикоагулянта, будь то АВК или НОАК. Эффективность АВК у больных с нетерминальной ХБП очевидна, однако в сравнении с варфарином дабигатран дает дополнительные клинические преимущества этой группе пациентов. Необходимы проспективные рандомизированные исследования для создания четких рекомендаций по АКТ у пациентов с ХБП, требующих диализной терапии или трансплантации почек.

Заключение

Оптимизация АКТ у пациентов с ФП и ХБП является сложной проблемой, т.к. наличие ХБП, с одной стороны, повышает риск инсульта и ТЭО, с другой стороны, – увеличивает риск смерти и кровотечения, что ставит практикующего врача перед необходимостью разрешения конфликта двух полярных рисков. Антикоагулянты уменьшают риск кардиоэмболического инсульта, связанный с ФП, но при этом усугубляют риск крово-

течений, который и без ОАК высокий вследствие дисфункции почек. Поэтому ОАК у пациентов с ФП и ХБП должен отвечать, по крайней мере, двум требованиям: оптимальной эффективности и максимально возможной безопасности. Варфарин доказал свою эффективность у пациентов с ФП и нетерминальной ХБП, но для обеспечения качественного контроля гипокоагуляции и сохранения приемлемого риска кровотечений необходимы определенные усилия как стороны пациента, так и лечащего врача. Избыточная гипокоагуляция на фоне приема АВК содержит потенциальную угрозу возникновения необратимой или частично обратимой варфарин-ассоциированной нефропатии, которая выявляется у трети пациентов с установленным диагнозом ХБП и повышает смертность.

Снижение с течением времени СКФ у пациентов с ФП, получающих терапию ОАК, менее выражено у лиц, получающих дабигатран, в сравнении с варфарином. Для профилактики инсультов и ТЭО у пациентов с неклапанной ФП рекомендуется использование оптимальной дозы дабигатрана 150 мг 2 р/сут, доказавшей превосходство в снижении риска ишемического и геморрагического инсультов, так же как и в улучшении других клинических исходов, в сравнении с варфарином. С учетом возраста и функционального состояния почек с клинической точки зрения с целью улучшения безопасности целесообразным представляется снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р/сут у пациентов категории высокого риска кровотечения. Эффективность терапии дабигатраном в дозе 150 и 110 мг 2 р/сут не зависит от уровня СКФ. При сопоставимой эффективности в предотвращении инсультов риск кровотечений на АКТ дабигатраном достоверно ниже, чем ривароксабаном, и более выгодный профиль безопасности дабигатрана в обеих дозировках сохраняется у пациентов с ФП при сопутствующей ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banerjee A., Marin F., Lip G.Y. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke*, 2011;42: 3316–22.
2. Marinigh R., Lane D.A., Lip G.Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1339–48.
3. Reinecke H., Brand E., Mesters R., et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705–11.
4. Baber U., Howard V.J., Halperin J.L., et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26–32.
5. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102–7.
6. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011;25:271–8.
7. Falga C., Capdevila J.A., Soler S., et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98:771–6.
8. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam study. *Stroke*.

- 2007;38:3127–32.
9. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J., et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol.* 2003;87:135–9.
 10. Clark N. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly, and in renal insufficiency. *Thromb Res.* 2008;123:58–61.
 11. Lim W. Low-molecular-weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med.* 2008;3:319–23.
 12. Schmid P., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Low-molecularweight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:438–52.
 13. Hoffmann P., Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:757–65.
 14. U.S. Renal Data System (USRDS) 2006 Annual Data Report. Volume 2: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
 15. Apostolakis S., Guo Y., Lane D.A., et al. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3572–9.
 16. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–83.
 17. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K., et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056–9.
 18. McManus D.D., Corteville D.C., Shlipak M.G., et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009;104(11): 1551–5.
 19. Asselbergs F.W., van den Berg M.P., Diercks G.F., et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):73–7.
 20. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158(4):629–36.
 21. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(25):2946–53.
 22. Atar I., Konas D., Acikel S., et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol.* 2006;106(1):47–51.
 23. Winkelmayer W.C., Patrick A.R., Liu J., et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2):349–57.
 24. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
 25. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003;4:1–10.
 26. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C., et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2003;92:868–71.
 27. Corrao S., Argano C., Nobili A., et al., REPOSI Investigators. Brain and kidney, victims of atrial microembolism in elderly hospitalized patients? Data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med.* 2015;26:243–9.
 28. 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;285:2370–5.
 29. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F., et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76:324–30.
 30. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P., et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157:471–81.
 31. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17–28.
 32. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363–9.
 33. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471–82.
 34. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
 35. Nakagawa K., Hirai T., Takashima S., et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):912–6.
 36. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
 37. Wizemann V., Tong L., Satayathum S., et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–106.
 38. Genovesi S., Pogliani D., Faini A., et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):897–902.
 39. Guo Y., Wang H., Zhao X., et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168:4678–84.
 40. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:194–200.
 41. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J., et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology.* 2012;78:1909–15.
 42. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40:1296–303.
 43. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J.* 2009;158(1):141–8.e1.
 44. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
 45. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223–33.
 46. Sood M.M., Larkina M., Thumma J.R., et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis:

- results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2013;84:600–8.
47. Hart R.G., Pearce L.A., Asinger R.W., Herzog C.A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2599–604.
 48. Lai H.M., Aronow W.S., Kalen P., et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009;2:33–7.
 49. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F., et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:912–21.
 50. Genovesi S., Rossi E., Pogliani D., et al. The nephrologist's anticoagulation treatment patterns/regimens in chronic hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Nephrol.* 2014;27:187–92.
 51. Genovesi S., Rossi E., Gallieni M., et al. Warfarin use, mortality, bleeding, and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:491–98.
 52. Kapoor K.G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008;38:281–3.
 53. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167:1414–19.
 54. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011;80:181–9.
 55. Abt A.B., Carroll L.E., Mohler J.H. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:533–6.
 56. Kabir A., Nadasdy T., Nadasdy G., Hebert L.A. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:757–60.
 57. Spetie D.N., Nadasdy T., Nadasdy G., et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:419–27.
 58. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J., et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1121–6.
 59. Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c142–146.
 60. Kaw D., Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006;19:317–22.
 61. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Haemost.* 2004;30:579–89.
 62. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540–6.
 63. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol.* 2014;30:888–97.
 64. Lip G.Y.H., Clemens A., Noack H., et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111:933–42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
 65. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
 66. Bhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S., et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *JACC.* 2015;65(23):2481–93.
 67. Hernandez I., Zhang Y. Comparing stroke and bleeding with rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation: analysis of the US Medicare part D data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(1):37–47. doi: 10.1007/s40256-016-0189-9.
 68. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18:1609–78.
 69. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91–9.
 70. Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E., et al. Clinical classification schemes for predicting haemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713–9.
 71. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–10.
 72. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104:49–60.
 73. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002–12.
 74. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
 75. 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;365:883–91.
 76. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363–72.
 77. Hemmelgarn B.R., Zhang J., Manns B.J., et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006;69:2155–61.
 78. Mantha S., Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012;108(9):476–84.
 79. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjoth F., Rasmussen L.H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738–46.
 80. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(Suppl 1):119S–125S.
 81. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(4):259–68.

Принята к публикации: 18.04.2018 г.



Kobalava Zh.D., Shavarov A.A.

ANTICOAGULANT THERAPY FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION: THE AXIS OF ROTATION BETWEEN THE POLES OF RISK

"Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia

SUMMARY

The frequent comorbidity of atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) in the general population is demonstrated in many epidemiological studies. Most patients with an established diagnosis of AF are recommended to use constant anticoagulant therapy (ACT) to prevent ischemic stroke and thromboembolic complications (TEC). With renal dysfunction, changes in the hemostatic system are observed at all stages of CKD, both

related to an increase in prothrombogenic activity as well as to development of coagulopathy, which increases the threat of bleeding. Therefore, in patients with CKD and AF, an important aspect of ACT is the choice of the optimal anticoagulant, that will provide a balance between the risks of stroke and hemorrhagic complications, to which this article is dedicated.

Key words: *atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, warfarin-induced nephropathy, dabigatran*

Information about authors:

Kobalava Zhanna Davidovna	Ph.D., professor, head of the Department of Internal Diseases with the course of cardiology and functional diagnostics of the Peoples Friendship University of Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: kobalava_zhd@rudn.university, Tel. 8(499)134-6591
The author responsible for communication with the editorial office: Shavarov Andrey Anatolievich	Candidate of medical science, associate professor, associate professor of the Department of Internal Diseases with the course of cardiology and functional diagnostics of the Peoples Friendship University of Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: shavarov@yahoo.com, Tel. 8(499)135-9177

✉ shavarov@yahoo.com

For citation: Kobalava Zh.D., Shavarov A.A. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation: the axis of rotation between the poles of risk. Eurasian cardiological journal. 2018, May 25; 2:74-82.

The prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with terminal chronic kidney disease (CKD) is high, reaching 27% in patients on prolonged hemodialysis [1-3]. Advanced CKD is also interrelated with AF [4, 5]. Besides, CKD is often established in a concomitant diagnosis in patients with AF [6]. Renal dysfunction triggers a complex of pathophysiological reactions involving both hypo- as well as hypercoagulation [7]. There is a close connection between CKD and hemorrhagic complications caused by anticoagulant therapy (ACT). As a consequence, severe CKD is considered as a predictor of ACT-associated bleeding in many risk scales [8-13]. On the other hand, patients with AF in the presence of CKD in severe and even moderate stages are characterized by a higher risk of ischemic stroke and thromboembolic complications (TEC) compared to those with normal renal function [14, 15]. This article is devoted to the choice of oral anticoagulant (OAC) in patients with AF in combination with CKD.

Prevalence of chronic kidney disease and atrial fibrillation

The prevalence of CKD in the general population increases with age [16], and the development of CKD in patients increases morbidity and mortality [14].

In a number of population studies, it was shown that the prevalence of AF increases in proportion to the impairment of renal function [4, 5, 17]. For example, in the CRIC study (n = 3267), the prevalence of AF as a whole was 18%, and when comparing subgroups in patients with a glomerular filtration rate (GFR) <45, AF was 4.4% more likely than in individuals with a glomerular rate filtration (GFR) ≥45 ml/min (p <0.001) [5]. In the large Japanese study (n = 41417), depending on the upper, middle, or lower tertile of the glomerular filtration rate, the prevalence of AF was 0.9%, 1.2%, and 2.8%, respectively [17]. In the REGARDS study, which included 26917 patients with documented on an electrocardiogram (ECG) AF, the prevalence of cardiac arrhythmia was 1% in individuals without CKD, 2.8% in patients with CKD of 1-2 stages, 2.7% in CKD of Stage 3, 4.2% in CKD of stage 3, the odds ratio (OR) of AF development adjusted for age, race and sex was 2.67 (95% confidence interval [CI] 2.04-3.48), 1.68 (95% CI, 1.26-2, 24) and 3.52 (95% CI 1.73-7.15), respectively [4].

Albuminuria, as an indicator of kidney dysfunction, is also associated with an increased risk of AF development [18, 19]. In the work of McManus D. and co-authors, including 965 patients with ischemic heart disease (IHD), the ratio of albumin / creatinine

(A/C) in urine >15 mg / g increased the prevalence of AF by 4.6 times in comparison with the ratio (A/C) <7 mg / g [18]. In the Dutch study ($n = 7546$) in patients with microalbuminuria, the prevalence of AF was almost 2 times higher (relative risk [RR] 1.93, 95% CI 1.10-3.37, $p < 0.05$) [19].

Although most of the studies that studied AF and CKD had a cross-sectional design, similar results were obtained in the longitudinal design of the study. In the Niigata study ($n = 223877$, average age 61 y.o.) during 6-year follow-up period, AF developed in 2947 (1.3%) patients, and the adjusted frequency of AF was 2.2 with $GFR \geq 60$ ml/min and 5, 2 per 1000 man-years with $GFR < 60$ ml/min (RR 1.38, 95% CI 1.14-1.66, $p < 0.001$) [20]. The risk of developing of AF increased with a lower initial GFR, and this relationship was maintained even after patients with AH and diabetes mellitus (DM) were excluded from the analysis.

In the ARIC study ($n = 10328$), in which the observation period was 10 years, the beginning of AF de novo was observed in 788 (7.6%) patients [21]. After adjusting traditional risk factors including age, systolic blood pressure (SBP), body mass index, diabetes, compared with those without kidney dysfunction, the relative risk (RR) of AF development in CKD of 2, 3 and 4 stages was 1.29 (95% CI 1.05-1.58), 1.70 (95% CI 1.31-2.20), and 3.41 (95% CI 2.18-5.32), respectively [21]. In addition, the frequency of AF increased proportionally to the growth of albuminuria, reaching 5.8, 14.6 and 26.6 cases per 1000 man-years with an (A/C) ratio in urine <30 , 30-299 and > 300 , respectively ($p < 0.0001$).

Albuminuria in combination with a decreased GFR increases the risk of AF. In the above-mentioned REGARDS study, albuminuria increased the odds ratio (OR) of AF development in subgroups with $GFR > 60$ and 30-59 ml/min, respectively, by 1.5 and 2.5 times, respectively [4]. Similarly, the frequency of AF increased with lower GFR for each stratum of the (A/C) ratio in the urine in the ARIC study [21]. For example, in patients with an (A/C) ratio of 30-299 mg / g, the frequency of AF increased from 8 to 30% as the GFR decreased from > 90 to 15-29 ml/min.

Prevalence of AF is usually higher in patients with severe CKD requiring hemodialysis, and ranges from 5 to 27%, depending on the duration of dialysis therapy, associated risk factors, and the clinical version of AF [22, 23]. According to the reports of the US National Database USRSD in patients on hemodialysis, the prevalence of AF increased from 3.5% in 1992 to 10.7% in 2006, which partly can be explained by the aging of the population, and therefore the proportion of patients ≥ 85 years for this time interval increased from 10 to 22.5% [23]. In addition, the mortality rate among patients receiving dialysis therapy, in the presence of AF increases by 2 times.

Thus, the prevalence of AF is higher in patients with, than without CKD. The increased risk of AF developing is associated with a decrease in GFR and the severity of albuminuria accompanying the development of CKD. The beginning of AF worsens the prognosis of patients with terminal CKD.

The effect of chronic kidney disease and atrial fibrillation on morbidity and mortality

Due to the close relationship of AF with structural pathology of the heart, the effect of the first on morbidity and mortality is not always clearly traced, because in a number of clinical situations it is difficult to determine whether the complication is caused by AF or by severe cardiac remodeling and arrhythmia, associated with it.

In comparison with $GFR > 59$, in patients with $GFR 45-59$ ml/min, the adjusted relative risk (RR) of death is 1.2 times higher

and the relative risk (RR) of hospitalization increases by 1.1 times, which increases with $GFR < 15$ ml/min up to 5.9 and 3.1 times, respectively [24]. Analysis of the USRSD database showed that in patients with terminal CKD, the annual mortality rate is 5% with documented AF and only 2% in the absence of arrhythmia [14]. Three-year mortality in patients with terminal CKD who are hospitalized for AF is also significantly higher than in the control group (53 vs. 45%) [25]. Besides, in one single-center study with longitudinal design ($n = 149$), the death rate over the 4-year follow-up period in patients with terminal CKD and AF was even worse: 81 versus 29% in individuals without arrhythmia [26]. In the REPOSI study, it was shown that in patients with AF, higher values of calculated GFR were associated with a lower risk of hospital mortality (RR 0.96, 95% CI 0.94-0.99, $P = 0.011$), as well as of three-month mortality after discharge (RR 0.97, 95% CI 0.94-1.00, $p = 0.038$) [27].

Studies on the effect of AF on the mortality of patients with CKD of less severe stages than the terminal stage are not available, therefore, even without considering whether AF is an independent predictor or only a risk factor for death, clinicians should clearly understand the consequences of this arrhythmia in patients with CKD, associated with a significant increase in morbidity and mortality.

Risk of stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation

Stroke and systemic thromboembolism are serious complications of AF, and some studies have demonstrated an increased risk of stroke and thromboembolic complications (TEC) in patients with CKD receiving dialysis therapy in case of beginning of AF [28-30], although other studies have shown no such correlation [16, 31].

In a retrospective ATRIA study ($n = 10,908$) in patients with AF, proteinuria increased the risk of thromboembolic complications (TEC) by 54%, and the progressive deterioration of GFR was associated with an increased risk of stroke in such a way that in patients with $GFR < 45$ ml/min the risk of stroke was higher by 39% than in individuals with normal renal function [32].

Bonde A. and co-authors studied the relationship between CKD and risk of TEC depending of the index on the scale CHA₂DS₂VASc in patients with AF included in the Danish registry, as well as the clinical efficacy of ACT-produced warfarin. Out of 154229 patients with non-valvular AF, 11188 (7.2%) of patients had nonterminal CKD, and 1728 (1.1%) – terminal CKD, for which they received hemodialysis, peritoneal dialysis, or renal transplantation was performed [33]. In patients with AF and terminal CKD, who had an index on the scale CHA₂DS₂VASc ≥ 2 , warfarin significantly reduced the relative risk (RR) of death from all causes by 15% (95% confidence interval [CI] 0.72-0.99). In the group of patients with non-terminal CKD and index on the scale CHA₂DS₂VASc ≥ 2 , warfarin reduced the relative risk (RR) of the combined endpoint, including fatal stroke and fatal bleeding by 29% (95% CI 0.57-0.88), relative risk (RR) of cardiovascular death - by 20% (95% CI 0.74-0.88), and death from all causes by 36% (95% CI 0.60-0.69) [33].

A combined analysis of three randomized clinical SPAF studies revealed an association between renal dysfunction and TEC in patients with AF who do not take warfarin. After 2 years of follow-up, the incidence of the combined endpoint, including stroke and TEC, was higher when comparing individuals with and without CKD (9.2 versus 4.1%, $p = 0.004$) [34]. In a small one-center study involving 387 patients with AF, it was shown that CKD was

associated with an increased risk of stroke regardless of the initial index on the CHADS2 scale [35].

In patients with a risk of thromboembolic complications on the CHADS2 = 6 scale, the annual stroke rate is 18.2% [36], but in the absence of all risk factors for this scale in a random sample of patients with AF and terminal CKD, stroke rates range from 17, 4 to 24% per year [8, 26]. Therefore, the CHADS2 scale may underestimate the risk of stroke and TEC in patients with CKD.

On the other hand, the results of some studies show that AF increases the risk of stroke and TEC in patients with CKD. In the DOPPS study, patients with terminal CKD with AF had an increase in the relative risk (RR) of stroke or cerebrovascular events by 28% (95% CI 1.01-1.62, $p = 0.048$) [37]. In a study of Vazquez E. and co-authors, in which 256 patients with terminal CKD on hemodialysis were observed for 4 years, AF was originally in 31 patients, and in 28 cases the arrhythmia developed during the 2-year follow-up period. In total, AF increased the risk of death by 1.7 times, and the risk of stroke - by 9.8 times [29]. In another longitudinal clinical study, which observed 488 patients on prolonged hemodialysis, in the presence of AF, mortality was higher by 21% [38].

Guo Y. and co-authors showed that in individuals with AF and GFR <60 ml/min, a subsequent deterioration in renal function was associated with an increased risk of serious clinical events [39]. Thus, an absolute or relative decrease in GFR ≥ 25 ml/min increased the risk of stroke by more than 2 times compared to those in whom the kidney function was stable for 6 months of follow-up.

Some authors have shown in their studies that GFR can not only be an independent predictor of mortality in stroke [40], but also predict unfavorable clinical outcomes in patients after stroke, such as increased neurological deficit, poor functional recovery [41, 42].

In total, the obtained data allow us to say that in patients with AF, renal dysfunction increases the risk of TEC, which is associated with changes in the coagulation system and platelet dysfunction in CKD, accompanied by an increase in both venous and arterial thrombosis [43].

The use of warfarin in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Current recommendations for the prevention of stroke and thromboembolic complications (TEO) are based on the conclusions of prospective cohort studies and suggest extrapolation of their results to the general population of patients with AF, while the evidence base for the efficacy of ACT in individuals with severe renal dysfunction is not sufficient. GFR <30 ml/min was the criterion for excluding patients from randomized studies. However, the administration of oral anticoagulants, especially warfarin, in patients with advanced CKD varies from 2% in Germany to 37% in Canada [37]. This heterogeneity reflects the uncertainty between risk and benefit in the use of ACT in this category of patients.

In most patients with AF, warfarin therapy is effective in reducing the risk of ischemic stroke and thromboembolic complications (TEO). However, the effect of renal dysfunction on the effects of warfarin in patients with AF for a long time remained unexplored.

Abbott K. and co-authors, in a retrospective study of 3,374 patients on hemodialysis, 123 of whom were hospitalized during the observation period for AF, found that cumulative mortality from all causes was significantly lower in patients receiving warfarin than in those who did not receive vitamin K antagonists (VKA) (RR 0.36, 95% CI 0.16-0.82, $p = 0.014$) [25]. Olesen J. and co-authors

in patients with AF included in the Danish registry demonstrated a significant reduction in the risk of thromboembolic complications (TEC) both in general group and in the group of patients with terminal CKD. When comparing patients with and without CKD, warfarin reduced the relative risk (RR) of stroke and TEC by 24% (95% CI 0.64-0.91, $p = 0.003$) [44].

However, other studies have shown that warfarin can be potentially dangerous in patients with terminal CKD [23, 45, 46]. In large observational studies in patients with CKD who are on hemodialysis, the administration of warfarin increased the risk of ischemic stroke by more than 2 times compared to those who did not receive VKA.

In patients with AF and nonterminal CKD, the effectiveness of warfarin therapy in the prevention of stroke and TEC is obvious, as confirmed by the results of three observational studies [44, 47, 48]. However, in the Danish cohort study, anticoagulant therapy (ACT) with warfarin significantly increased the risk of bleeding by 36%, and with the combination of warfarin and aspirin this risk increased up to 63% [44].

Vazquez E. and co-authors in 2003 within the framework of a single-center study, that included 29 patients with terminal CKD, were among the first to establish a correlation between ACT with warfarin and bleeding [9]. It was shown that the annual frequency of bleeding in patients who didn't take oral anticoagulants was 11%, in patients receiving disaggregants – 16%, and in patients receiving VKA – 26%. Out of 13 patients who received warfarin, 10 had large bleeding, the source of which was mainly the gastrointestinal tract. The authors note that the international normalized ratio (INR) in these patients exceeded the therapeutic range, but none of the hemorrhagic complications was fatal.

Limdi N. and co-authors ($n = 578$) evaluated the effect of the functional state of the kidneys on the dosing regimen of warfarin, the adequacy of hypocoagulation and the risk of hemorrhagic complications [49]. The risk of TEC related to AF was an indication for ACT prescription in 134 (40%) patients with GFR ≥ 60 ml/min, 99 (56%) with GFR 30-50, 23 (43%) with GFR <30 ml/min. Patients with severe CKD received significantly lower doses of warfarin compared with patients with CKD of moderate and mild stages (3.9 [3.5-4.4] vs. 4.3 [4.0-4.6] vs. 4.8 [4.6-5.0] mg / day, respectively, $p = 0.0002$), regardless of the genotypes CYP2C9 and VKORC1, which determine the pharmacokinetic parameters of warfarin metabolism. Also, the results of this work showed that the time of INR finding within the 2-3 therapeutic range was the smallest in patients with severe CKD, which increased the risk of hypercoagulation (INR >4, $p = 0.052$). The proportions of patients with the target INR value where GFR ≥ 60 , GFR 30-50 and GFR <30 ml/min were 49.7, 45.7 and 45.6%, respectively ($p = 0.049$). Patients with severe CKD had 2-4 times higher risk (95% CI, 1.1-5.3) of major bleeding than those with moderate and mild CKD. In actual clinical practice, CKD, especially in elderly patients, has an independent association with the rarer prescription of ACT.

The results of the REPOSI study demonstrated the correlation between reduced GFR and a lower percentage of oral anticoagulant prescription [27]. The possibility of ACT-associated bleeding in AF is particularly high in patients with terminal CKD. The data of the Italian nephrological register of patients with AF who are on chronic hemodialysis showed that the index on the CHADS2 scale is not the cause for the deployment of vitamin K antagonist therapy (AVK), and only the permanent form of AF serves as a factor having a positive correlation with the administration of warfarin. Therefore, less than 50% of patients with AF receives AVK therapy [50]. Such specific group of patients is characterized

by very high mortality, and AVK therapy improves their survival, while patients with the highest INR time in the therapeutic range had the lowest bleeding rate [51].

Despite the fact that an increased risk of bleeding often makes you doubt on the choice of oral anticoagulant (OAC), practitioners should remember that the clinical effect of ACT in reducing mortality and TEC exceeds the adverse risk of possible bleeding, especially in patients with senile asthenia, and with CKD [44].

Warfarin-induced nephropathy

The side effects associated with warfarin overdose in regard to renal function are well known and include hematuria, petechiae and ecchymosis, hemorrhagic vasculitis, interstitial nephritis [52, 53]. In recent years, another complication of AVC, the so-called warfarin-associated nephropathy, has been described, which is an increase in creatinine $> 26.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ within a week after an increase in INR > 3 without obvious bleeding [54].

In one of the first observations of acute renal injury (acute renal failure), there was a correlation between coagulopathy, associated with warfarin administration and the thinning of the glomerular basal membrane (MBM) with following tubular obstruction [55]. Later, a similar syndrome was described in a patient with inactive systemic lupus erythematosus, which also had a thickening of MBM [56]. The mechanism of the development of warfarin-associated nephropathy in such patients includes excessive hypocoagulation (INR 6-9), in which patients develop pathological thinning or thickening of MBM, which in both cases determines spontaneous massive hematuria [57].

Brodsky S. and co-authors performed kidney biopsy in 9 patients with CKD who had acute renal injury (acute renal failure) with moderate hypocoagulation (INR 4.4 ± 0.7) and hematuria that exhibited severe and widespread tubular obstruction with erythrocyte cylinders normal or minimally altered structure of the glomerular apparatus [58]. That is, the glomerular hematuria proved during biopsy was unforeseen. Besides, in most patients the kidney function did not recover or improved slightly. At the next stage, this group of authors performed a retrospective analysis of the data of the 4-year nephrological program, which observed 103 individuals with CKD of 2-4 stages, where 49 of them had at least one episode of INR > 3 [59].

Out of 49 individuals, 18 (37%) experienced an unexpected increase in creatinine $> 26.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ within the week when INR was > 3 while taking warfarin, and this group had a more rapid progression of CKD [59]. Similar results were obtained when analyzing a more representative sample of 4006 patients receiving warfarin [54]. Warfarin-associated nephropathy was noted in 33% of patients with established CKD and in 16.5% with preserved renal function. The risk factors for the development of warfarin-associated nephropathy included age, prior CKD, arterial hypertension (AH), diabetes, diabetic nephropathy, and chronic heart failure (CHF). Patients with warfarin-associated nephropathy often received aspirin (35 vs 28%, $p = 0.001$). Five-year survival was significantly lower in patients with warfarin-associated nephropathy than in those without this complication (58 vs. 73%, $p < 0.001$). The highest risk of death was in the first weeks after an increase in INR > 3 (relative risk in the first week – 3.65, 95% CI 2.81-4.75), after which the relative risk (RR) progressively decreased, losing statistical significance after 6 months.

Therefore, when prescribing vitamin K antagonist therapy (AVC), doctors should be alert for potential warfarin-associated acute kidney damage (CPD), which can develop in patients without a history of CKD and is associated with increased mortality.

Balancing between polar risks of stroke and bleeding

Patients with AF and CKD represent a specific group. Many pathophysiological mechanisms change with renal dysfunction [60, 61], which leads at all stages of CKD (but especially when terminal) to paradoxical shifts in the hemostasis system in the direction of increased prothrombogenic activity, increasing the risk of TEO, as well as in the direction of coagulopathy with increased threat of bleeding [7, 9, 14, 26, 61]. This explains the high incidence of both ischemic strokes and hemorrhagic complications in this category of patients. In practice, the positive effect of oral anticoagulant therapy outweighs the risk of bleeding. Even in the general population of patients with AF there is a small zone of U-shaped distribution within the INR from 2 to 3 to prevent ischemic strokes and to avoid hemorrhagic events [62]. The optimal range of INR levels for patients with CKD remains unknown.

The use of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

As we know, all new oral anticoagulants (new oral anticoagulants) are partially eliminated by the kidneys. Sardar P. and co-authors published the results of a meta-analysis of 10 large randomized phase III clinical studies that included 40693 patients with AF and mild (GFR 50-79 ml/min) or moderate (30-49 ml/min) renal dysfunction, and in which the effectiveness and safety of the new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) in comparison with warfarin were evaluated [63]. In patients with mild renal dysfunction, compared with warfarin, the new oral anticoagulants significantly reduced the risk of stroke and thromboembolic complications by 30% (95% CI 0.64-0.92), and the risk of large and clinically significant minor bleeding by 29% (95% CI 0.72-0.90). Patients with mild renal dysfunction experienced a significant decrease in the risk of thromboembolic complications (TEC) (RR 0.72, 95% CI 0.57-0.92) with no difference in the safety profile (RR 0.82, 95% CI 0.59-1.14). The sensitivity analysis of the two dose regimens of dabigatran 150 mg and 110 mg o 2 times a day showed comparability of the results with the initial studies of this drug.

In a retrospective analysis of RE-LY study in patients with AF, the efficacy and safety of two doses of dabigatran ($n = 6004$), prescribed according to the instructions for use, compared with warfarin ($n = 6022$). In case of individual dose choice, 110 mg (29% of cases) or 150 mg (71% of cases) 2 times a day, treatment with dabigatran was accompanied by a significant reduction in the risk of ischemic stroke and TEC (RR 0.74, 95% CI 0.60-0.91), hemorrhagic stroke (RR 0.22, 95% CI 0.11-0.44), death from all causes (RR 0.86, 95% CI 0.75-0.98) and death from vascular causes (RR 0.80, 95% CI 0.68-0.95), large bleeding (RR 0.85, 95% CI 0.73-0.98), life-threatening large bleeding (RR 0.72, 95% CI 0.58-0.91), intracranial bleeding (RR 0.28, 95% CI 0.17-0.45), any bleeding (RR 0.86, 95% CI 0.81-0.92), while the risk of large gastrointestinal bleeding was comparable (RR 1.23, 95% CI 0.96-1.59) [64].

In the subanalysis of the RE-LY study ($n = 17951$) according to pre-prescribed variables, Hijazi Z. and co-authors studied the frequency of clinical outcomes depending on renal function in patients with AF treated with dabigatran or warfarin [65]. There was an increase in the frequency of strokes, TEC, bleeding and deaths as the kidney function worsened. In comparison with warfarin, the incidence of ischemic strokes and TEC was lower when dabigatran was used at a dose of 150 mg 2 times daily and comparable

with dabigatran at a dose of 110 mg 2 d/day without significant heterogeneity in subgroups with GFR ≥ 80 , 50-80 and GFR < 50 ml/min ($p = 0.1$). Dabigatran therapy at a dose of 110 mg 2 r / day was associated with a lower risk of major bleeding in all subgroups of GFR, calculated by the Cockcroft-Gault formula ($p = 0.06$), and was associated with a significant reduction in this risk (RR 0.41, 95% CI 0.27-0.62, $p = 0.0012$) in patients in the subgroup with GFR ≥ 80 ml/min, calculated by the formula CKD-EPI.

With regard to dabigatran in a dosage of 150 mg 2 times a day, there is also no significant difference in the incidence of major bleeding in all GFR subclasses calculated by the Cockcroft-Gault formula in comparison with warfarin and a significant reduction in the risk of major bleeding (RR 0.59; 95% CI 0.41-0.84, $p = 0.005$) in the subgroup with GFR ≥ 80 ml/min calculated according to the formula CKD-EPI. In the RE-LY sub-study, which included 16,490 elderly patients with AF, it was revealed that during the 30-month follow-up period, GFR declined more significantly with warfarin therapy (-3.7 ± 0.2 ml/min) than with dabigatran therapy in a dose of 110 mg (-2.6 ± 0.2 ml/min, $p = 0.0009$) and in a dose of 150 mg (-2.5 ± 0.2 ml/min, $p = 0.0002$) [66]. A decrease in GFR $> 25\%$ was less likely for dabigatran at the dose of 110 mg (RR 0.81, 95% CI 0.69-0.96, $p = 0.017$), and at the dose of 150 mg (RR 0.79, 95% CI 0.68-0.93, $p = 0.006$) compared with warfarin during more than 18 months period of follow-up. In general, patients with AF in the presence of diabetes had a lower GFR level than those without diabetes (64.0 vs. 66.4 ml/min, $p < 0.0001$), and a more significant impairment of renal function. During a 30-month follow-up, a reduction in GFR with concomitant diabetes was higher in patients taking warfarin, rather than dabigatran ($p < 0.005$). We should note the association of a faster reduction in GFR with prior ACT with warfarin and weak control of the level of hypocoagulation (the time of finding INR in the therapeutic range $< 65\%$). Patients with excessive hypocoagulation (INR > 3) on the background of taking warfarin also had a more pronounced decrease in GFR than those with a target or low (< 2) level of INR.

In one of the latest retrospective cohort studies using the Medicare medical database from November 2011 to December 2013, was included 18441 patients with AF for a comparative evaluation of the efficacy and safety of dabigatran 150 mg 2 times daily against rivaroxaban 20 mg once a day, dabigatran 75 mg 2 times a day against rivaroxaban 15 mg once a day [67]. There were no significant differences in the incidence of ischemic strokes between comparison groups. Rivaroxaban 20 mg in comparison with dabigatran 150 mg was associated with higher risks of development of other TEC (RR 1.28, 95% CI 1.14-1.44), large bleeding (RR 1.32, 95% CI 1.17-1.50) and death (RR 1.36, 95% CI 1.19-1.56). Risks of feasibility studies that do not include stroke (RR 1.37, 95% CI 1.15-1.62), large bleeding (RR 1.51, 95% CI 1.25-1.82), death (RR 1.21, 95% CI 1.04-1.41) with low doses were also higher in rivaroxaban than in dabigatran. Risks of TEC that do not include stroke (RR 1.37, 95% CI 1.15-1.62), large bleeding (RR 1.51, 95% CI 1.25-1.82), death (RR 1.21, 95% CI 1.04-1.41) with low doses were also higher in rivaroxaban than in dabigatran.

After correction by the compliance index in the optimal dose groups of dabigatran and rivaroxaban, the proportion of patients with CKD was 27%, and in safe dose groups – 52%. In the subgroups of patients with AF and CKD, the safety profile of rivaroxaban at a dose of 20 mg was less favorable than dabigatran 150 mg for the risk of major bleeding (RR 1.34, 95% CI 1.10-1.64), any bleeding RR 1.17, 95% CI 1.06-1.29) and death from all causes (RR 1.33, 95% CI 1.09-1.63), as well as rivaroxaban at

a dose of 15 mg against dabigatran in a dose of 75 mg for the risk of major bleeding (RR 1.48, 95% CI 1.17-1.88) and any bleeding (RR 1.34, 95% CI 1.18-1.52).

Thus, in comparison with other new oral anticoagulants, dabigatran is the only drug which dosing regimens have been fully studied using the randomization method, which makes it possible to use an individual approach to the choice of dabigatran dose, based on the efficacy / safety ratio. Patients with AF who receive oral anticoagulant therapy have a decrease in renal function, which is less obvious in in patients taking dabigatran in comparison with patients taking warfarin. The effectiveness of dabigatran therapy at a dose of 150 and 110 mg of 2 times a day does not depend on the level of GFR. With comparable efficacy in the prevention of ischemic strokes, dabigatran is superior to rivaroxaban in reducing the risk of other TEC, death and large bleeding, while a more advantageous safety profile for dabigatran in both dosages is retained in patients with CKD.

Discussion

The combination of renal dysfunction and AF is frequent, and the competitive coexistence of these two pathologies leads to a paradoxical increase in the risk of TEC and bleeding.

As a parameter, severe renal dysfunction in patients with non-valvular AF is not included in the recommended scale for assessing the risk of cardioembolic stroke CHA2DS2VASc, whose acronym stands for two major risk factors (age ≥ 75 years and a prior stroke), for each of which 2 points are scored and six small risk factors (CHF with systolic dysfunction, hypertension, diabetes, vascular disease, age 65 to 74 years, and female sex) with a score of 1 each [68]. The last letter "c" in the acronym CHA2DS2VASc could be spelled out as "chronic" chronic kidney disease of a severe stage with an exception that the kidney function is not static and may worsen over time, especially in elderly patients with multiple comorbid pathologies and concomitant drug therapy.

At the same time, several risk factors for stroke of CHA2DS2VASc scale are similar for hemorrhages, and 3 common scales of the risk assessment for bleeding HAS-BLED, ATRIA and ORBIT as a parameter include renal dysfunction [69-71]. It is important to note that formally the risk of bleeding was not validated in the population of patients with AF with CKD of 4-5 stages, so it should be used with caution in this category of patients.

Focusing on the fact that patients with AF and moderate or severe renal dysfunction have an increased risk of both stroke and bleeding and lack of sufficient evidence, as patients with a glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min were not included in the randomized clinical studies [2], the choice of oral anticoagulants, providing a well-controlled hypocoagulation, is the best approach to their treatment. In the case of prescribing warfarin, the balance between the risks of stroke and bleeding is closely related to the quality of control of hypocoagulation, and from this position, the time of finding an INR, whose target level within 2.0-2.5 will be the most acceptable, within the therapeutic range should be more than 70% [72].

In many studies in patients with AF and CKD, warfarin therapy with individual dose selection has a more significant protective effect for strokes and TEC compared with placebo [15, 37, 39]. The results of randomized clinical studies have shown that in comparison with placebo or aspirin, ACT with warfarin reduces overall mortality by 26% [34]. Nevertheless, some authors identify factors that weaken the positive effect of warfarin, including the age of patients < 65 years, the normal ECG, systolic arterial distillation < 130 mm Hg, the absence of concomitant diabetes [2].

In patients with AF and terminal CKD who are on hemodialysis, in some studies, warfarin therapy was associated with an increased risk of ischemic stroke. As Winkelmayer W. and co-authors have shown, this increase in the incidence of ischemic strokes is rather secondary to hemorrhagic strokes and is not associated with thromboembolic cerebral events [23]. Another explanation for the increased risk of stroke among patients taking warfarin may be the lack of quality control of the INR level, which creates the background for reducing the time of finding INR within the therapeutic range [45]. However, further randomized studies are needed to fully understand such adverse effects of ACT with warfarin.

Warfarin is responsible for a third of emergency hospitalizations associated with the development of medicinal side effects in patients over 65 years of age, with about half of these hospitalizations occurring among people older than 80 years. (73). One of the complications caused by AVK is warfarin associated nephropathy, which can develop in any patient regardless of the original kidney function and is associated with higher mortality [54]. According to Brodsky S. and co-authors, warfarin associated nephropathy develops in a third of patients with a history of CKD and in 1/6 of patients with a preserved kidney function [54].

The use of new anticoagulants with moderate and severe renal dysfunction could simplify the management of patients with AF of such a high risk category. A recent meta-analysis demonstrated a higher efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in comparison with warfarin in mild to moderate renal dysfunction [63]. However, the benefits and safety of the new anticoagulants require further confirmation in randomized clinical studies.

Hijazi Z. and co-authors demonstrated the possibility of achieving effective and safe hypocoagulation with dabigatran in a comparison with ACT using the optimal dose of warfarin as part of a randomized study without the prescheduled reduction in the doses of oral anticoagulants, as was planned in the studies of ROCKET-AF and ARISTOTLE [74, 75]. The effect of dabigatran was independent of GFR level.

The frequency of bleeding increases with the progression of kidney dysfunction in patients on the background of taking warfarin or new oral anticoagulants regardless of the degree and variability of their renal excretion [13]. The risk of bleeding in patients with impaired renal function is determined by many factors, including platelet dysfunction, endothelial dysfunction, coagulopathy, concomitant diseases and drug interactions [2]. In addition to renal dysfunction, another significant risk factor for hemorrhagic complications in patients with AF and CKD considered age, which is included in the GFR calculation formulas [76].

The decrease in GFR according to the formula of calculating CKD-EPI is approximately 1 ml/min per year, although this decrease, as shown by Böhm M. and co-authors is more significant during the 30-month observation period on warfarin therapy than dabigatran [66]. Beginning with the 6-month follow-up, exceeding the therapeutic range, especially in cases of excessive INR increase, prior AVK therapy determined a more significant decrease in GFR in patients receiving warfarin, compared with two doses of dabigatran. This can be one of the reasons to recommend dabigatran instead of warfarin to patients with CKD of mild and moderate stages.

A more significant impairment of renal function was observed with concomitant diabetes, but the presence of this pathology did not affect the reliability of differences in the reduction of GFR between the warfarin and dabigatran groups. Progressive deterioration of kidney function is observed in elderly patients

with AF, and this process is accelerated with diabetes [77]. In the study by Böhm M. and co-authors, the annual decrease in GFR was -1.15 ml/min in the general population of patients with AF and -1.71 ml/min in individuals with diabetes, which is consistent with the data of other authors who studied this issue in elderly age.

An indirect comparison of the results of randomized studies RE-LY and ROCKET-AF showed that in patients with non-valvular AF, dabigatran more significantly reduces the risk of stroke and TEC than rivaroxaban (RR 1.35, 95% CI 1.02-1.78), with no significant differences between the two new anticoagulants compared in the incidence of ischemic strokes (RR 1.33, 95% CI 0.98-1.78) and bleeding (RR 1.12, 95% CI 0.92-1.37) [78, 79]. In real clinical practice, Hernandez I. and co-authors did not find significant differences in the reduction in the incidence of ischemic strokes between dabigatran and rivaroxaban, but found a lower risk of hemorrhagic complications (with the exception of intracranial hemorrhages, the frequency of which was comparable) when dabigatran was administered at a dose of 150 and 75 mg 2 times a day, and this risk ratio between dabigatran and rivaroxaban persisted even in patients with CKD [67].

The American Food and Drug Administration (FDA) approved the use of dabigatran at a dose of 75 mg 2 times a day in patients with AF and GFR 15-30 ml/min [80]. However, these recommendations differ from the European recommendations [68], which limit the administration of dabigatran, as well as rivaroxaban and apixaban, with GFR <30 ml/min due to the lack of randomized studies in this category of patients. With moderate renal dysfunction, the use of a reduced dose of dabigatran 110 mg 2 times a day is recommended only for certain groups of patients: individuals ≥80 y.o.; patients of 75-80 y.o. who have a high risk of bleeding (HAS-BLED ≥3 points); individuals initially receiving verapamil [68].

The four-hour session of dialysis therapy eliminates 68% of the dose of dabigatran [81]. Therefore, on the one hand, dabigatran is contraindicated in patients with terminal CKD, and on the other hand, hemodialysis can be used in case of hemorrhagic complications with thrombin inhibitor, reducing the duration and severity of bleeding.

Thus, due to the aging of the population and the increase in the proportion of elderly people, the need to treat patients with AF with accompanying CKD is steadily increasing in everyday clinical practice. In comparison with the preserved kidney function, patients with AF and CKD who receive ACT have an increased risk of stroke and bleeding regardless of the class of anticoagulants (AVK or new oral anticoagulants). The efficacy of AVK in patients with nonterminal CKD is evident, but in comparison with warfarin, dabigatran provides additional clinical benefits to this group of patients. Prospective, randomized studies are needed to establish clear guidelines for ACT in patients with CKD who require dialysis therapy or kidney transplantation.

Conclusion

Optimization of ACT in patients with AF and CKD is a difficult problem, because of the presence of CKD, on the one hand, increases the risk of stroke and TEC, on the other hand, increases the risk of death and bleeding, which puts the practicing physician before the necessity to resolve the conflict of two polar risks. Anticoagulants reduce the risk of cardioembolic stroke associated with AF, but at the same time exacerbate the risk of bleeding, which, even without oral anticoagulants, is high due to renal dysfunction. Therefore, oral anticoagulants in patients with AF and CKD should meet at least two requirements: optimal efficiency and maximum possible safety. Warfarin has proven its effectiveness

in patients with AF and nonterminal CKD, but to ensure quality control of hypocoagulation and maintain an acceptable risk of bleeding, certain efforts are needed, both from the patient's and physician's side. Excess hypocoagulation with AVK intake contains a potential threat of irreversible or partially reversible warfarin-associated nephropathy, which is detected in a third of patients with established CKD and increases mortality.

The decrease in GFR in time in patients with AF receiving oral anticoagulant therapy is less pronounced in those receiving dabigatran compared with warfarin. For the prevention of strokes and TEC in patients with non-valvular AF it is recommended to use the optimal dose of dabigatran 150 mg 2 times daily, which showed best results in reducing the risk of ischemic and hemorrhagic strokes, as well as in improving other clinical outcomes, in comparison with warfarin. Taking into account the age and functional state of the kidneys from the clinical point of view in order to improve safety, it is advisable to reduce the dose of dabigatran to 110 mg 2 times daily in patients at high risk of bleeding. The effectiveness of dabigatran therapy at a dose of 150 mg and 110 mg of 2 times daily does not depend on the level of GFR. With comparable efficacy in stroke prevention, the risk of bleeding with ACT with dabigatran is significantly lower than with rivaroxabano, and a more beneficial dabigatran safety profile in both dosages is maintained in patients with AF with concomitant CKD.

REFERENCES

1. Banerjee A., Marin F., Lip G.Y. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke*. 2011;42: 3316–22.
2. Marinigh R., Lane D.A., Lip G.Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1339–48.
3. Reinecke H., Brand E., Mesters R., et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705–11.
4. Baber U., Howard V.J., Halperin J.L., et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26–32.
5. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102–7.
6. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011;25:271–278.
7. Falga C., Capdevila J.A., Soler S., et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98:771–776.
8. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38:3127–32.
9. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J., et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol*. 2003;87:135–9.
10. Clark N. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly, and in renal insufficiency. *Thromb Res*. 2008;123:58–61.
11. Lim W. Low-molecular-weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med*. 2008;3:319–23.
12. Schmid P., Fischer A.G., Willemin W.A. Low-molecularweight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:438–52.
13. Hoffmann P., Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:757–65.
14. U.S. Renal Data System (USRDS) 2006 Annual Data Report. Volume 2: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
15. Apostolakis S., Guo Y., Lane D.A., et al. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3572–9.
16. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–83.
17. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K., et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol*. 2008;102(8):1056–9.
18. McManus D.D., Corteville D.C., Shlipak M.G., et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2009;104(11): 1551–5.
19. Asselbergs F.W., van den Berg M.P., Diercks G.F., et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):73–7.
20. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629–36.
21. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946–53.
22. Atar I., Konas D., Acikel S., et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):47–51.
23. Winkelmayer W.C., Patrick A.R., Liu J., et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):349–57.
24. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–305.
25. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*. 2003;4:1–10.
26. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C., et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2003;92:868–71.
27. Corrao S., Argano C., Nobili A., et al., REPOSI Investigators. Brain and kidney, victims of atrial microembolism in elderly hospitalized patients? Data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2015;26:243–9.
28. 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;285:2370–5.
29. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F., et al. Atrial

- fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76:324–30.
30. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P., et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157:471–81.
31. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17–28.
32. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363–9.
33. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471–82.
34. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
35. Nakagawa K., Hirai T., Takashima S., et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):912–6.
36. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
37. Wizemann V., Tong L., Satayathum S., et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–106.
38. Genovesi S., Pogliani D., Faini A., et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):897–902.
39. Guo Y., Wang H., Zhao X., et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168:4678–84.
40. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:194–200.
41. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J., et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology.* 2012;78:1909–15.
42. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40:1296–303.
43. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J.* 2009;158(1):141–8.e1.
44. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
45. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223–33.
46. Sood M.M., Larkina M., Thumma J.R., et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2013;84:600–8.
47. Hart R.G., Pearce L.A., Asinger R.W., Herzog C.A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2599–604.
48. Lai H.M., Aronow W.S., Kalen P., et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009;2:33–7.
49. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F., et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:912–21.
50. Genovesi S., Rossi E., Pogliani D., et al. The nephrologist's anticoagulation treatment patterns/regimens in chronic hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Nephrol.* 2014;27:187–92.
51. Genovesi S., Rossi E., Gallieni M., et al. Warfarin use, mortality, bleeding, and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:491–98.
52. Kapoor K.G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008;38:281–3.
53. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167:1414–19.
54. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011;80:181–9.
55. Abt A.B., Carroll L.E., Mohler J.H. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:533–6.
56. Kabir A., Nadasdy T., Nadasdy G., Hebert L.A. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:757–60.
57. Spetie D.N., Nadasdy T., Nadasdy G., et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:419–27.
58. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J., et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1121–6.
59. Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c142–146.
60. Kaw D., Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006;19:317–22.
61. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Haemost.* 2004;30:579–89.
62. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540–6.
63. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol.* 2014;30:888–97.
64. Lip G.Y.H., Clemens A., Noack H., et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111:933–42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
65. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.

66. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S., et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *JACC*. 2015;65(23):2481–93.
67. Hernandez I., Zhang Y. Comparing stroke and bleeding with rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation: analysis of the US Medicare part D data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):37–47. doi: 10.1007/s40256-016-0189-9.
68. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78.
69. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105:91–9.
70. Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E., et al. Clinical classification schemes for predicting haemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713–9.
71. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., et al. Anovel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–10.
72. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104:49–60.
73. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002–12.
74. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
75. 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;365:883–91.
76. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363–72.
77. Hemmelgarn B.R., Zhang J., Manns B.J., et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int*. 2006;69:2155–61.
78. Mantha S., Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108(9):476–84.
79. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjoth F., Rasmussen L.H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738–46.
80. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(Suppl 1):119S–125S.
81. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259–68.

Accepted for publication: April 18, 2018.



Таран И.Н.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПО ИТОГАМ VI ВСЕМИРНОГО СИМПОЗИУМА ПО ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2018 Г. В НИЦЕ: ВЗГЛЯД МОЛОДОГО УЧЁНОГО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Сведения об авторе:

Таран Ирина Николаевна

аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

✉ zavirina@mail.ru

Для цитирования: Таран И.Н. Краткий обзор по итогам VI Всемирного Симпозиума по лёгочной гипертензии 2018 г. в Ницце: взгляд молодого учёного. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:84-87/ Taran I.N. A brief summary of the results of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice in 2018: view of a young scientist. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:84-87 [in Russian]

Впервые Всемирный Симпозиум по проблеме легочной гипертензии (ЛГ) состоялся в Женеве в 1973 году и в дальнейшем, после издания «Эвианской классификации» легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в 1998 г в рамках второго всемирного симпозиума, проводился традиционно каждые 5 лет (Венеция 2003, Дана Поинт 2008, Ницца 2013). В 2018 году местом проведения симпозиума была выбрана Ницца, завораживающая шумом морского прибоя и мартовским снегопадом.

Основной целью данного симпозиума явился обзор главных научных достижений в сфере ЛГ за прошедшие 5 лет и обсуждение возможности проведения совместных исследовательских программ для пополнения доказательной базы.

В начале симпозиума было уделено внимание патофизиологии ЛГ. В докладе Guignabert C. обсуждался вклад воспаления в процесс ремоделирования легочного сосудистого русла, возможность выделения провоспалительного фенотипа эндотелиальных клеток легочных артерий (ЛА).

В сфере генетики обсуждалась перспектива создания биобанков для пациентов с ЛАГ и разработка новой генетической панели для данной когорты пациентов.

В своем докладе Morrel N.W. представил новые генетические мутации при ЛАГ, имеющие высокий уровень доказанности: Р-тип АТФазы (ATP13A3), фактор роста и дифференциации 9 (GDF2) (BMP9), SRY (Sex determining region Y) Box 17 (SOX17); мутацию гена Акваторина 1 (AQP1) с более низким уровнем доказанности.

Pullamsetti S.S. были представлены новые каналопатии кальций-активированных хлоридных каналов (TMEM 16A), играющие важную роль в патогенезе идиопатической ЛГ (ИЛГ). Кальций-активированные хлоридные каналы присутствуют во многих типах клеток и опосредуют важные физиологические функции, включая эпителиальную секрецию, сенсорную трансдукцию сигнала и сокращение гладких мышц. Активация кальций-активированных хлоридных каналов (TMEM 16A) у пациентов с ИЛГ вызывает деполяризацию и повышенное сокращение и ремоделирование ЛА, что говорит об обнаружении новых механизмов формирования ИЛГ и возможности создания специфической терапии, воздействующей на данный путь. Будущие идеи направлены на более детальное понимание взаимосвязи регуляторных механизмов между метаболическим ремоделированием и эпигеномом ЛГ.

Известно, что у пациентов с ИЛГ и различными формами ЛАГ

нарушена регуляция сигнальной системы белка костного морфогенеза. Ведутся разработки в создании манипуляций, непосредственно влияющих на генетическую мутацию рецептора 2-го типа белка костного морфогенеза (BMPR 2), как у пациентов с наследуемой ЛАГ, так и у пациентов с ИЛГ.

В настоящий момент является актуальным фенотипирование пациентов с ЛГ для дальнейшей индивидуализации тактики лечения и определения прогноза.

За последние годы фенотип пациентов с ЛАГ значительно изменился. Данное заболевание верифицируется у пациентов более старшего возраста (45-60 лет), с более высоким индексом массы тела и обширным спектром коморбидных состояний.

В докладе Rabinovitch M. были продемонстрированы данные о выделении новых фенотипов ЛАГ, представленных в виде 4 иммунных кластеров во время проведения протеомики цитокинов.

Также представляет интерес вклад генетических мутаций в клинический фенотип и прогноз пациентов с ЛАГ.

В разделе диагностики впервые за прошедшие 20 лет обсуждался вопрос об изменении диагностического критерия ЛГ в виде снижения порога среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 20 мм рт. ст. согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС). При этом данные изменения касаются пациентов Группы 1 и 3. Однако эксперты предлагают оставить прежний порог срДЛА >25 мм рт. ст. у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ).

Для пациентов Группы 2 для верификации диагноза также было предложено снижение порога срДЛА до 20 мм рт. ст. Однако при определении изолированной или смешанной пост- и прекапиллярной ЛГ было предложено исключить значение диастолического градиента давления. Преобразованные критерии для установления изолированной посткапиллярной ЛГ выглядят следующим образом: уровень давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) >15 мм рт. ст., срДЛА >20 мм рт. ст и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) <3 ед Вуда. Тогда как критерии смешанной пост- и прекапиллярной ЛГ: ДЗЛА >15 мм рт. ст., срДЛА >20 мм рт. ст и ЛСС >3 ед Вуда.

У пациентов со значением ДЗЛА 13-15 мм рт. ст. и высокой/промежуточной вероятностью наличия ЛГ ввиду сердечной недостаточности (СН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) предполагается рассмотрение нагрузочного теста с внутривенной инфузией 500 мл физиологического раствора во время КПОС в течение 5 минут. При

повышении ДЗЛА >18 мм рт. ст. после пробы очевидно превалирование посткапиллярного компонента.

При этом назначение различной специфической терапии в рамках РКИ с целью оценки ее безопасности и переносимости у пациентов с ЛГ на фоне СН с сохранной ФВ оказалось безуспешным и даже небезопасным.

В разделе относительно новых и перспективных диагностических методик, позволяющих оценить функцию правого желудочка (ПЖ), был представлен эхокардиографический (ЭхоКг) метод – двумерный стрейн (2D strain). Оценка деформации ПЖ позволяет выявить субклиническое ухудшение функции ПЖ до момента развития более выраженных изменений. Продольный стрейн свободной стенки ПЖ отражает функцию миокарда ПЖ и является сильным прогностическим фактором.

Требуется проведение многоцентровых проспективных клинических исследований с включением различных групп пациентов с ЛГ для определения роли метода ЭхоКг и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке стрейна ПЖ в клинической практике.

Акцентировалось внимание на оценке взаимодействия ПЖ и ЛА, адаптации ПЖ к постнагрузке с помощью определения сопряжения ПЖ – ЛА.

В настоящий момент предложено несколько вариантов оценки сопряжения ПЖ – ЛА. Первым методом является оценка функции ПЖ с помощью анализа Pressure-Volume loops (Петли Давления – Объема). Этот метод заключается в инвазивной оценке давления и объема желудочков, что отражается на диаграммах и в дальнейшем используется для расчета сердечно-сосудистого (СС) сопряжения.

СС сопряжение представлено в виде отношения эффективной артериальной жесткости (E_a) к конечно-систолической жесткости желудочка (E_s). Для малого круга кровообращения расчет эффективной артериальной жесткости проводится по формуле: $E_a = (\text{срДЛА} - \text{ДЗЛА})/\text{УО}$, где УО – ударный объем ПЖ; расчет конечной систолической жесткости ПЖ проводится по формуле: $E_{\text{max}} = \text{срДЛА}/\text{КСО}$, где КСО – конечно-систолический объем.

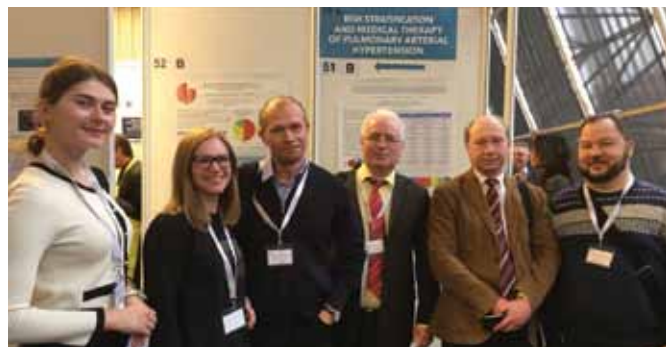
Второй методикой оценки СС сопряжения является использование двумерной (2D) и трехмерной (3D) трансторакальной ЭхоКг. С помощью 2D-ЭхоКг оцениваются срДЛА, ДЗЛА, УО, тогда как 3D-ЭхоКг позволяет оценить КСО ПЖ. И по соответствующим формулам рассчитывается сопряжение ПЖ-ЛА.

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России проводится научная работа по изучению динамических изменений СС сопряжения ПЖ – ЛА у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на фоне различной специфической терапии. Было выявлено, что параметры СС ПЖ – ЛА имеют прямые взаимосвязи с параметрами шкалы стратификации риска летального исхода пациентов с ЛАГ, что говорит о возможности их применения в оценке тяжести состояния пациента. Так же представляет интерес использование данного метода при фенотипировании пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. Результаты работы были представлены в рамках данного симпозиума в виде постерного доклада (рис. 1).

В докладе Noodredgraaf A.V. и в ряде пилотных работ, представленных в качестве постеров на симпозиуме, для расчета сопряжения ПЖ – ЛА использовалось отношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в ПЖ. Данное отношение может иметь прогностическое значение, но не отражает сопряжения ПЖ – ЛА.

В разделе диагностики и стратификации риска пациентов с ЛГ обсуждалось использование метода спирометрии (СВЭМ) и его роль в клинической практике. Данная методика нашла свое применение в оценке тяжести, риска и прогноза пациентов с ЛГ. Так же проведение СВЭМ в динамике необходимо при оценке эффективности проводимой специфической терапии и проводимых реабилитационных программ.

В рамках симпозиума был продемонстрирован опыт отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. В постерном докладе был освещен вклад СВЭМ в оценку риска пациентов с ЛАГ. Согласно результатам ис-



На фотографии представлена часть делегации из Москвы, которая принимала участие в данном симпозиуме.

Слева направо: Таран Ирина Николаевна – аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России;

Царева Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры пульмонологии ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Авдеев Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России;

Наконечников Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по телемедицинским технологиям и связям с общественностью ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России;

Горбачевский Сергей Валерьевич – д.м.н., профессор, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением хирургического заболевания сердца с прогрессирующей легочной гипертензией НМИЦ Сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России;

Волков Александр Витальевич, к.м.н., врач-ревматолог, заведующий отделением функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

следования до проведения СВЭМ в когорте 55 пациентов с ЛАГ было выявлено, что 53% были в зоне высокого риска развития летального исхода в течение года. При этом после проведения СВЭМ было выявлено, что дополнительно у 18% был высокий риск, что в дальнейшем повлияло на выбор более агрессивной тактики специфической терапии (рис. 2).

Перспективным методом, позволяющим детально оценить трехмерную конструкцию легочного сосудистого русла, является проведение МРТ с последующей печатью древа легочных артерий в трехмерном формате. Основными преимуществами данного метода является безопасность и более низкая стоимость по сравнению с инвазивной оценкой. У пациентов с ХТЭЛГ данная методика позволит более детально оценить уровень и характер тромботического поражения легочных артерий и быть опорой для рентгенэндоваскулярных хирургов и сердечно-сосудистых хирургов в выборе тактики ведения данных пациентов.

При обсуждении пациентов с ХТЭЛГ была предложена новая интраоперационная классификация, основанная на уровне тромботического поражения легочных артерий.

Уровень 0 (Бывший Тип IV)	Нет данных за ХТЭЛГ
Уровень I (Бывший тип I или II)	Поражены главные ветви ЛА
Уровень IC	Полная окклюзия целого легкого
Уровень II (Бывший I или II тип)	Поражение на уровне долевых артерий или в главных нисходящих ветвях ЛА
Уровень III (Бывший тип III)	Поражение на сегментарном уровне
Уровень IV (Бывший тип III)	Поражение на субсегментарном уровне

ВЛИЯНИЕ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИОЦИГУАТОМ И ПЕРЕХОДА С ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ НА РИОЦИГУАТ У ПАЦИЕНТОВ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И СОПРЯЖЕНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА – ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Таран И.Н., Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии, Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Москва, Россия

Цель: Оценить влияние риоцигуата на функциональный класс (ФК) (ВОЗ), параметры трансторакальной ЭхоКГ у ранее нелеченных пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и у пациентов, ранее не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

Материалы и методы: В исследование были включены 22 пациента с ИЛГ: 14 – ранее не принимающих терапию и 8 – не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом. В таблице 1 представлена исходная характеристика подгрупп. Исходно всем пациентам был инициирован риоцигуат с постепенным увеличением дозы согласно алгоритму титрации препарата. Исходно и через 24 недели лечения проводилась оценка ФК (ВОЗ), параметров ремоделирования правых отделов сердца, межжелудочкового взаимодействия и сопряжения правого желудочка (ПЖ)- легочной артерии (ЛА) с помощью 2D и 3D ЭхоКГ. Расчет сопряжения ПЖ-ЛА проводился по формуле E_a/E_{max} , где E_a эффективная артериальной жесткость и E_{max} конечно – систолическая жесткость ПЖ. Результаты представлены на диаграмме 1-6 и в Таблице 2.

Диаграмма 1.

Динамика дистанции в Т6МХ после 24 недель лечения .

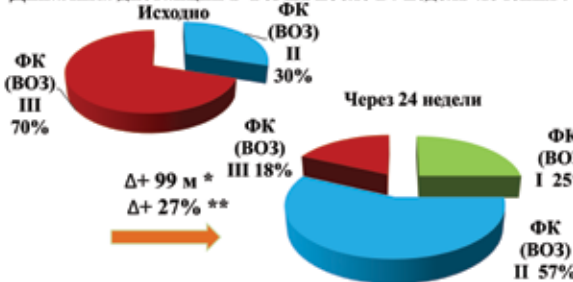


Диаграмма 2,3,4. Динамика TAPSE, FАC ПЖ и дИЭ ЛЖ через 24 недели лечения риоцигуатом.

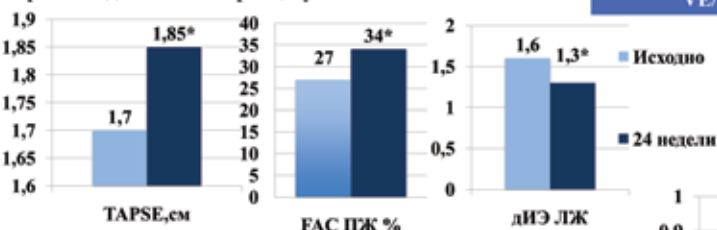


Диаграмма 5.

Динамика FВ ПЖ, КДО и КСО ПЖ через 24 недели лечения.

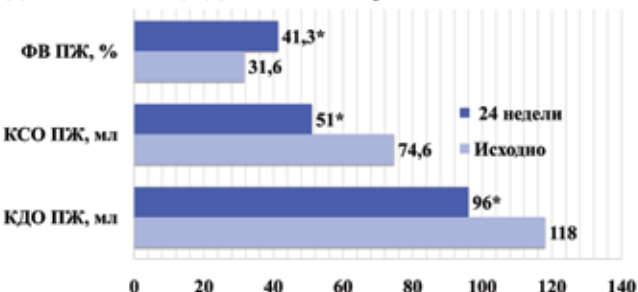


Таблица 1. Исходная характеристика подгрупп пациентов с ИЛГ.

Исходные параметры	Общая группа ИЛГ (n =22)	Ранее нелеченные пациенты (n= 14)	Перешедшие с терапии силденафилом (n=8)
Возраст, лет	42,5 [34,5; 50]	42 [34,5; 43,5]	42 [33; 50]
Функциональный статус			
ФК I/II/III/IV (ВОЗ)	0/7/15/0	0/4/10/0	0/3/5/0
Дистанция в Т6МХ, м	400 [320;440]	400 [300; 478]	371 [329;439]
VO ₂ peak, мл/кг/мин	9,9 [8; 14]	9 [7,8;12,95]	11 [8;14]
VE/VCO ₂ slope*	38 [32; 49]	42 [36; 55]	33 [30;39,9]
2D и 3D ЭхоКГ			
Площадь ПП, см ²	20 [16; 23,5]	19,2 [16,6; 25]	20 [17,0; 23]
БД ПЖ, см	4,4 [4; 4,6]	4,45 [4,1; 4,65]	4,5 [3,8; 4,6]
TAPSE, см	1,7 [1,49; 1,8]	1,5[1,34; 1,7]	1,8 [1,7; 1,9]
дИЭ ЛЖ	1,6 [1,48; 1,8]	1,7 [1,6; 1,8]	1,46 [1,4; 1,57]
FАC ПЖ, %	27 [23; 32]	27,7 [21,5; 32]	26 [24; 29,5]
СДЛА, мм рт.ст.	78 [75; 105]	78 [75; 110]	78 [65; 95,5]
срДЛА, мм рт.ст.	57 [47; 68]	56,5 [47; 73]	57 [43; 63,5]
КДО ПЖ, мл	118 [95,7; 145,6]	120 [108; 142]	116 [94; 140]
КСО ПЖ, мл	74,6 [64,5; 86,2]	77 [67,9; 85,6]	74,6 [62; 102,7]
FВ ПЖ, %	31,6 [22; 36]	31 [22; 36]	32 [23; 36,5]
Еа ЛА, мм рт.ст./мл*	0,72 [0,56; 1,02]	0,9 [0,7; 1,07]	0,57 [0,39; 0,63]
Еmax ПЖ, мм рт.ст./мл	0,8 [0,63; 0,87]	0,8 [0,53; 0,84]	0,78 [0,67; 1]
Сопряжение ПЖ – ЛА *	0,9 [0,7; 1,32]	1,1 [0,86; 1,48]	0,69 [0,47; 0,86]

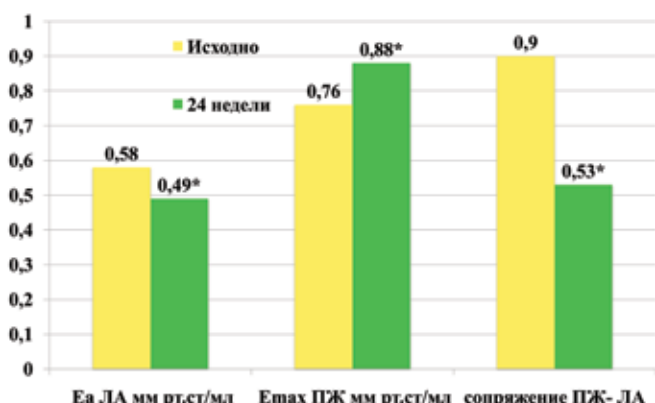
*- p < 0,05 (более низкие значения для подгруппы, ранее принимавших силденафил); ФК (ВОЗ)- функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения, Т6МХ- тест 6 –минутной ходьбы, Vo₂ peak- пиковое потребление кислорода, VE/Vco₂ – вентилиционный эквивалент по углекислому газу, ПП – правое предсердие, БД ПЖ – базальный диаметр ПЖ, TAPSE – систолическая экскурсия козыря трикуспидального клапана, дИЭ ЛЖ – диастолический индекс эксцентричности левого желудочка, FАC ПЖ - фракционное изменение площади ПЖ, СДЛА- систолическое давление в ЛА, срДЛА – среднее давление в ЛА, КДО – конечно –диастолический объем, КСО – конечно –систолический объем, FВ ПЖ – фракция выброса.

Таблица 2. Динамика VO₂ peak и VE/Vco₂ после 24 недель лечения.

Параметры	Исходно	24 недели	p*
Vo ₂ peak, мл/кг/мин	8,8 [7,1; 11,9]	11,5[10,2;12]	0,01
VE/Vco ₂ slope	38,8 [32,8; 48,5]	33,6[29,5;42,7] [#]	0,02

*- различия между исходными данными и 24 неделями (p < 0,05); # - более выраженные изменения к 24 недели были выявлены у пациентов, ранее не принимавших специфической терапии.

Диаграмма 6 . Динамика сопряжения ПЖ-ЛА после 24 недель лечения риоцигуатом .



*- различия между исходными данными и 24 неделями(p < 0,05)

Выводы: Монотерапия риоцигуатом и переход с терапии силденафилом на риоцигуат оказались одинаково эффективными для пациентов с ИЛГ, что отражалось в выраженном обратном ремоделировании правых отделов сердца и улучшении сопряжения ПЖ-ЛА.

Рисунок 1. Влияние терапии риоцигуатом на ремоделирование правых отделов сердца и сопряжение ПЖ-ЛА

РОЛЬ СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии, Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Москва, Россия

Цель: Оценить вклад спировелоэргометрии (СВЭМ) в стратификацию риска летального исхода у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материалы и методы: 55 пациентам с ЛАГ (ср. возраст 43,4±10,73 лет) была проведена СВЭМ. Потребление кислорода (VO₂), выделение углекислого газа (VCO₂), минутная вентиляция легких (VE) измерялась в режиме breath-by-breath.

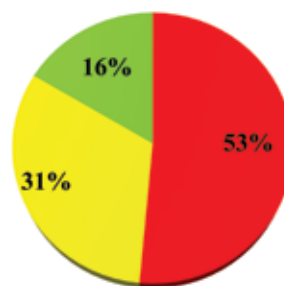
Таблица 1. Характеристика пациентов с ЛАГ.

Параметры	ИЛГ (n=48)	ЛАГ, ассоциированная с ВПС (n=5)	СЗСТ (n=1)	Лекарства и токсины (n=1)
Возраст, лет	43,1±11	36±1	61	41
Пол (м - женский)	42	3	1	1
Дистанция Т6МХ, м	411,6±120	485±117,9	320	433
ФК (ВОЗ) I/II (n)	9/22	2/1	0/1	1/0
ФК (ВОЗ) III/IV (n)	17/0	2/0	0/0	0/0
Площадь ПП, см ²	23,8±7,7	16,5±6	12	32
БД ПЖ, см	3,7±0,61	3,1±0,98	2,8	5
НПВ, см	2,1±0,29	2,0±0,2	1,8	2,0
Жидкость в перикарде:	6/2	0/0	0/1	0/0
Следовое/небольшое (n)				
Vo ₂ peak, мл/кг/мин	10,9±5,1	13,5±5,9	9,6	8,5
VE/Vco ₂ slope	46±19,7	43,2±8,3	40,9	73
Катетеризация правых отделов сердца				
срДЛА, мм рт.ст.	54,2±11	48,5±17,6	30	46
срДПП, мм рт.ст.	8±5,5	5,6±5	1	1
Svo ₂ , %	58,6±8,8	78,5±6,3	65	74
СИ, л/мин/м ²	1,96±0,6	2,9	2,1	1,7
ЛСС дин*с*см ⁻⁵	1270±625	1330±723	594	1025

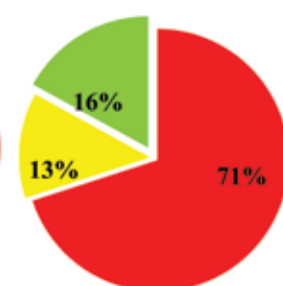
ИЛГ – идиопатическая ЛГ, ВПС – врожденные пороки сердца, СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения, ПП – правое предсердие, БД ПЖ – базальный диаметр правого желудочка, НПВ – нижняя полая вена, VE/Vco₂ – вентиляционный эквивалент по CO₂, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в ПП, Svo₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Параметры, отражающие прогноз	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск >10%
СВЭМ	VO ₂ peak >15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ slope < 36	VO ₂ peak 11-15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ slope 36-44,9	VO ₂ peak <11 мл/мин/кг VE/VCO ₂ slope ≥ 45

Стратификация риска до проведения СВЭМ

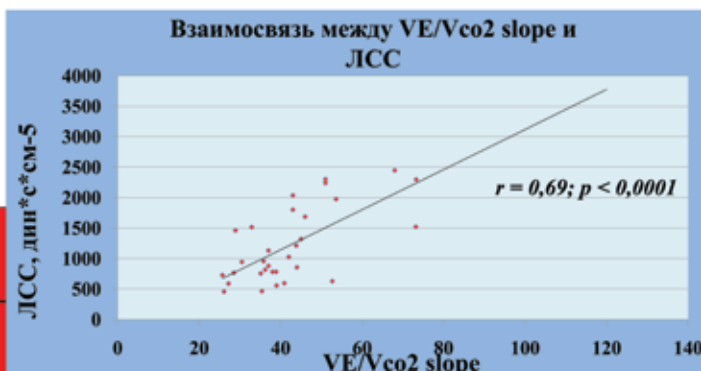


Стратификация риска после проведения СВЭМ



■ Высокий риск ■ Промежуточный риск ■ Низкий риск

Результаты: У большинства пациентов был высокий риск летального исхода в течение 1 года (53%) (n=29), у 17 пациентов (31%) был промежуточный риск. После выполнения СВЭМ было выявлено, что дополнительно 10 пациентов, ранее находившихся в промежуточном риске, имеют высокий риск летального исхода. 9 пациентов (16%) были в низком риске, что также было подтверждено с помощью СВЭМ.



Была выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между Vo₂peak и ФК (ВОЗ) (r=-0,68;p<0,0001) и положительная взаимосвязь между Vo₂peak и дистанцией в Т6МХ (r=0,68;p<0,0001); значимая положительная корреляционная связь между VE/Vco₂ slope и ЛСС (r=0,69;p<0,0001), S ПП (r=0,5;p<0,003), срДПП (r=0,57;p<0,0012).

Выводы: При оценке достижения целей терапии результаты СВЭМ являются надежными маркерами, отражающими прогрессирование ЛАГ. Следует подчеркнуть роль СВЭМ в стратификации риска пациентов с ЛАГ.

У авторов отсутствует конфликт интересов.

Рисунок 2. Роль метода спировелоэргометрии в оценке тяжести пациентов с ЛА

Согласно полученным данным в исследовании RACE был предложен новый алгоритм по тактике ведения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, где было обозначено, что метод транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий может быть рассмотрен у данной когорты пациентов только совместно с медикаментозным лечением.

Тактика медикаментозного лечения пациентов с ЛАГ, группы 2 и 3 не претерпела значимых изменений. Более детально были описа-

ны перспективы начальной комбинированной терапии у пациентов с промежуточным и высоким риском развития летального исхода. Вопрос о методе оптимизации терапии за счет замены препаратов из одного класса на другой при плохой переносимости, неадекватном ответе или не достижении целей лечения требует дальнейшего изучения.



Taran I.N.

A BRIEF SUMMARY OF THE RESULTS OF THE 6TH WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION IN NICE IN 2018: VIEW OF A YOUNG SCIENTIST

«National Medical Research Center of cardiology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Information about authors:

Taran
Irina Nikolaevna

Postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart diseases of Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of cardiology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow.

✉ zaviirina@mail.ru

For citation: Taran I.N. A brief summary of the results of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice in 2018: view of a young scientist. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:88-91

The 1st World Symposium on the Problem of Pulmonary Hypertension (PH) was held in Geneva in 1973 and following the publication of the Evian Classification of PH in 1998 after the Second World Symposium, was traditionally held every 5 years (Venice 2003, Dana Point 2008, Nice 2013).

In 2018, the venue of the symposium was Nice with amazing sea views and March snowfall.

The main objective of this symposium was to review the main scientific achievements in the field of PH in the past 5 years and discuss the possibility of conducting joint research programs to replenish the evidence base.

At the beginning of the symposium, attention was paid to the pathophysiology of PH. According to the Guignabert's report the contribution of inflammation in the process of remodeling of the pulmonary vascular bed, the possibility of identification of the proinflammatory phenotype of the pulmonary arteries (PA) endothelial cells were discussed.

The creating of biobank and developing a new genetic panel for PAH patients are the perspective in the field of genetics.

In the report of Morrel N.W. the new genetic mutations in PAH with a high level of evidence such as P-type ATPase (ATP13A3), growth and differentiation factor 9 (GDF2) (BMP9), SRY (Sex determining region Y) Box 17 (SOX17) and Aquaporin 1 (AQP1) with a lower level of evidence were presented.

Pullamsetti S.S. was demonstrated the novel channelopathies in PAH – calcium activated chloride (TMEM16A) channels, that have been identified in many epithelial and endothelial cells as well as in smooth muscle cells. Upregulated chloride channels cause depolarization in IPAH and increased PA contraction and remodeling that is important in disease pathogenesis. It indicates the discovery of new mechanisms that induce the IPAH and the possibility of creating specific drug therapies that effect on this pathway.

Better understanding the bidirectional regulatory mechanisms between metabolic remodeling and the epigenome in PH are also the future directions.

It is known that bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2) is frequently downregulated in IPAH and some PAH associated forms. Intervention targeting BMPR2 in IPAH and PAH patients are under development.

It has been supposed, that phenotyping of PH patients for further

determination of treatment strategy and prognosis is necessary.

PAH phenotype has changed: patients become older at the time of diagnosis verification, with higher body mass index and multiple comorbidities.

With cytokine proteomics the new PAH phenotypes which presented as 4 immune clusters were established, that was demonstrated in report of Rabinovitch M.

The one of the future direction is to assess the impact of genetic mutations on clinical phenotypes and outcomes in patients with PH.

For the first time in the past 20 years the issue of changing the diagnostic criteria in PH was discussed. It has been supposed to reduce the threshold of mean PA pressure (mPAP) to 20 mm Hg according to right heart catheterization data (RHC). However, these changes may be applicable only in PH Group 1 and 3. Whereas the previous threshold >25 mm Hg was proposed to leave in patients with chronic thromboembolic PH (CTEPH).

It has been supposed to reduce the threshold of mPAP to 20 mm Hg in PH Group 2 patients also. However, it was suggested to exclude the value of the diastolic pressure gradient in evaluation the isolated or mixed post- and precapillary PH.

The modified criteria for an isolated post-capillary PH are: the PA wedge pressure (PAWP) >15 mm Hg, mPAP >20 mm Hg and the pulmonary vascular resistance (PVR) <3 Wood Units. While the criteria for mixed post- and precapillary PH are: PAWP >15 mm Hg, mPAP >20 mm Hg and PVR >3 Wood Units.

In patients with PAWP between 13-15 mm Hg and high/intermediate probability of PH and heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF), a fluid loading challenge should be considered with 500 ml of saline over 5 minutes during RHC. A PAWP >18 mm Hg immediately after fluid administration is considered abnormal.

At the same time, the initiation of various specific drugs in patients with PH and HF with a preserved EF was unsuccessful and even unsafe according to the randomized clinical trials results.

The assessment of right ventricular (RV) two-dimensional (2D) strain by Echo or cardiac magnetic resonance imaging (MRI) were demonstrated as the method, that estimates subclinical RV impairment before the development of the more conventional abnormalities of RV performance. RV free wall longitudinal strain is an index of RV myocardial function and is a powerful predictor of outcome.



The photos show some Russian delegators from Moscow, who participated in 6th World Symposium on PH 2018.

From left to right: Taran Irina Nikolaevna – postgraduate student of Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of cardiology Ministry of Healthcare of Russian Federation;

Careva Natal'ja Anatol'evna – PhD, assistant professor of department of pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

Avdeev Sergej Nikolaevich – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of department of pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chief specialist-pulmonologist of the Ministry of Health of Russia;

Nakonechnikov Sergej Nikolaevich – Dr. Med. Sci., Prof., Deputy director general for Telemedicine Technologies and Public Communications, National Medical Research Center of cardiology Ministry of Healthcare of Russian Federation;

Gorbachevskij Sergej Valer'evich – Dr. Med. Sci., Prof., cardiovascular surgeon, head of department of Surgical Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, National Medical Research Center of Cardiovascular surgery of Bakulev A.N. Ministry of Healthcare of Russian Federation;

Volkov Aleksandr Vital'evich – PhD., head of department of functional and ultrasound methods, Federal State Budget Research Organization Scientific Institute of Rheumatology of VA. Nasonovoj.

The conduction of multicenter prospective clinical trials with inclusion of different groups of patients with PH to determine the role of the Echo and MRI in assessment of the RV strain in clinical practice is required.

The attention was also focused on the evaluation of the RV – PA coupling.

There are several approaches for evaluation of RV – PA coupling.

The first method is the Pressure-Volume loops analysis. It consists of invasive assessment of the pressure and volume of the ventricles, which is reflected in the diagrams and is subsequently used to calculate cardiovascular coupling.

The RV–PA coupling is calculated as $Ea:Emax$ ratio, where Ea is the effective arterial elastance and $Emax$ is the ventricular end-systolic elastance. Effective arterial elastance was calculated as follows: $Ea = (mPAP - PAWP)/SV$, where SV is the stroke volume and ventricular end-systolic elastance was calculated by the formula: $Emax = mPAP/ESV$, where ESV is the RV end-systolic volume.

The second technique for assessing RV – PA coupling is the use of 2D and three-dimensional (3D) transthoracic Echo with the evaluation of mPAP, PWAP and SV by 2D Echo and RV ESV by 3D with subsequent calculation of RV – PA coupling according to the formulas.

In the National Medical Research Center of Cardiology in department of pulmonary hypertension and heart diseases and

department of ultrasound techniques a scientific work on dynamics of RV – PA coupling in patients with IPAH and inoperable CTEPH with various specific therapies is carried out.

The close associations between RV – PA coupling and parameters from risk stratification scale were revealed, that reflected the usefulness of RV – PA coupling in assessment of severity in PH patients. Furthermore, it is interesting to use this method in phenotyping of IPAH and CTEPH patients. The results of the study were presented on the symposium during the poster session (Picture 1).

The evaluation of the ratio between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and systolic PAP (SPAP) was the third method of RV – PA coupling determination as was demonstrated in Noodregraaf's report. However, the TAPSE/SPAP ratio may have prognostic information, but may not represent coupling.

In the section on diagnosis and risk stratification of PH patients, the use of cardiopulmonary exercise testing (CPET) and its role in clinical practice were discussed. CPET data provide information about severity, risk and prognosis of patients with PH. The conduction of CPET in dynamics is necessary in assessing the efficacy of specific therapy and rehabilitation programs.

The experience of department of pulmonary hypertension and heart diseases of National Medical Research Center of cardiology about the value of CPET in assessment of severity in patients with PAH was also presented during the poster session. The study included 55 patients and before CPET performing the majority of patients (53%) had a high risk of mortality during 1 year. After CPET performing we revealed, that an additional 18% of patients, who had been earlier in intermediate risk, had a high risk of mortality during 1 year, that influenced on a decision about more aggressive specific therapy for these patients (Picture 2).

It is possible to make a detailed evaluation of the 3D structure of the pulmonary vascular bed by MRI with subsequent printing of the PA tree in a 3D format. The main advantages of this method are safety and lower cost in comparison with invasive methods. This technique may be helpful in detailed assessment of the level and character of thrombotic lesions of the PA's both for endovascular and cardiovascular surgeons in CTEPH patients' management.

In the field of CTEPH patients the new intra – operative classification was proposed (level of anatomical disease rather than type of clot).

Level 0 (Old type IV)	No evidence of CTEPH in either lung
Level I (Old type I or II)	Disease in the main PA's
Level IC	Complete occlusion of the entire lung
Level II (Old type I or II)	Disease starting at the level of lobar arteries, or in the main descending PA's
Level III (Old type III)	Disease starting in the segmental levels
Level IV (Old type III)	Disease starting at the level of sub-segmental arteries

According to the results of RACE study a new algorithm for management of patients with inoperable CTEPH was proposed. It was indicated that the method of transluminal balloon angioplasty of PA's could be considered in this cohort of patients only with specific drugs treatment.

The strategy of treatment in patients with PAH, groups 2 and 3, did not undergo significant changes. The attention was focused on prospects of initial combination therapy in patients with intermediate and high risk of mortality. The method of therapy optimization by switching from one class of specific drug to another due to intolerability, inadequate response or failure to achieve the treatment goals requires further study.

INFLUENCE OF INITIAL RIOCIQUAT MONOTHERAPY AND TRANSITION FROM SILDENAFIL TO RIOCIQUAT THERAPY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ON RIGHT HEART REMODELING AND RIGHT VENTRICULAR – PULMONARY ARTERIAL COUPLING

Taran I.N., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E.
National Medical Research Center of cardiology, Department of pulmonary hypertension and heart diseases, Moscow, Russia

Objective: To evaluate the influence of riociguat on WHO functional class (FC), parameters of transthoracic Echo in naïve patients (pts) with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and in those who have failed to achieve treatment goals with sildenafil.

Materials and methods: The study included 22 IPAH pts: 14 - treatment-naïve pts and 8 pts, who failed to achieve treatment goals with sildenafil. The baseline characteristics of subgroups are presented in the Table 1. Riociguat was initiated for all pts at baseline with a gradual dose increase according to the dose titration algorithm. At baseline and after 24 weeks of riociguat treatment all pts were assessed for WHO FC, right heart remodeling parameters, interventricular interaction, and right ventricular – pulmonary arterial coupling (RVPAC) by 2D and 3D Echo. The RVPAC was calculated as Ea/Emax ratio, where Ea is the effective arterial elastance and Emax is the ventricular end-systolic elastance. Results are demonstrated in Figures 1-6 and Table 2.

Figure 1. The dynamics of 6MWT after 24 weeks of treatment.

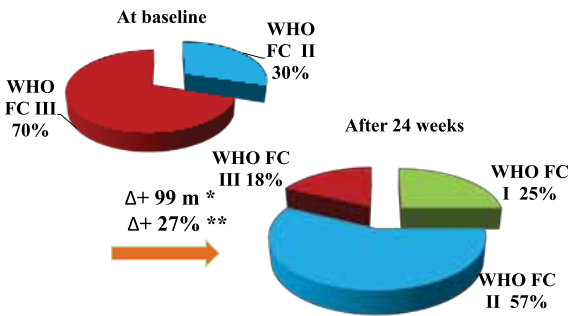


Figure 2,3,4. The dynamics of TAPSE, RV FAC and dIE after 24 weeks of riociguat treatment.

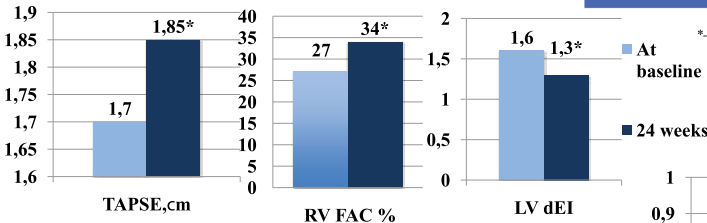


Figure 5. The dynamics of RV EF, RV EDV and ESV after 24 weeks of treatment.

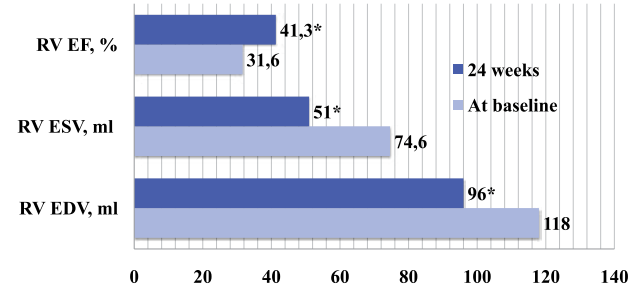


Table 1. Characteristics of IPAH pts subgroups at baseline.

Baseline parameters	Overall IPAH group (n=22)	Treatment- naïve subgroup (n= 14)	Treatment - switch subgroup (n=8)
Age, years	42,5 [34,5; 50]	42 [34,5; 43,5]	42 [33; 50]
Functional status			
FC I/II/III/IV (WHO)	0/7/15/0	0/4/10/0	0/3/5/0
6MWT, m	400 [320;440]	400 [300; 478]	371 [329;439]
VO ₂ peak, ml/kg/min	9,9 [8; 14]	9 [7,8;12,95]	11 [8;14]
VE/VCO ₂ slope*	38 [32; 49]	42 [36; 55]	33 [30;39,9]
2D and 3D echocardiography			
RA area, cm ²	20 [16; 23,5]	19,2 [16,6; 25]	20 [17,0; 23]
RVBD, cm	4,4 [4; 4,6]	4,45 [4,1; 4,65]	4,5 [3,8; 4,6]
TAPSE, cm	1,7 [1,49; 1,8]	1,5[1,34; 1,7]	1,8 [1,7; 1,9]
LV dEI	1,6 [1,48; 1,8]	1,7 [1,6; 1,8]	1,46 [1,4; 1,57]
RV FAC, %	27 [23; 32]	27,7 [21,5; 32]	26 [24; 29,5]
SPAP, mmHg	78 [75; 105]	78 [75; 110]	78 [65; 95,5]
mean PAP, mmHg	57 [47; 68]	56,5 [47; 73]	57 [43; 63,5]
RV EDV, ml	118 [95,7; 145,6]	120 [108; 142]	116 [94; 140]
RV ESV, ml	74,6 [64,5; 86,2]	77 [67,9; 85,6]	74,6 [62; 102,7]
RV EF, %	31,6 [22; 36]	31 [22; 36]	32 [23; 36,5]
PA Ea, mm Hg/ml*	0,72 [0,56; 1,02]	0,9 [0,7; 1,07]	0,57 [0,39; 0,63]
RV Emax, mm Hg/ml	0,8 [0,63; 0,87]	0,8 [0,53; 0,84]	0,78 [0,67; 1]
RVPAC*	0,9 [0,7; 1,32]	1,1 [0,86;1,48]	0,69 [0,47; 0,86]

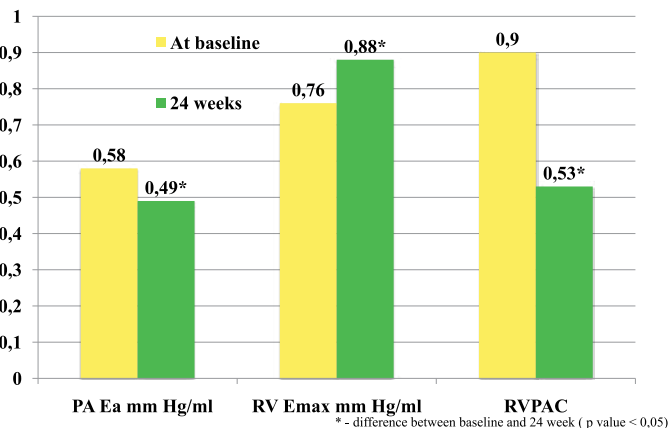
All data are presented as mediana ± IQR; *- p value < 0,05 (lower values for treatment – switch subgroup);FC (WHO)- functional class according to the World Health Organization classification, 6MWT- 6-minute walking test, Vo₂ peak- peak oxygen uptake, VE/Vco₂ - ventilation equivalents for Co₂, RA- right atrium, RVBD- right ventricular basal diameter, TAPSE- tricuspid annular plane systolic excursion, dEI- diastolic index eccentricity of left ventricular, FAC RV - RV fractional area change, SPAP- systolic pulmonary arterial pressure, RV EDV – end diastolic volume of RV, RV ESV – end systolic volume of RV, RV EF- RV ejection fraction.

Table 2. The dynamics of VO₂ peak and VE/Vco₂ after 24 weeks of treatment.

Parameters	At baseline	24 week	p*
Vo ₂ peak, ml/kg/min	8,8 [7,1; 11,9]	11,5[10,2;12]	0,01
VE/Vco ₂ slope	38,8 [32,8; 48,5]	33,6[29,5;42,7]#	0,02

*- difference between baseline and week 24; #- more significant changes at week 24 in treatment –naïve group.

Figure 6. The dynamics of RVPAC after 24 weeks of riociguat treatment.



Conclusion: Riociguat monotherapy and transition from sildenafil to riociguat appeared equally effective on IPAH pts with a pronounced improvement in right heart remodeling and RVPAC.

Picture 1. The influence of riociguat therapy on right heart remodeling and RV –PA coupling.

THE VALUE OF CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST IN ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS

Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., Chazova I.E.

National Medical Research Center of cardiology, Department of pulmonary hypertension and heart diseases, Moscow, Russia

Objective: To evaluate the impact of cardiopulmonary exercise test (CPET) on fatal events risk stratification in pts with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Materials and methods: 55 pts with PAH (mean age 43,4±10,73 years) were underwent CPET on cycle ergometry. Oxygen uptake (VO₂), carbon dioxide output (VCO₂), minute ventilation (VE) were measured breath-by-breath.

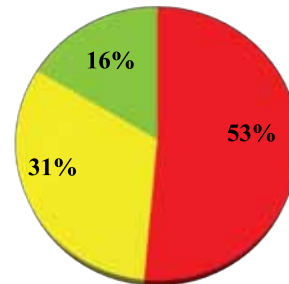
Table 1. Characteristics of the PAH patients.

Parameters	IPAH (n=48)	PAH, associated with		
		CHD (n=5)	CTD (n=1)	Drugs and toxins (n=1)
Age, years	43,1±11	36±1	61	41
Sex (n - female)	42	3	1	1
6MWT, m	411,6±120	485±117,9	320	433
FC (WHO) I/II (n)	9/22	2/1	0/1	1/0
FC (WHO) III/IV (n)	17/0	2/0	0/0	0/0
RA area, cm ²	23,8±7,7	16,5±6	12	32
RVBD, cm	3,7±0,61	3,1±0,98	2,8	5
IVC, cm	2,1±0,29	2,0±0,2	1,8	2,0
Pericardial effusion:	6/2	0/0	0/1	0/0
Minimal /small (n)				
Vo ₂ peak, ml/kg/min	10,9±5,1	13,5±5,9	9,6	8,5
VE/Vco ₂ slope	46±19,7	43,2±8,3	40,9	73
Right heart catheterization				
mPAP, mm Hg	54,2±11	48,5±17,6	30	46
mRAP, mm Hg	8±5,5	5,6±5	1	1
SVo ₂ , %	58,6±8,8	78,5±6,3	65	74
CI, l/min/m ²	1,96±0,6	2,9	2,1	1,7
PVR dyn*s*sm-5	1270±625	1330±723	594	1025

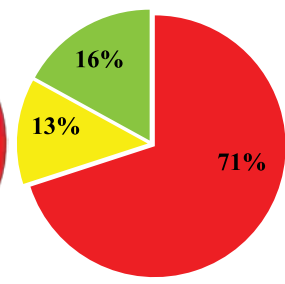
IPAH – idiopathic PAH, CHD – congenital heart diseases, CTD- connective tissue diseases, 6MWT- 6-minute walking test, FC (WHO)- functional class according to the World Health Organization classification, RA- right atrium, RV BD - right ventricular basal diameter, IVC –inferior vena cava, Vo₂ peak- peak oxygen uptake, VE/Vco₂ – ventilation equivalents for carbon dioxide, mPAP- mean pulmonary arterial pressure, mRAP- mean right atrial pressure, SVo₂- mixed venous blood saturation, CI- cardiac index, PVR – pulmonary vascular resistance.

Parameters, that reflected the prognosis	Low risk <5%	Intermediate risk 5-10%	High risk >10%
CPET	VO ₂ peak >15 ml/min/kg VE/VCO ₂ slope < 36	VO ₂ peak 11-15 ml/min/kg VE/VCO ₂ slope 36-44,9	VO ₂ peak <11 ml/min/kg VE/VCO ₂ slope ≥ 45

Risk stratification in PAH pts without CPET performing

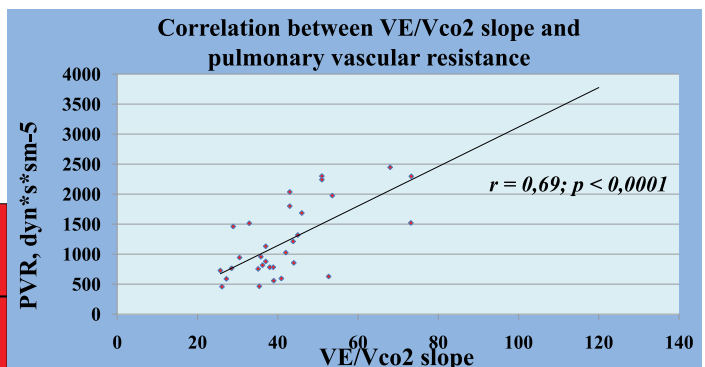
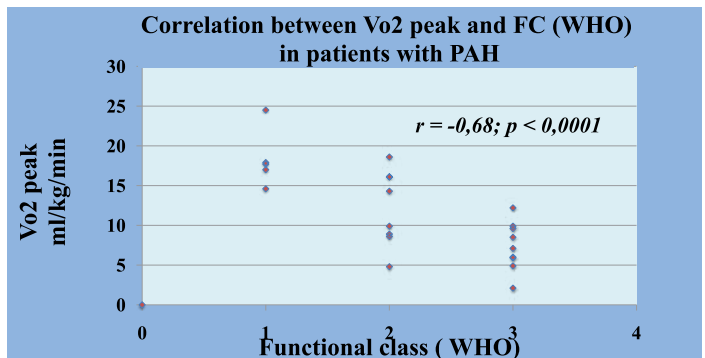


Risk stratification in PAH pts with CPET performing



■ High risk ■ Intermediate risk ■ Low risk

Results: The majority of pts (53%) had the high-risk of fatal events during 1 year (n=29), and 17 pts (31%) had the intermediate risk. After the CPET performing we found, that an additional 10 pts, who had been earlier in the intermediate risk, had a high risk of mortality during 1 year. 9 pts (16%) were belonged to the low risk, that was also confirmed by CPET data.



The significant negative correlation between Vo₂peak and FC (WHO) was found (r=-0,68;p<0,0001). The significant positive correlation between Vo₂peak and distance in 6MWT was revealed (r=0,68;p <0,0001). The VE/Vco₂ slope value had significant positive correlation with PVR level (r=0,69;p<0,0001), RA area (r=0,5;p<0,003), mRAP (r=0,57;p<0,0012).

Conclusion: For the assessment of achieving therapy goals CPET is one of the reliable markers to reflect the PAH progression. The critical role of CPET in risk stratification in PAH pts should be emphasized.

Disclosure: The authors have no conflict of interests to declare.

Picture 2. The value of cardiopulmonary exercise test in assessment of the severity of pulmonary arterial hypertension patients

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ VI ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ Г. МОСКВА, 18-19 АПРЕЛЯ 2018 Г.

С 18 по 19 апреля 2018 года в городе Москве состоялся VI Евразийский конгресс кардиологов, который проводился Евразийской ассоциацией кардиологов при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Московского городского общества кардиологов, общества специалистов по неотложной кардиологии, национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, национального общества по изучению атеросклероза, национального общества по атеротромбозу, а также Евразийской экономической комиссии и всех национальных обществ кардиологов стран Евразии.

В работе форума приняли участие около 800 специалистов из различных областей, краев и округов субъектов РФ, включая 141 город, а также стран ближнего зарубежья, в т.ч. Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Туркмении, Азербайджана, Армении, Грузии, Молдавии, Кыргызской Республики, Беларуси. Среди участников представители научных и учебных медицинских учреждений, практикующие врачи, руководители медицинских подразделений местного ранга (директора учреждений, главные врачи госпиталей, поликлиник, заведующие кафедрами, отделениями, лабораториями), главные специалисты регионов и руководители управлений здравоохранения.

Научный статус конгресса был поддержан 10 академиками, 7 член-корреспондентами РАН, 25 профессорами, 43 докторами наук и 36 кандидатами наук. Научная программа форума соответствовала требованиям координационного совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава России.

За два дня конгресса были проведены: пленарное заседание (с трансляцией в сеть Интернет для более широкого охвата аудитории) и 21 научный симпозиум. Все дни работала выставка крупных фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования, книжных издательств и научных изданий.

Открытие конгресса состоялось с приветственного слова к участникам конгресса основателя Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК), почетного президента ЕАК, академика РАН Чазова Е.И. Он отметил, что в настоящее время медицина находится на том этапе развития, когда необходимо применять не только медикаментозное лечение, но и эффективно внедрять инструментальные и лабораторные методы исследования и лечения. Обеспечение современной и эффективной помощью пациентам является важнейшим условием снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, была создана сеть сердечно-сосудистых центров, призванных повысить эффективность работы скорой помощи, расширить внедрение в практику кардиологов высокотехнологичных методов лечения. Он также выразил уверенность, что результатом работы конгресса будет значимый вклад в снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

С приветственным словом к участникам конгресса от имени Председателя Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ выступил Карпов В.В., Вице-Президент Общества врачей России, профессор, д.м.н. Праздников Э.Н., директор ФГБУ «Национального медицинского центра кардиологии» Минздрава России, член-корр. РАН Бойцов С.А., Председатель

коллегии Евразийской экономической комиссии, заместитель Департамента технического регулирования и аккредитации Джусупова Д.Д.

На пленарном заседании с докладом «Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии» выступила главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национального медицинского центра кардиологии» Минздрава России, Президент ЕАК, академик РАН Чазова И.Е., директор РНПЦ «Кардиология», академик НАН РБ Мрочек А.Г. выступил с докладом «Инструментальные методы лечения резистентной артериальной гипертензии: опыт Беларуси»; заместитель генерального директора Национального центра кардиологии и терапии им. М. Миррахимова, главный кардиолог Минздрава Кыргызской Республики, профессор Сарыбаев А.Ш. представил доклад на тему «Высокогорная легочная гипертензия и северная легочная гипертензия: что общего и перспективы исследований».

Научная программа конгресса была посвящена современным аспектам и достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, развитию и применению передовых технологий в кардиологии и повышению качества кардиологической помощи населению. С докладами выступили известные учёные кардиологи, кардиохирурги, неврологи, эндокринологи, терапевты и специалисты других смежных специальностей из разных стран Европы и Азии.

Несколько симпозиумов было посвящено профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Так, были представлены современные достижения и перспективы кардиологических служб Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Кыргызстана. Профессор Рахимов З.Я. осветил организационные вопросы оказания кардиологической помощи в Таджикистане: существующие барьеры и пути их преодоления, о достижениях и перспективах кардиологической службы Казахстана рассказал профессор Тундыбаева М.К. В свете развития нового направления в кардиологии, а в телемедицине – в общем, к.м.н. Григин В.А. представил доклад о текущем состоянии данного вопроса в России; д.м.н. Шек А.Б. выступил с докладом «Как предупредить старение сосудов и атеросклероз?»

Оба дня затронули тему артериальной гипертензии, несколько симпозиумов было посвящено вопросам ее диагностики и различным подходам в лечении данной патологии. В первый день состоялся дискуссионный клуб «Спорные вопросы лечения артериальной гипертензии. Дебаты» обсуждались такие спорные вопросы, как целевой уровень АД при АГ и надо ли снижать АД ниже 130/80 мм рт. ст., тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов, современные представления о значении СИПАП-терапии.

Во второй день были освещены немедикаментозные методы лечения АГ (академик РАН Чазова И.Е.), маскированная артериальная гипертензия (профессор Ощепкова Е.В.), распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей высокогорья Кыргызстана (Кушубакова Н.), диагностические и тактические ошибки в распознавании и лечении симптоматических артериальных гипертензий надпочечниковой этиологии (Нематзода О.), роль эндоваскулярных методов в диагностике и лечении больных с АГ (к.м.н.

Данилов Н.М.).

В настоящее время актуальна проблема легочной артериальной гипертензии, и несколько симпозиумов было посвящено именно этой теме. Один из симпозиумов представил аудитории основные подходы к лечению пациентов с легочной артериальной гипертензией, легочной гипертензией вследствие гипоксии, тромбозомболической легочной гипертензией. Особый акцент будет сделан на месте и роли антагонистов рецепторов эндотелина в практике лечения ЛАГ. С докладом «Стратегии специфической терапии у больных с легочной артериальной гипертензией» выступила профессор, д.м.н. Мартынюк Т.В., к.м.н. Мершин К.В. посвятил свой доклад вопросам рациональной диагностики хронической тромбозомболической легочной гипертензии». Профессор Сарыбаев А.Ш. выступил с докладом, посвященным адаптации легочного кровообращения и правых отделов сердца при острой (кратковременной) и хронической высокогорной гипоксии: сходства, различия и прикладные аспекты.

Отдельный симпозиум был посвящен хронической тромбозомболической легочной гипертензии, на котором были рассмотрены алгоритмы лечения больных ХТЭЛГ. Вопросы лекарственной терапии были освещены профессором Мартынюк Т.В., а проблемные аспекты хирургического лечения ХТЭЛГ представил к.м.н. Мершин К.В. Возможности эндоваскулярного лечения ХТЭЛГ в своем докладе подробно изложил д.м.н. Данилов Н.М.. Интересный клинический случай успешной тромбозомбоэктомии из легочной артерии представил профессор Абзалиев К.Б.

Несколько симпозиумов были посвящены гендерным особенностям течения сердечно-сосудистых заболеваний. Один из симпозиумов был посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям у людей пожилого и старческого возраста, особенностям применения антикоагулянтов; особенности течения артериальной гипертензии, сердечная недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. С докладами выступили профессор Ткачева О.Н., д.м.н. Котовская Ю.В.

Еще один симпозиум осветил гендерные особенности эпидемиологии, патогенеза сердечно-сосудистых осложнений и синдрома обструктивного апноэ сна. Рассмотрены особенности течения ожирения у мужчин и формирования сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Были представлены данные реальной клинической практики по тактике ведения пациентов с ожирением и эректильной дисфункцией. С докладом «Особенности сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин» выступил профессор Подзолков В.И., д.м.н. Литвин осветил тему «Ожирение у мужчин – важный модифицируемый фактор риска».

В противовес мужчинам в другом симпозиуме был сделан акцент на женском здоровье, ознакомив слушателей с особенностями течения АГ у женщин в различные периоды жизни и определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также факторов, определяющих этот риск у женщин разных возрастных групп; были высказаны предложения по адекватной терапии АГ у женщин и коррекции других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С докладом «АГ и другие факторы риска у девушек-подростков и молодых женщин» выступила профессор Кисляк О.А. Профессор Подзолков В.И. посвятил свой доклад особенностям течения, диагностики и лечения АГ у женщин в перименопаузе и в постменопаузальном периоде.

Не обошли стороной важную проблему в кардиологии, такую как нарушения ритма сердца. На симпозиуме обсудили вопросы диагностики нарушений сердечного ритма, в том числе у пациентов детского возраста, а также современные методы лечения аритмий с использованием немедикаментозных высокотехнологичных методов, а также новейших средств



Академик РАН Чазова И.Е. и академик АН РМ Попович М.И.
Подписание договора о сотрудничестве Евразийской ассоциации кардиологов с Молдавией.



Академик РАН Чазова И.Е. и профессор Зелвеян П.А.
Подписание договора о сотрудничестве Евразийской ассоциации кардиологов с Арменией.

лекарственной антиаритмической терапии. Так, с докладом «Стратегия предупреждения внезапной сердечной смерти» выступил Часнойть А.Р., а также были представлены данные по новому антиаритмическому препарату, разработанному в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии, «Применение рефралона при персистирующей форме фибрилляции предсердий: эффективность медикаментозной кардиоверсии и нежелательные эффекты препарата» (к.м.н. Миронов Н.Ю.).

Отдельный симпозиум был посвящен гибридной хирургии, её возможностям в кардиологии. С интересным докладом «Гибридная хирургия аорты» выступил академик НАН РБ Островский Ю.П., д.м.н. Лепилин П.М. представил возможности гибридной хирургии брюшного отдела аорты; д.м.н. Имаев Т.Э. осветил современные возможности гибридной хирургии при транскатетерном протезировании клапанов сердца. Член-корр. РАН Чарчян Э.Р. представил основные проблемные аспекты гибридной хирургии.

На симпозиуме «Нарушения дыхания во время сна и сердечно-сосудистые осложнения» были освещены вопросы патогенеза формирования сердечно-сосудистых осложнений у больных с наличием синдрома обструктивного апноэ сна. Были представлены взаимосвязи между наличием и степенью тяжести данного синдрома и выраженностью осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволит в клинической практике осуществлять комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также были рассмотрены спорные вопросы диагностики СОАС на современном этапе. С докладами выступили д.м.н. Литвин Ю.А., д.м.н. Певзнер А.Ю., к.м.н. Елфимова Е.М.

Симпозиум Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда был посвящен хронической сердечной недостаточности в XXI веке, о вариантах поражения сердца при болезнях накопления (профессор

Моисеев С.В.), о перипартальной (к.м.н. Ускач Т.М.) и неишемической кардиомиопатии (к.м.н. Курлянская Е.К.), кардиоренальном синдроме у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом (д.м.н. Резник Е.В.).

В рамках конгресса состоялся симпозиум, организованный совместно с национальным обществом по атеротромбозу «Значение активации свёртывания крови у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза и в популяции». Симпозиум был посвящён маркерам активации системы свёртывания крови (ССК) у больных с различными клиническими проявлениями атеротромбоза. Было проанализировано значение активации ССК у больных с различной протяжённостью атеросклеротического поражения и в популяции и определены пути воздействия с учётом результатов последних исследований. С докладами выступили д.м.н. Комаров А.Л., профессор Добровольский А.Б.

Совместно с национальным обществом по изучению атеросклероза был организован симпозиум «Современные подходы к диагностике и терапии атеросклероза и дислипидемии», на котором были продемонстрированы современные возможности диагностики, лечения и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, представлены данные современных Российских регистров больных очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Немаловажное значение имеют цереброваскулярные осложнения при сердечно-сосудистых заболеваниях, их диагностика, профилактика и лечение. На симпозиуме, посвященном этой теме, были рассмотрены частота, особенности когнитивных нарушений, диагностики у больных пожилого и старческого возраста. Особое внимание было уделено комплексным подходам к коррекции (не медикаментозной и медикаментозной) когнитивных нарушений у лиц данной возрастной группы с учетом возраста, сопутствующей патологии и выбору лекарственных препаратов (с учетом безопасности и потенциального лекарственного взаимодействия). С докладами выступили профессора: Остроумова О.Д. (с докладом «Профилактика повторного инсульта и постинсультных когнитивных нарушений. Вклад кардиолога»), Парфенов В.А. (с докладом «Профилактика повторного инсульта и деменции при фибрилляции предсердий»), Подзолков В.И. (с докладом «Профилактика инсульта у женщин») и Кисляк О.А. (с докладом «Когнитивные нарушения в пожилом возрасте: возможности профилактики и лечения»).

Отдельный симпозиум был посвящен неотложным состояниям в кардиологии. В рамках выступлений лектора обсуждали наиболее значимые проблемы в лечении острого коронарного синдрома и профилактике развития сердечно-сосудистых событий с точки зрения современной клинической медицины: профессор Минушкина Л.О. представила данные о вкладе генетических факторов в оценку риска развития острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом; непосредственные результаты эндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома с депрессией сегмента ST в своем докладе изложила Мухаммадова М.А.; возможности современных ультразвуковых технологий в динамической оценке систолической функции левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом осветила к.м.н. Мамаева О.П.; профессор Гапонова Н.И. выступила с докладом «Гипертонические кризы: прогноз, диагностика и лечение».

Еще один симпозиум был посвящен достаточно новому направлению в кардиологии – кардиоонкологии. На нем обсуждались кардиологические проблемы онкологического больного в условиях реальной клинической практики: вопросы диагностики, профилактики и лечения (к.м.н. Виценя М.В.); Коронарные проблемы онкологических больных осветила профессор Полтавская М.Г.

Совместно с Московским городским научным обществом



Приветствие академика РАН Чазова Е.И. к участникам конгресса

кардиологов был организован симпозиум «Трудный пациент на приеме в поликлинике», целью которого было показать, что врач кардиолог на амбулаторном приеме может столкнуться не только с распространенными АГ или ИБС, но и с самими необычными пациентами, диагностика заболеваний которых требует более широкого знания, в т.ч. в диагностике семейной гиперхолестеринемии, сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ, более широкого эндокринологического знания. С докладами выступили профессор Ежов М.В., д.м.н. Овчинников А.Г., к.м.н. Бланкова З.Н.

Большое внимание было уделено вопросам диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Один из симпозиумов был посвящен актуальным вопросам эхокардиографии, а именно: что нужно знать кардиологу при эхокардиографическом обследовании больного с фибрилляцией предсердий (профессор Саидова М.А.); были представлены новые представления о структурно-функциональных особенностях сердца и сосудов у больных ИБС с резистентной дислипидемией (Алиева Р.Б.); что может скрываться за клинической картиной острого коронарного синдрома (профессор Рыбакова М.К.); почему мы ошибаемся при эхокардиографии (к.м.н. Чернов М.Ю.).

Еще один симпозиум был посвящен лучевой диагностике, на котором была освещена роль различных методов лучевой диагностики в обследовании больных с заболеваниями сердца, обсуждались возможности и ограничения разных методов (УЗИ, КТ, МРТ), сформулированы современные показания к их назначению при обследовании больных в различных клинических ситуациях. С докладами выступили профессор Седов В.П., д.м.н. Веселова Т.Н., д.м.н. Даутов Т.Б., к.м.н. Стукалова О.В.

В рамках конгресса под председательством Президента ЕАК, академика РАН Чазовой И.Е. прошло совещание Евразийской ассоциации кардиологов, на котором:

- состоялось подписание договоров о сотрудничестве Евразийской ассоциации кардиологов с Арменией и Молдавией;
- принято решение согласовать проведение следующего конгресса в Узбекистане.

Таким образом, программа конгресса была насыщена и всесторонне охватила различные проблемные аспекты современного состояния кардиологии. Темы, предлагаемые для обсуждения на конгрессе, актуальны для современного здравоохранения и представляют интерес для специалистов различного профиля.

*Организационный комитет
VI Евразийского конгресса кардиологов*

REPORT ON THE VI EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGISTS MOSCOW, APRIL 18-19, 2018

The VI Eurasian Congress of Cardiologists took place in Moscow from April 18 to 19, 2018. The Congress was held by the Eurasian Association of Cardiologists with the support of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Russian Medical Society for Arterial Hypertension, the Moscow City Society of Cardiologists, the Society of Specialists in Emergency Cardiology, the National Society for the Study of Cardiac Failure and Myocardial Disease, the National Society for the Study of Atherosclerosis, the National Society for Atherothrombosis, as well as by the Eurasian Economic Commission and by all National Societies of Cardiologists of countries of Eurasia.

About 800 of specialists from various regions, territories and districts of the Russian Federation, including 141 cities, took part in the forum, as well as neighboring countries, including Kazakhstan, Uzbekistan, Tajikistan, Turkmenistan, Azerbaijan, Armenia, Georgia, Moldova, Kyrgyz Republic and Belarus. Among the participants are representatives of scientific and educational medical institutions, practicing doctors, heads of medical units of local rank (directors of institutions, chief physicians of hospitals, heads of departments, laboratories), the main specialists of the regions and heads of health departments.

The scientific status of the congress was supported by 10 academicians, 7 corresponding members of the Russian Academy of Sciences, 25 professors, 43 doctors of science and 36 candidates of science. The scientific program of the forum met the requirements of the coordination council for the development of continuous medical education of the Ministry of Health of Russian Federation.

For two days of the congress, a plenary meeting (with broadcasting to the Internet for wider audience coverage) and 21 scientific symposiums were held. All days there was an exhibition of large pharmaceutical companies and manufacturers of medical equipment, book publishers and scientific publications.

The opening of the congress began with a welcoming speech to the participants of the congress by the founder of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC), the honorary president of the EAC, academician of the Russian Academy of Sciences, Chazov Ye.I. He noted that at the present time medicine is at such stage of development when it is necessary to apply not only medication, but also to effectively implement instrumental and laboratory methods of research and treatment. Providing modern and effective care to patients is the most essential condition for reducing mortality from cardiovascular diseases. Thus, a network of cardiovascular centers was created to improve the effectiveness of emergency care, expand the introduction of high-tech methods of treatment into the practice of cardiologists. He also expressed confidence that the result of the work of the Congress will be a significant contribution to reducing mortality from cardiovascular diseases.

Karpov V.V. on behalf of the Chairman of the Committee on Health Protection of the State Duma of the Russian Federation came up with a welcoming speech, as well as Prazdnikov E.N. (Vice-President of the Society of Doctors of Russia, Professor, Doctor of Medical Sciences) and Boytsov S.A. (Director of the Federal State Budget Institution "National Medical Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences) and Dzhusupova D.D. (Chairman of the Board of the Eurasian Economic Commission, Deputy Department of Technical Regulation and Accreditation).

At the plenary session, Chazova I.Ye. (chief freelance specialist cardiologist of the Ministry of Health of Russia, director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the Federal State Budget Institution "National Medical Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia) made a presentation "Controversial and unresolved issues of diagnostics and treatment of arterial hypertension", Mrochek A.G. (Director of the Russian National Production Center "Cardiology", Academician of the National Academy of Sciences of Belarus) made a presentation "Instrumental methods of treatment of resistant arterial hypertension: the experience of Belarus"; Sarybaev A.Sh. (Deputy Director General of the National Center for Cardiology and Therapy named after M. Mirrakhimov, Chief Cardiologist of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, professor) made a presentation "High-altitude pulmonary hypertension and northern pulmonary hypertension: what is common and the prospects for research."

The scientific program of the congress was devoted to the modern aspects and achievements of cardiology in the world, new directions in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, the development and application of advanced technologies in cardiology and the improvement of the quality of cardiological care for the population. The reports were made by well-known cardiologists, cardiac surgeons, neurologists, endocrinologists, therapists and other specialties from different countries of Europe and Asia.

Several symposiums were devoted to the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Modern achievements and prospects of cardiological services of Kazakhstan, Uzbekistan, Tajikistan, Kyrgyzstan were presented. Professor Rakhimov Z.Ya. highlighted the organizational issues of providing cardiac care in Tajikistan: the existing barriers and ways to overcome them. Professor Tundibayeva M.K. spoke about the achievements and perspectives of the cardiological service of Kazakhstan. Candidate of Medical Sciences Grigin V.A. presented a report on the current state of the development of a new direction in cardiology in Russia - telemedicine. Doctor of Medical Sciences Shek A.B. made a presentation "How to prevent vascular aging and atherosclerosis?"

Both days were dedicated to arterial hypertension, several symposiums were devoted to the problems of its diagnosis and various approaches in the treatment of this pathology. On the first day there was a discussion club "Controversial issues of treatment of arterial hypertension. Debate", during which such controversial issues as the target level of blood pressure in arterial hypertension and whether it is necessary to reduce blood pressure below 130/80 mm Hg were discussed, as well as triple fixed combination of antihypertensive drugs and modern views about the importance of CIPAP therapy were the topic of discussion.

On the second day non-drug treatment methods of AH were covered by academician of the Russian Academy of Sciences Chazova I.Ye., as well as topic "masked arterial hypertension" (Professor Oshchepkova E.V.), prevalence of the main risk factors of cardiovascular diseases among residents of the highlands of Kyrgyzstan (Kushubakova N.), diagnostic and tactical errors in the recognition and treatment of symptomatic arterial hypertension of adrenal etiology (Nematzoda O.), the role of endovascular methods in the diagnosis and treatment of patients with AH (MD Danilov N.M).

Currently, the problem of pulmonary arterial hypertension is very urgent, and several symposiums have been devoted to this topic.

One of the symposiums presented the main approaches to the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension due to hypoxia, thromboembolic pulmonary hypertension. Particular emphasis is placed on the role of endothelin receptor antagonists in the practice of PAH treatment. The presentation "Strategies of specific therapy in patients with pulmonary arterial hypertension" was made by the professor, Doctor of Medical Sciences Martyniuk T.V. Meršin K.V., candidate of medical sciences, devoted his report to "the issues of rational diagnostics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension". Professor Sarybaev A.Sh. made a report on the adaptation of pulmonary circulation and the right heart in acute and chronic alpine hypoxia: similarities, differences and applied aspects.

A separate symposium was devoted to chronic thromboembolic pulmonary hypertension, where algorithms of treatment of patients with CTEPH were considered. The issues of drug therapy were covered by Professor Martyniuk T.V., and the candidate of medical sciences Meršin K.V. presented problem aspects of surgical treatment of CTEPH. Doctor of Medical Sciences, Danilov N.M. talked in his report about the possibilities of endovascular treatment of CTEPH. Professor Abzaliev K.B. presented an interesting clinical case of successful thromboembolectomy from the pulmonary artery.

Several symposiums were devoted to the gender specific features of the course of cardiovascular diseases. One of the symposium was devoted to cardiovascular diseases, features of anticoagulant use, features of the course of arterial hypertension, heart failure in elderly patients. The reports were made by professor Tkacheva O.N., doctors of medical sciences Kotovskaya Yu.V.

Another symposium highlighted the gender features of epidemiology, the pathogenesis of cardiovascular complications and the syndrome of obstructive sleep apnea. Features of the course of obesity in men and the formation of cardiovascular complications in this category of patients are examined. The data of real clinical practice on the tactics of managing patients with obesity and erectile dysfunction were presented.

The presentation "Features of cardiovascular diseases in men and women" was made by professor Podzolkov V.I. Report of doctor of medical sciences Litvin A.Yu. was devoted to the topic "Male obesity is an important modifiable risk factor". In contrast to men, another symposium focused on women's health, introducing us to the peculiarities of the course of AH in women at different periods of life and determining the risk factors of cardiovascular diseases developing in women of different age groups; adequate therapy of AH in women and correction of other cardiovascular risk factors were proposed. Professor Kislyak O.A. made a report on "AH and other risk factors in adolescent girls and young women". Professor Podzolkov V.I. devoted his report to the features of the course, diagnosis and treatment of AH in women in premenopausal and postmenopausal period.

Attention was paid to such an important problem in cardiology, as a violation of cardiac rhythm. At the symposium, the issues of diagnostics of cardiac rhythm disturbances were discussed (including in pediatric patients), as well as modern methods of treatment of arrhythmias using non-medicinal high-tech techniques, and therapy with the latest antiarrhythmic drugs. Thus, Chasnoyt A.R. presented a report "Strategy for preventing sudden cardiac death", data on a new antiarrhythmic drug developed at the National Medical Research Center of Cardiology were also presented: "The use of Refralon in the persistent form of atrial fibrillation: the effectiveness of cardioversion of the drug and the undesirable effects of the drug" (doctor of medical sciences Mironov N.Yu.).

A separate symposium was devoted to hybrid surgery, its capabilities in cardiology. An interesting report "Hybrid surgery of the aorta" was made by Academician of National Academy of sciences of Republic of Belarus Ostrovsky Yu.P., Lepilin P.M., doctor of medical sciences, presented the possibilities of hybrid



Academician of the Russian Academy of Sciences I.Ye. Chazova and Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova Popovich M.I. Signing of the agreement on cooperation of the Eurasian Association of Cardiology with Moldova



Academician of the Russian Academy of Sciences I.Ye. Chazova and Professor P.A. Zelveyan. Signing of the agreement on cooperation of the Eurasian Cardiologists Association with Armenia.

surgery of the abdominal aorta; doctor of medical sciences, Imaev T.E., highlighted the modern possibilities of hybrid surgery with transcatheter prosthetics of the heart valves. Corresponding member of RAS Charchyan E.R. presented the main problem aspects of hybrid surgery.

At the symposium "Respiratory disturbances during sleep and cardiovascular complications", issues of the pathogenesis of the formation of cardiovascular complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome were discussed. Correlation between the presence and severity of this syndrome and the severity of complications from the cardiovascular system were presented, which will allow to use a comprehensive approach in clinical practice to diagnosis and treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. Also, controversial issues of obstructive sleep apnea syndrome diagnostics at the present stage were discussed. Presentations were made by doctor of medical sciences Litvin Yu.A. and Pevzner A.Yu., candidate of medical sciences Elfimova E.M.

The Symposium of the National Society for the Study of Cardiac Failure and Myocardial Diseases was devoted to chronic heart failure in the 21st century, options of heart damage in accumulation diseases (Professor Moiseyev S.V.), peripartum (candidate of medical sciences Uskach T.M.) and non-ischemic cardiomyopathies (candidate of medical sciences Kurlyanskaya E.K.), cardiorenal syndrome in patients with chronic cardiac failure and diabetes mellitus (doctor of medical sciences Reznik E.V.).

Within the framework of the congress, a symposium "The significance of the activation of blood clotting in patients with clinical manifestations of atherothrombosis and in the population" was held together with the National Society for Atherothrombosis. The symposium was devoted to markers of activation of the blood coagulation system in patients with various clinical manifestations of atherothrombosis. The value of the activation of the blood clotting system in patients with different extent of atherosclerotic lesion and

in the population was analyzed and ways of impact were determined taking into account the results of the latest research. Presentations were made by the doctor of medical sciences Komarov A.L. and professor Dobrovolsky A.B. Together with the National Society for the Study of Atherosclerosis, a symposium "Modern Approaches to the Diagnosis and Therapy of Atherosclerosis and Dyslipidemia" was organized, where modern possibilities of diagnostics, treatment and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases were demonstrated, data of modern Russian registers of patients with very high cardiovascular risk are presented. Cerebrovascular complications in cardiovascular diseases, their diagnosis, prevention and treatment are very important. At the symposium devoted to this topic, the frequency, features of cognitive impairment, and diagnosis in elderly patients were discussed. Particular attention was paid to complex approaches of correction (not medicamentous and medicamentous) of cognitive impairment in individuals of this age group, taking into account age, concomitant pathology and choice of medications (taking into account safety and potential drug interactions). Presentations were made by the professors: Ostroumova O.D. ("Prevention of recurrent stroke and post-stroke cognitive impairment: the contribution of a cardiologist"), Parfenov V.A. ("Prevention of recurrent stroke and dementia in atrial fibrillation"), Podzolkov V.I. ("Prevention of stroke in women"), Kislyak O.A. ("Cognitive impairment in elderly age: the possibilities of prevention and treatment").

A separate symposium was devoted to emergency conditions in cardiology. Within the framework of presentations, speakers discussed the most significant problems in the treatment of acute coronary syndrome and prevention of cardiovascular events from the point of view of modern clinical medicine: Professor Minushkina L.O. presented data on the contribution of genetic factors to the risk assessment of acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus; Muhammadova M.A. described in her report the immediate results of endovascular treatment of acute coronary syndrome with ST segment depression; Mamaeva O.P., candidate of medical science, covered an interesting topic "The possibilities of modern ultrasound technology in the dynamic evaluation of left ventricular systolic function in patients with acute coronary syndrome"; professor Gaponova N.I. made a presentation "Hypertensive crises: prognosis, diagnosis and treatment." Another symposium was devoted to a fairly new trend in cardiology: cardiooncology, where cardiac problems of an oncological patient were discussed in the conditions of real clinical practice: issues of diagnosis, prevention and treatment (Viceny M.V., candidate of medical science); professor Poltavskaya M.G. spoke about coronary problems of cancer patients.

Together with the Moscow City Scientific Society of Cardiologists, "A difficult patient at a reception in a polyclinic" symposium was organized. The purpose of this symposium was to show that a cardiologist on an outpatient visit could face not only with widespread AH or IHD, but also with the most unusual patients, where more extensive knowledge are required to diagnose the disease, including more advanced endocrinological knowledge, for example, for diagnosis of familial hypercholesterolemia, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Professor Ezhov M.V., doctor of medical sciences Ovchinnikov A.G., candidate of medical sciences Blankova Z.N. made presentations. A lot of attention was paid to the issues of diagnosis of cardiovascular diseases.

One of the symposia was devoted to up to date issues of echocardiography: what a cardiologist should know in an echocardiographic examination of a patient with atrial fibrillation (Professor Saidova M.A.); new ideas about the structural and functional features of the heart and vessels in patients with IHD with resistant dyslipidemia were presented (Alieva R.B.); what can be hidden behind a clinical picture of an acute coronary syndrome (professor Rybakova M.K.).



Greeting Academician Ye.I. Chazov to the participants of the congress

Another symposium was devoted to radiation diagnostics, which highlighted the role of various methods of radiation diagnosis in the examination of patients with heart disease, there were discussed the possibilities and limitations of different methods (ultrasound, CT, MRI) and modern indications were formulated for their administration when examining patients in various clinical situations. Presentations were made by Professor Sedov V.P., doctor of medicine sciences Veselova T.N., doctor of medicine sciences Dautov T.B., candidate of medical sciences O.V. Stukalova.

Within the framework of the congress, the meeting of the Eurasian Association of Cardiology was held chaired by the President of the EAC, Academician of the Russian Academy of Sciences Chazova I.Ye. Agreements on cooperation of the Eurasian Association of Cardiologists and Armenia and Moldova were signed there and also it was decided to hold the next congress in Uzbekistan.

Thus, the program of congress was rich and comprehensively covered various problem aspects of the current state of cardiology. Themes proposed for discussion at the congress are relevant for modern healthcare and are of great interest for specialists of various fields.

*Organizing Committee of the VI
Eurasian Congress of Cardiologists*

К 65-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА АЛЕКСАНДРА ГЕННАДЬЕВИЧА МРОЧЕКА



В мае этого года отмечает свой 65-летний юбилей академик Национальной академии наук Беларуси, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Александр Геннадьевич Мрочек. Александр Геннадьевич является известным в стране ученым, научно-исследовательская деятельность которого тесно связана с изучением актуальных проблем кардиологии, функциональной диагностики и других вопросов здравоохранения, имеющих научное и практическое значение.

После окончания лечебного факультета Минского государственного медицинского института (1976) А. Г. Мрочек прошел путь от врача-интерна до заведующего кафедрой, проректора по учебной работе Белорусского государственного института усовершенствования врачей (1981-1996), а позже – став директором Научно-исследовательского клинического института радиационной медицины и эндокринологии (1996-1998), ректором Белорусской медицинской академии последипломного образования (1998-2004). С 2008 года Александр Геннадьевич – директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Ученая степень кандидата медицинских наук присвоена в 1982 г. за диссертацию на тему «Роль нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, вольтарена) и простагландинов при атеросклерозе и гиперлипидемии в эксперименте». Ученая степень доктора медицинских наук присуждена в 1988 г. за диссертацию на тему «Тромбоцитарно-гуморальные взаимоотношения у больных ишемической болезнью сердца».

С 1993 г. – профессор, с 2003 г. – член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси. В 2009 г. избран академиком Национальной академии наук Беларуси.

Основные направления научной деятельности Александра Геннадьевича включают изучение этиологии и патогенеза атеро- и тромбогенеза, роли нейрогуморальных систем в развитии сердечно-сосудистой патологии, кардиологических и эндокринологических заболеваний, вопросами электрофизиологии сердца, патогенеза нарушений ритма сердца, проблемами интервенционной кардиологии и др.

В начальном периоде творческой деятельности внимание А. Г. Мрочека было сосредоточено на обосновании и реализации комплексного подхода в исследовании первичного гемостаза при атеросклерозе и его осложнениях. Им впервые выявлены механизмы гормональной регуляции функции тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудистой стенки. Установлены закономерности влияния различных периферических гормонов на простагландинсинтетазную активность в тромбоцитах и эндотелии сосудов, что позволило установить новые патогенетические звенья атеросклероза и ишемической болезни сердца.

В цикле экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению влияния различных физических факторов на деятельность сердца при инфаркте миокарда, Мрочек А. Г. установлены новые закономерности воздействия гальванического тока и ультразвука на инфарктную зону: впервые обнаружено ускорение процессов тромболизиса под влиянием ультразвука,

предложены и введены в практику здравоохранения уникальные методики восстановления кровотока в окклюзированных сосудах, представляющие собой оригинальные решения повышения эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, направленные на сокращение сроков лечения и уменьшения инвалидности.

Ценным вкладом в медицинскую науку явились исследования Мрочка А.Г. по изучению особенностей клиники, диагностики и лечения атеросклероза и ишемической болезни сердца при эндокринных заболеваниях. По этой проблеме: впервые изучена роль опиоидных пептидов, кортикотропина и соматотропина при атеросклерозе и ишемической болезни сердца; доказана роль сывороточного амбулина на накопление фосфона Тс-99м в сердечной мышце у пациентов инфарктом миокарда при сопутствующей гликемии; изучено состояние гормонов щитовидной железы при моделировании атеросклероза с применением холестерина и гиалуронидазы; изучено влияние супрессивной терапии L-тироксина у пациентов раком щитовидной железы на состояние функции сердца и сосудов; установлено значение гипо- и гипергликемии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом второго типа. Проведенные по этой проблеме исследования позволили значительно расширить наши представления о гормональной регуляции сердечной деятельности в условиях различных эндокринопатий.

В разделе научного направления по изучению сердечных аритмий Александром Геннадьевичем установлены новые данные о состоянии внутрисердечной гемодинамики при различных видах нарушений ритма, приводящие к процессам электрического ремоделирования миокарда. Им разработаны рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Продолжением этих работ являются новые интервенционные подходы в радикальном лечении многих нарушений ритма, развиваемые ныне в РНПЦ «Кардиология».

Автор более 10 монографий, более 400 статей в отечественных и зарубежных научных журналах, 37 патентов. Под его руководством подготовлено 33 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

Является руководителем научной школы аритмологов в Республике Беларусь.

Александр Геннадьевич – действительный член Европейского общества кардиологов, член Европейского общества по изучению сахарного диабета, действительный член академии медицинских наук Республики Польша, действительный член международной академии Альберта Швейцера. Является заместителем председателя Республиканской ассоциации кардиологов, членом Правления Международного Общества интернистов, членом Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE), членом редколлегии журналов «Здравоохранение», «Медицинские новости», «Медицина», академик-секретарь отделения медицинских наук НАН Беларуси, член Международного редакционного совета научно-практического журнала Всероссийского научного общества кардиологов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», заместитель главного редактора «Евразийского кардиологического журнала», главный редактор журнала «Кардиология в Беларуси», заместитель главного редактора журнала «Вести НАН Беларуси». Председатель Белорусского научного общества кардиологов, председатель Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Кардиология» и «Сердечно-сосудистая хирургия». Председатель научно-технического Совета по подпрограмме «Болезни системы кровообращения» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи».

Награжден знаком «Отличник здравоохранения», Почетной грамотой Национального собрания Республики Беларусь, медалью Франциска Скорины, Дипломом Европейской научно-промышленной палаты Diploma di merito за высокую профессиональную деятельность и фундаментальный вклад в кардиологию.

Глубокоуважаемый Александр Геннадьевич! Сердечно поздравляем с юбилеем и желаем крепкого здоровья, счастья и долгих лет жизни, новых творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

Редколлегия журнала
«Евразийский кардиологический журнал»,
Евразийская ассоциация кардиологов

ON THE 65TH ANNIVERSARY OF ALEXANDER G. MROCHEK

Alexander Gennadievich Mrochek, academician of the national Academy of Sciences of Belarus, director of the state institution "Republican scientific and practical center "Cardiology", celebrates his 65th anniversary in May this year. Alexander Gennadievich is a well-known scientist in the country, whose scientific research activity is closely connected with the study of the current problems of cardiology, functional diagnostics and other health issues of scientific and practical importance.

After graduating from the medical faculty of the Minsk State Medical Institute (1976), A. Mrochek worked his way up from the intern to the head of the department, the vice-rector for academic work of the Belarusian State Institute of Advanced Medical Education (1981-1996) and later he became director of the Scientific Research Clinical Institute of Radiation Medicine and Endocrinology (1996-1998), rector of the Belarusian Medical Academy of postgraduate education (1998-2004). Since 2008, Alexander Gennadievich is a director of the Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

In 1982 he was awarded the degree of candidate of medical sciences for his thesis on "The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (acetylsalicylic acid, indomethacin, voltaren) and prostaglandins in atherosclerosis and hyperlipidemia in the experiment." The scientific degree of doctor of medical Sciences was awarded in 1988 for the thesis on "Thrombocytic-humoral relationships in patients with coronary heart disease".

Since 1993 – Professor, since 2003 – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus. In 2009 he was elected an academician of the National Academy of Sciences of Belarus.

The main focus of Alexander Gennadievich's scientific activity include the study of the etiology and pathogenesis of athero- and thrombogenesis, the role of neurohumoral systems in the development of cardiovascular pathology, cardiological and endocrinological diseases, the issues of

heart electrophysiology, the pathogenesis of cardiac rhythm disturbances, the problems of interventional cardiology, etc.

In the beginning of his activity, the attention of A.G. Mrochek was focused on the justification and realization of a comprehensive approach to the study of primary hemostasis in atherosclerosis and its complications. He first discovered the mechanisms of hormonal regulation of the function of thrombocytes, erythrocytes, endothelium of the vascular wall. The regularities of the effect of various peripheral hormones on prostaglandin synthetase activity in thrombocyte and vascular endothelium were established, which allowed to establish new pathogenetic elements of atherosclerosis and coronary heart disease.

In the cycle of experimental and clinical works, devoted to the study of the effect of various physical factors on cardiac activity in myocardial infarction, Mrochek A.G. established new regularities of the impact of galvanic current and ultrasound on the infarction zone: acceleration of thrombolysis processes under the influence of ultrasound was found for the first time, unique methods for restoring blood flow in occluded vessels have been proposed and introduced into the public health practice, representing the original solutions of improving effectiveness of patient treatment with coronary heart disease, and helping to reduce the treatment time and disability.

A valuable contribution to medical science was the research of Mrochek AG. on the study of the features of the clinic, diagnosis and treatment of atherosclerosis and coronary heart disease in endocrine diseases. Research by Mrochek A.G. on the study of the clinical features, diagnosis and treatment of atherosclerosis and coronary heart disease in endocrine diseases were a valuable contribution to medical science. On this problem the role of opioid peptides, corticotropin and somatotropin for atherosclerosis and ischemic heart disease was first studied; the role of serum ambulin on the accumulation of phosphon Tc-99m in the cardiac muscle in patients with myocardial infarction with concomitant glycemia has been proved; the state of thyroid

hormones is studied in the modeling of atherosclerosis with the use of cholesterol and hyaluronidase; the effect of suppressive therapy by L-thyroxine in patients with thyroid cancer on the state of cardiac and vascular function was studied; the importance of hypo- and hyperglycemia on the functional state of the cardiovascular system in patients with coronary heart disease in combination with diabetes of 2nd type mellitus was established. Studies conducted on this problem have allowed us to significantly expand our understanding of the hormonal regulation of cardiac activity in conditions of various endocrinopathies.

In the section of the scientific direction on the study of cardiac arrhythmias, Alexander Gennadievich established new data on the state of intracardiac hemodynamics with various types of rhythm disturbances that lead to the processes of electrical remodeling of the myocardium. He developed recommendations on managing patients with atrial fibrillation. New interventional approaches in the radical treatment of many rhythm disturbances, which are now being developed in Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", are a continuation of these works.

Mrochek A.G. is the author of more than 10 monographs and more than 400 articles in domestic and foreign scientific journals, and also the author of 37 patents. Under his leadership, 33 candidate and 8 doctoral dissertations were prepared.

He is the head of the scientific school of arrhythmologists in the Republic of Belarus.

Alexander Gennadievich is a full member of the European Society of Cardiology, member of the European Society for the Study of Diabetes, full member of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Poland, full member of the international academy of Albert Schweitzer. He is the deputy chairman of the Republican Association of Cardiology, a member of the Board of the International Society of Internists, a member of the International Holter Monitoring and Non-Invasive Electrophysiology Society (ISHNE), a member of the editorial board of the journals "Healthcare", "Medical News", "Medicine", academician-secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, member of the International Editorial Board of the Scientific and Practical Journal of the All-Russian Scientific Society of Cardiology "Rational pharmacotherapy in cardiology" and deputy editor-in-chief of the Eurasian Cardiology Journal, editor-in-

chief of the journal Cardiology in Belarus, deputy editor-in-chief of the journal "Vesti" of National Academy of Sciences of Belarus. Chairman of the Belarusian Scientific Society of Cardiology, Chairman of the Council for the Defense of Doctoral and Candidate theses on the specialty "Cardiology" and "Cardiovascular Surgery". Chairman of the Scientific and Technical Council on the subprogram "Diseases of the circulatory system" of the State Scientific and Technical Program "New methods of medical care".

He was awarded the badge "Excellent worker of public health", the Certificate of honor of the National Assembly of the Republic of Belarus, the medal of Francis Skaryna, the diploma of the European Scientific and Industrial Chamber "Diploma di merito" for high professional activity and the fundamental contribution to cardiology.

Dear Alexander Gennadyevich! We congratulate you on your anniversary and wish you good health, happiness and long life, new creative successes for the benefit of medical science and public health!

The editorial board of the magazine
"Eurasian Journal of Cardiology"

Eurasian Association of Cardiologists

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
May 2018				
86th EAS Congress	05.05.2018-08.05.2018	Lisbon, Portugal	04.12.2017	https://eas2018.com/
5th China Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)	11.05.2018-12.05.2018	Shanghai, China	25.04.2018	http://www.codhy.com/china/2018/
2nd World Heart Congress	14.05.2018-16.05.2018	Tokyo, Japan		http://heartcongress.conferenceseries.com/
Asian Pacific Society of Cardiology Congress	17.05.2018-20.05.2018	Taipei, Taiwan		http://www.apsc2018.tw/
EuroPCR Course 2018	22.05.2018-25.05.2018	Paris, France		https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPCR
All-Russian scientific-practical conference, 58th session of the National Medical Research Center for Cardiology "New Challenges and New Solutions in Cardiology"	23.05.2018-24.05.2018	Moscow, Russia		https://www.cardioevent.ru/
25th Biennial International Congress on Thrombosis	23.05.2018-26.05.2018	Venice, Italy	15.12.2017	http://www.thrombosis2018.org/index.php?go=inicio
Heart Failure 2018	26.05.2018-29.05.2018	Vienna, Austria	12.01.2018	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure
June 2018				
10th International Scientific and Practical Conference "Endothelial Dysfunction: Experimental and Clinical Studies"	01.06.2018	Vitebsk, Belarus		https://www.vsmu.by/science/conference/4850-10-ya-yubilejnaya-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-disfunktsiya-endoteliya-eksperimentalnye-i-klinicheskie-issledovaniya-vgmu-1-iyunya-2018.html
X Congress of the Association of Cardiology and V Congress of therapists of the Republic of Kazakhstan, VIII Congress of the Association of Cardiologists of the Turkic World and the conference of the Society Pathology Arrhythmologists of Silk Road countries dedicated to the 40th anniversary of the WHO Alma-Ata Declaration on Primary Health Care	06.06.2018-08.06.2018	Almaty, Kazakhstan	01.05.2018	kzcardio.org
24th International Conference on Cardiovascular and Thoracic Surgery	06.06.2018-07.06.2018	Osaka, Japan		https://cardiacsurgery.surgeryconferences.com/
EuroHeartCare 2018	07.06.2018-09.06.2018	Dublin, Ireland	20.01.2018	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroHeartCare
28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	08.06.2018-11.06.2018	Barcelona, Spain	11.12.2017	http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/
24th Annual Cardiologists Conference	11.06.2018-13.06.2018	Barcelona, Spain		http://annualmeeting.conferenceseries.com/cardiologists/
42nd EWGCCE Meeting The Official Meeting of the European Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology	15.06.2018-17.06.2018	Essen, Germany		https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-group-events/EWGCCE
CSI Frankfurt 2018	27.06.2018-30.06.2018	Frankfurt, Germany		http://www.csi-congress.org/index.php

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
July 2018				
3rd International Conference on Cardiovascular Medicine and Cardiac Surgery	05.07.2018-06.07.2018	Berlin, Germany		https://cardiovascular.conferenceseries.com/
26th Annual Conference on Clinical & Medical Case Reports in Cardiology	05.07.2018-06.07.2018	Berlin, Germany		http://casereports.cardiologymeeting.com/
International Conference on Cardiovascular Imaging	11.07.2018-12.07.2018	Sydney, Australia		http://cardiacimaging.cardiologymeeting.com/
Global Cardiology Summit	12.07.2018-13.07.2018	Bangkok, Thailand		https://cardiologysummit.cardiologymeeting.com/
25th Annual Congress on Cardiology and Medical Interventions(CSE)A	16.07.2018-17.07.2018	Atlanta, Georgia, USA		https://www.eventbrite.com/e/25th-annual-congress-on-cardiology-and-medical-interventionscsea-tickets-42025733099
August 2018				
28th International Conference on Cardiology and Healthcare	09.08.2018-11.08.2018	Abu Dhabi, UAE		http://www.ptmg.com/meeting-details/28th-International-Conference-on-Cardiology-and-Healthcare-Abu-Dhabi---357340
ESC Congress 2018	25.08.2018-29.08.2018	München, Germany		https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/About-the-congress/ESC-Congress-2018
7th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society	30.08.2018-01.09.2018	Bali, Indonesia		https://www.appcs2018.com/
September 2018				
4th International Conference on Hypertension & Healthcare	10.09.2018-12.09.2018	Zurich, Switzerland		https://hypertension.conferenceseries.com/
6th International Meeting on Aortic Diseases	10.09.2018-12.09.2018	Liège, Belgium		http://www.chuliege-ima.be/vpage-23-2
The 1st Congress of the Eurasian Arrhythmic Association	13.09.2018-14.09.2018	Grodno, Belarus	01.07.2018	http://aritmologi.ru/registratsiya
4th Global Summit on Heart Diseases	14.09.2018-15.09.2018	Singapore		https://heartdiseases.conferenceseries.com/asiapacific/
24th World Cardiology Conference	17.09.2018-18.09.2018	Hong Kong		https://cardiologycongress.conferenceseries.com/events-list/cardiac-imaging
27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension	20.09.2018-23.09.2018	Beijing, China	15.05.2018	http://www.ish2018.org/
27th International Conference on Clinical & Experimental Cardiology Research	21.09.2018-22.09.2018	Vancouver, British Columbia, Canada		https://cardiologyconference.wordpress.com/
5th World Heart and Brain Conference (Heart Brain 2018)	24.09.2018-26.09.2018	Abu Dhabi, UAE		http://scardio.ru/en/events/5th_world_heart_and_brain_conference_heart_brain_2018/
Global Cardio Diabetes Conclave	28.09.2018-30.09.2018	Mumbai, India		http://www.gcdc.org.in/
23rd ASEAN Federation of Cardiology Congress (AFCC 2018)	28.09.2018-01.10.2018	Bangkok, Thailand		http://afccbkk2018.com/contact-us/

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
October 2018				
EuroThrombosis 2018	04.10.2018-06.10.2018	Barcelona, Spain	20.07.2018	http://eurothrombosis2018.com/
IX All-Russian Conference on Clinical Haemostasiology and Hemorheology	04.10.2018-06.10.2018	Saint-Petersburg, Russia	15.06.2018	http://coith2018.com/ru/topics
EuroCardio 2018	05.10.2018-07.10.2018	Belgrade, Serbia,		http://cardiomyopathies-esc.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJan30
Cardiovascular Development Meeting 2018	08.10.2018-10.10.2018	Marseille, France		https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-group-events/Cardiovascular-Development-Meeting
International Scientific Conference "Fundamental and Applied Sciences - Medicine"	12.10.2018	Minsk, Belarus		http://physiology.by/
11th World Stroke Congress	17.10.2018-20.10.2018	Montréal, Canada		https://worldstrokecongress.org/2018/Pages/default.aspx#.Wsdu59SLQ-U
34th World Congress of Internal Medicine	18.10.2018-21.10.2018	Cape Town, South Africa	31.03.2018	http://www.wcim2018.com/welcome-letter-2/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterDec27
6th Global Experts Meeting on Cardiology and Cardiovascular Pharmacology	22.10.2018-23.10.2018	Osaka, Japan		http://cardiac.pharmaceuticalconferences.com/
27th European Cardiology Conference	22.10.2018-24.10.2018	Rome, Italy		https://cardiologyconference.cardiologymeeting.com/registration.php
World Heart Rhythm Conference	25.10.2018-27.10.2018	Istanbul, Turkey		https://heartrhythm.cardiologymeeting.com/
November 2018				
28th World Congress on Cardiology and Heart Diseases	05.11.2018-06.11.2018	Amsterdam, Netherlands		https://cardiologycongress.annualcongress.com/
LAA 2018	16.11.2018-17.11.2018	Frankfurt, Germany		https://www.csi-congress.org/laa-workshop.php
29th World Cardiology Conference	19.11.2018-20.11.2018	Edinburgh, Scotland		https://worldcardiology.blogspot.ru/
XI Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2018»	28.11.2018-30.11.2018	Moscow, Russia	15.09.2018	http://event.cardioweb.ru/konferentsii/2018/233-xi-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2018-28-30-noyabrya-2018-g.html
CSI Africa 2018	30.11.2018-01.12.2018	Cairo, Egypt		https://www.csi-congress.org/csi-africa.php

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИСОЕДИНИТЬСЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

Ассоциация медицинских работников «Евразийская ассоциация кардиологов» (ЕАК) – это ассоциация, предоставляющая возможность медицинским специалистам в области кардиологии обмениваться профессиональным, научным и практическим опытом.

Членами Ассоциации могут стать граждане России и стран Евразии: медицинские работники, научные и научно-педагогические работники, общественные деятели и другие лица, осуществляющие деятельность в сфере профилактики и охраны здоровья граждан и заинтересованные в достижении целей Ассоциации.

Членство в Ассоциации является добровольным.

ДЛЯ ВСТУПЛЕНИЯ В ЕАК НЕОБХОДИМО:

- зарегистрироваться на сайте **www.cardio-eur.asia**

** Для соискателей членства в «Евразийской Ассоциации Кардиологов» решением Президиума Ассоциации участие в течение первых 3 (трёх) лет бесплатное.*

ЧЛЕНСТВО В АССОЦИАЦИИ ЕАК - ЭТО:

- обмен профессиональным, научным и практическим опытом
- первоочередное право принимать участие в деятельности Ассоциации, проводимых ею мероприятиях
- приоритетное право доступа к образовательным материалам
- преимущество в публикации научных статей
- в Евразийском кардиологическом журнале (ВАК)
- бесплатное получение электронной версии журнала (адресная почтовая рассылка)

**ПРАВИЛА
НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ,
НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «ЕВРАЗИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»**

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские 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 (210х297 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 «РКНПК» 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 (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике 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 (сокращенный 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. Объём 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.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём 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, при-

ведённые 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. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

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. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

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. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности, или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитера-

ция не совпадает с таким написанием, фамилии должны быть исправлены не по транслитерации.

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 составители.

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. *Например: Авторы. Название издания. Год;Том (Номер):стр.-стр.* После переводной версии русскоязычной ссылки указывается [in Russian].

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.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Названия российских изданий на английском языке необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

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,
Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru