

Том 11, № 40, декабрь 2023
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
<http://www.heart-vdj.com>



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Сердечно-сосудистые заболевания
и управление рисками: стандарты
при сахарном диабете 2023
(рекомендации АДА). Мнение
российских экспертов

Психотропные препараты
в клинической кардиологии

Клиническая оценка
определения предикторов
развития аритмогенной
кардиомиопатии
у пациентов
с желудочковой
экстрасистолией
без структурных
изменений сердца.
Клинико-экспериментальное
исследование

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**
Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»
Том 11, № 40, декабрь 2023

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте.

Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioproggress.ru.

Главный редактор

Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора

Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике

Деев А. Д., Россия

Редакционная коллегия

Арабидзе Г. Г., Россия

Васюк Ю. А., Россия

Митченко Е. И., Украина

Хирманов В. Н., Россия

Цинамдзвгришвили Б. В., Грузия

Якубова Л. В., Беларусь

Adnan Abaci, Турция

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Seth Baum, США

Wilbert Aronow, США

Ответственный переводчик

Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор

Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

Адрес редакции:

127106, Россия, Москва,

Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

<http://www.heart-vdj.com>

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации

отправлять по e-mail:

submissions.ihvdj@gmail.com

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайтах Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки: www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioproggress Foundation
Volume 11, Number 40, December 2023

The International Heart and Vascular Disease Journal is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: www.cardioproggress.ru

Editor-in-Chief

Mehman Mamedov, Russia

Deputy editor

Sergey Kanorsky, Russia

Senior Consulting Editors

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

Statistical Consultant

Alexander Deev, Russia

Editorial board

Adnan Abaci, Turkey

Grigory Arabidze, Russia

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Bezhan V. Tsinamdzgvrishvili, Georgia

Elena I. Mitchenko, Ukraine

Ludmila V. Yakubova, Belarus

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert S. Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

Executive editor

Savchuk E.A., Russia

Executive translator

Ginoyan G., Russia

Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building 2, Prospect Gostinichny 6, Moscow

127106, Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website:

<http://www.heart-vdj.com>

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Articles for publication should be sent

to: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

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

Complete versions of all issues are published:

www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioproggress Foundation

Содержание

Обращение Главного редактора

Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Мамедов М. Н., Канорский С. Г., Арабидзе Г. Г.,
Никифоров В. С., Гафаров В. В., Уметов М. А.,
Ворохобина Н. В., Константинов В. О.,
Цыганкова О. В., Кошельская О. А., Руденко Б. А.,
Бондаренко И. З., Друк И. В., Дудинская Е. Н.,
Мкртумян А. М.

**Сердечно-сосудистые заболевания и
управление рисками: стандарты при
сахарном диабете 2023 (рекомендации
АДА). Мнение российских экспертов**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н.,
Иванов В. С., Иванов С. Н., Козий А. В.

**Клиническая оценка определения
предикторов развития аритмогенной
кардиомиопатии у пациентов с
желудочковой экстрасистолией без
структурных изменений сердца. Клинико-
экспериментальное исследование**

Аббасова Л. Я.

**Выявление коморбидной патологии при
фибрилляции предсердий**

Маль Г. С., Смахтина А. М., Князькова О. В.

**Гиполипидемическое действие
 ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот
при ишемической болезни сердца и
цереброваскулярном атеросклерозе**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Трофимов Д. Н., Хидирова Л. Д., Мадонов П. Г.

**Психотропные препараты в клинической
кардиологии**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Альпидовская О. В.

COVID-19 и инфаркт миокарда с миомалацией

Правила для авторов

Contents

3 Editor's welcome

4 International medical review

LEADING ARTICLE

Mamedov M. N., Kanorskiy S. G., Arabidze G. G.,
Nikiforov V. S., Gafarov V. V., Umetov M. A.,
Vorokhobina N. V., Konstantinov V. O.,
Tsygankova O. V., Koshelskaya O. A.,
Rudenko B. A., Bondarenko I. Z., Druk I. V.,
Dudinskaya E. N., Mkrtumyan A. M.

5 **Cardiovascular diseases and risk
management: the standards in diabetes
mellitus 2023 (ADA recommendations).
Opinion of the Russian experts**

ORIGINAL ARTICLES

Olesin A. O., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N.,
Ivanov V. S., Ivanov S. N., Koziy A. V.

28 **Clinical evaluation to identify the
predictors of arrhythmogenic
cardiomyopathy in patients with
ventricular extrasystoles without
structural heart changes. Clinical and
experimental study**

Abbasova L. Ya.

39 **Identification of comorbid pathology in
patients with atrial fibrillation**

Mal G. S., Smakhtina A. M., Knyazkova O. V.

47 **Hypolipidemic effect of ω_3 -polyunsaturated
fatty acids in coronary heart disease and
carotid atherosclerosis**

REVIEW ARTICLES

Trofimov D. N., Khidirova L. D., Madonov P. G.

54 **Psychotropic drugs in clinical cardiology**

CLINICAL CASE

Alpidovskaya O. V.

62 **COVID-19 and myocardial infarction
with myomalation. A clinical case report.**

68 Guidelines for authors



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию новый, сороковой выпуск Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи, а так же клинический случай.

В разделе «Передовая статья» отражено мнение российских экспертов об обновленных рекомендациях Американской диабетической ассоциации. Один из его разделов посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям и управлению риском сердечно-сосудистых осложнений. В документе приведены основные положения этих рекомендаций с комментариями ведущих российских экспертов.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье проведена оценка комплексного определения предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с желудочковой экстрасистоліей без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании. Работа состоит из двух частей: экспериментальной и клинической. Длительность наблюдения пациентов составила до 10 лет. Авторы пришли к заключению, что у пациентов без структурных изменений сердца с желудочковой экстрасистоліей увеличение значений индекса внутреннего отклонения и продолжительности комплекса QRSжэ >0,48 ед. и 149 м/с соответственно определяют группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. Во второй статье проведен анализ коморбидности соматических заболеваний, ассоциированных с фибрилляцией предсердий. Согласно полученным результатам, у большинства больных с фибрилляцией предсердия выявляются другие сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность. В обследованной группе сочетание двух и трех заболеваний выявлено в более чем 60% случаях. В третьей статье оценивалась эффективность гиполипидемического действия ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с постинфарктным склерозом и стенозом сонных артерий менее 40%. Липидснижающий эффект также ассоциируется с улучшением качества жизни в этой группе больных.

В разделе «Обзорные статьи» размещена публикация по анализу литературных данных о фармакотерапии психосоматического статуса у больных сердечно-сосудистой патологией. Доказанную эффективность среди нейрореперфузоров имеют препараты из группы частичных агонистов дофаминовых рецепторов в силу значительно меньшего укорочения интервала QT, а среди антидепрессантов выраженным кардиотропным действием обладают селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина без каких-либо значительных побочных явлений; в свою очередь, агонелатин доказал свою эффективность при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда путем постановки специального эксперимента, при котором было обнаружено его положительное влияние на скорость снижения апоптоза.

В разделе «Клинический случай» демонстрируется случай развития кардиологических осложнений после инфицирования SARS-CoV2. В этой статье циркулярный инфаркт миокарда развился у молодой пациентки без сопутствующей патологии после перенесенной коронавирусной инфекции. Возникли тяжелые осложнения — миомаляция, разрывы стенки нижней и передне-боковой стенки левого желудочка и гемоперикард.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

М.Н. Мамедов,
главный редактор журнала,
президент Фонда «Кардиопрогресс»

Обзор зарубежных медицинских новостей

Ученые стремились изучить взаимосвязь между высокой (>65%), нормальной (55–65%) и низкой (<55%) фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), а также долгосрочной смертностью от всех причин и серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE) у женщин с подозрением на ишемию миокарда.

Всего было проанализировано 734 женщины, участвовавшие в программе оценки синдрома женской ишемии (WISE). ФВЛЖ рассчитывали с помощью инвазивной левой вентрикулографии. Была оценена взаимосвязь между исходными характеристиками, ФВЛЖ и исходами. Многовариантная регрессионная модель Кокса использовалась для оценки связи ФВЛЖ с исходами после поправки на известные факторы риска.

Низкая ФВЛЖ была связана с более высокими показателями смертности и MACE по сравнению с нормальной и высокой ФВЛЖ ($p < 0,0001$).

Известно, что у женщин относительно более высокая ФВЛЖ по сравнению с мужчинами, для клинического лечения продолжает использоваться нейтральный к полу порог ФВЛЖ.

По данным журнала Heart

Исследователи клиники в Бельгии оценили эффективность программного обеспечения на основе искусственного интеллекта (ИИ) в обнаружении отклонений со стороны фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда.

В исследование включили 989 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний, которые получали химиотерапию препаратами антрациклинового ряда по поводу рака молочной железы без метастазирования.

Всем пациенткам проводили мониторинг ЭКГ и трансторакальную эхокардиографию до и после курса лечения. Оценивали диагностическую эффективность разработанного программного обеспечения на основе регистрации ЭКГ по значениям площади под кривой AUC при ФВЛЖ менее 50%.

По данным журнала European Journal of Preventive Cardiology

Согласно исследованию ученых, нет связи между назначением фторхинолонов и вероятностью развития аневризмы или расслоения аорты. Не рекомендуется избегать назначения фторхинолонов при наличии клинических показаний.

Специалисты оценивали частоту госпитализации и внутрибольничную смертность с основным диагнозом аневризмы аорты или расслоения аорты.

Коэффициент заболеваемости аневризмой или расслоением аорты во время приема препаратов в сравнении с контрольным периодом оказался выше в группе цефалоспоринов. Общая заболеваемость в группе фторхинолонов составила 5,4 на 100 тыс. человеко-лет, а в группе цефалоспоринов третьего поколения — 8,47 на 100 тыс. человеко-лет.

По данным журнала European Heart Journal

Ученые из институтов здравоохранения (NIH) США изучили взаимосвязь избыточной и недостаточной прибавки массы тела во время беременности со смертностью.

Прирост веса ниже рекомендуемого значения оказался связан со снижением смертности, связанной с диабетом, но только в субпопуляции женщин с нормальной массой тела до беременности.

В исследовании приняли участие 46 042 женщины. Спустя 52 года наблюдения скончалась 17 901 участница (38,9%).

По данным журнала The Lancet

Группа китайских ученых оценила взаимосвязь между фибрилляцией предсердий (ФП) и вероятностью развития деменции.

По сравнению с участниками без ФП, у пациентов с такой патологией риск развития деменции любого типа был на 42% выше, а вероятность появления сосудистой деменции — выше в 2,06 раза.

Анализировали базу данных UK Biobank и выявили 433 746 человек без деменции на момент начала исследования. ФП выявили у 30 601 участника.

Исследователи отмечают важность мониторинга когнитивных функций у пациентов с ФП, чтобы вовремя принять меры по снижению риска деменции.

По данным журнала JAMA Network

Томские исследователи опубликовали результаты масштабного проекта по поиску путей эффективного снижения глюкозы в крови у животных с сахарным диабетом 2 типа. Им удалось найти немедикаментозный способ лечения данного заболевания.

Животные избавились от диабета с помощью физических тренировок, которыми их нагружали специалисты, правильно подобранные для определенного времени.

В проекте были задействованы 300 лабораторных животных, изготовлено специальное оборудование. Анализ данных помог определить оптимальное время для физических тренировок, которые наиболее эффективно снижают концентрацию сахара в крови.

По данным журнала International Journal of Molecular Science

Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками: стандарты при сахарном диабете 2023 (рекомендации АДА). Мнение российских экспертов

**Мамедов М.Н.¹, Канорский С.Г.², Арабидзе Г.Г.³, Никифоров В.С.⁴, Гафаров В.В.⁵,
Уметов М.А.⁶, Ворохобина Н.В.⁴, Константинов В.О.⁴, Цыганкова О.В.⁷,
Кошельская О.А.⁸, Руденко Б.А.¹, Бондаренко И.З.⁹, Друк И.В.¹⁰, Дудинская Е.Н.¹¹,
Мкртумян А.М.¹²**

- ¹ ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.
- ² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.
- ³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия.
- ⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
- ⁵ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.
- ⁶ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия.
- ⁷ ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.
- ⁸ ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия.
- ⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.
- ¹⁰ ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск, Россия.
- ¹¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.
- ¹² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

СВЕДЕНИЯ ОБ ЭКСПЕРТАХ

Мамедов Мехман Ниязиевич*, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Канорский Сергей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Арабидзе Григорий Гурамович, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Никифоров Виктор Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7862-0937

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-5701-7856

Уметов Мурат Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, главный внештатный специалист клинический фармаколог Министерства здравоохранения и курортов КБР, заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, Нальчик, Россия. ORCID: 0000-0001-6575-3159

Ворохобина Наталья Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X

Константинов Владимир Олегович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра диагностики, профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-6777-8456

Цыганкова Оксана Васильевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0207-7063

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6679-1269

Руденко Борис Александрович, д-р мед. наук, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0346-9069

Бондаренко Ирина Зиятовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Друк Инна Викторовна, д-р мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных заболеваний Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7891-6850

Мкртумян Ашот Мусаелович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1316-5245

В начале 2023 года в журнале *Diabetes Care* эксперты Американской диабетической ассоциации (ADA) опубликовали документ «Стандарты лечения диабета», который ежегодно обновляется по мере накопления новых данных. Эти рекомендации направлены на улучшение диагностики, лечения и оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом (СД). Один из его разделов посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и управлению риском сердечно-сосудистых осложнений. Ниже представлены основные положения этого документа и мнение российских экспертов.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 06.08.2023

Принята: 10.10.2023



Для цитирования: Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Арабидзе Г.Г. и др. Сердечно-сосудистые заболевания



и управление рисками: стандарты при сахарном диабете 2023 (рекомендации АДА). Мнение российских экспертов. Международный журнал сердца и сосуди-

стых заболеваний. 2023. 11(40):5-27. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-5-27

Cardiovascular diseases and risk management: the standards in diabetes mellitus 2023

(ADA recommendations). Opinion of the Russian experts

Mamedov M. N.¹, Kanorskiy S. G.², Arabidze G. G.³, Nikiforov V. S.⁴, Gafarov V. V.⁵, Umetov M. A.⁶, Vorokhobina N. V.⁴, Konstantinov V. O.⁴, Tsygankova O. V.⁷, Koshelskaya O. A.⁸, Rudenko B. A.¹, Bondarenko I. Z.⁹, Druk I. V.¹⁰, Dudinskaya E. N.¹¹, Mkrtumyan A. M.¹²

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

⁵ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

⁶ Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia.

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

⁸ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

⁹ Endocrinology research center, Moscow, Russia.

¹⁰ Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

¹² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

EXPERTS

Mekhman N. Mamedov*, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Noncommunicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Sergey G. Kanorsky, MD, PhD, Professor, Head of the Therapy department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Grigory G. Arabidze, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Viktor S. Nikiforov, MD, PhD, Professor, Dean of the Faculty of Biomedical Sciences, Professor of the Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7862-0937

Valery V. Gafarov, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Murat A. Umetov, MD, PhD, Professor, Chief Freelance Clinical Pharmacologist at the Ministry of Health and Resorts of the KBR, Head of the Department of Faculty Therapy, Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. ORCID: 0000-0001-6575-3159

Natalia V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology named after V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9574-105X

Vladimir O. Konstantinov, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Head of the Center for Diagnostics, Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Dyslipidemia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-6777-8456

Oksana V. Tsygankova, MD, PhD, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0207-7063

Olga A. Koshelskaya, MD, PhD, Professor, Leading researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6679-1269

Boris A. Rudenko, MD, PhD, doctor of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, head of the department of innovative methods of prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular and other noncommunicable diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0346-9069

Irina Z. Bondarenko, MD, PhD, Chief Researcher of the Department of Cardiology and Vascular Surgery, Diabetes Institute, Endocrinology research center, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Inna V. Druk, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD, Head of the Laboratory of Age-Related Metabolic Endocrine Diseases, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7891-6850

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1316-5245

In early 2023, experts from the American Diabetes Association (ADA) published the Standards of Diabetes Care document in the journal Diabetes Care, which is updated annually as new evidence accumulates. These guidelines aim to improve the diagnosis, treatment and care of patients with diabetes mellitus (DM). One of its sections is devoted to cardiovascular diseases (CVD) and management of the risk of cardiovascular complications. The main aspects of this document and the opinion of Russian experts are presented below.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular disease, cardiovascular complications.

Conflict of interests: none declared.

Received: 06.08.2023

Accepted: 10.10.2023

For citation: Cardiovascular diseases and risk management: the standards in diabetes mellitus 2023 (ADA recommendations). Opinion of the Russian experts. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):5-27. DOI: 10.24412/2311-1623-40-5-27

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФВ — фракция выброса
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиограмма
ADA — Американская диабетическая ассоциация
NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — заболевания, связанные с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца — ИБС, цереброваскулярное заболевание или заболевание периферических артерий), являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у лиц с сахарным диабетом (СД 2 типа).

Ежегодные расходы на борьбу с ССЗ у пациентов с СД в США составляют около 37,3 млрд долларов [1].

Многочисленные исследования показали эффективность контроля отдельных сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) в предотвращении или замедлении развития ССЗ при СД. Более того, одновременный контроль ФР ССЗ имеет большее преимущество. Благодаря этому за последние де-

сятилетия агрессивная модификация ФР привела к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ у лиц с СД [2–4].

Одной из важных причин смертности у лиц с СД признана сердечная недостаточность (СН). Проспективные исследования продемонстрировали, что частота госпитализаций по поводу СН (с поправкой на возраст и пол) была в два раза выше у людей с СД по сравнению с теми, у кого его не было [5, 6].

Сердечно-сосудистые заболевания и управление риском

Для профилактики и лечения как ССЗ, связанных с атеросклерозом, так и СН следует систематически оценивать ФР не реже одного раза в год у всех лиц с СД. К важным отягчающим ФР относят: продолжительность СД, ожирение/избыточный вес, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, курение, отягощенный по ССЗ семейный анамнез, хроническую болезнь почек (ХБП) и наличие альбуминурии.

Терапия, включающая несколько параллельных подходов, основанных на доказательствах, обеспечивает дополнительное снижение риска микро-сосудистых, почечных, неврологических и сердечно-сосудистых осложнений. Контроль гликемии, артериального давления (АД) и липидных показателей, а также включение специфических методов лечения с благоприятным влиянием на исходы сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (в зависимости от индивидуальных особенностей) считаются залогом глобального снижения риска осложнений СД.

Шкала риска сердечно-сосудистых осложнений

Шкала риска ССЗ (Risk Estimator Plus, США) является полезным инструментом для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений. Расчет риска СД включен как ФР, хотя продолжительность СД или наличие его осложнений, таких как альбуминурия, в нем не учитываются. Стратификация риска ССЗ может помочь в выборе терапии. Недавно были разработаны шкалы риска и новые сердечно-сосудистые биомаркеры для стратификации риска пациентов с целью вторичной профилактики, но они еще не получили широкого распространения [7, 8].

Артериальная гипертензия и контроль артериального давления

АГ распространена как среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа и является основным ФР атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и микро-сосудистых осложнений [9].

Определение артериальной гипертензии

В отличие от российских и европейских рекомендаций, АГ определяется как систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст. на основании среднего значения ≥ 2 измерений на ≥ 2 визитах, что соответствует определению Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации [10]. У лиц с АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. и ССЗ диагноз АГ может быть поставлен на единственном визите. При установленном диагнозе АГ контроль АД должен осуществляться при каждом рутинном посещении врача и, обязательно, в домашних условиях [11, 12], поскольку существует мнение, что домашние измерения могут лучше коррелировать с ССЗ, чем офисные, в том числе за счет увеличения приверженности к приему антигипертензивных препаратов [13, 14]. Отдельно обращается внимание на выявление ортостатической гипотензии, наличие которой может свидетельствовать о вегетативной нейропатии и может потребовать корректировки целевых значений АД.

Целевые значения артериального давления

На страницах документа приводится анализ основополагающих протоколов, сопоставлявших стратегии «жесткого» и «мягкого» контроля систолического и диастолического АД: SPRINT (отсутствовали пациенты с СД), STEP, ACCORD BP, ADVANCE, HOT [15–19]. На основании этих исследований целью антигипертензивной терапии у пациентов с СД 1 и 2 типа эксперты называют АД $<130/80$ мм рт.ст., если она может быть безопасно достигнута, отметив, что для пациентов с СД 1 типа сегодня отсутствуют качественные данные, подтверждающие эти цифры. В финале дискуссии о целевых значениях АД подчеркивается место персонализированного подхода на основе совместного принятия решения врачом и пациентом с рекомендацией не снижать АД $<120/80$ мм рт.ст., поскольку это связано с риском нежелательных явлений. Данная стратегия согласуется с мнением ведущих мировых экспертных сообществ: Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации [9, 10], Международного общества гипертензии [11] и Европейского общества кардиологов [12].

Беременность и артериальная гипертензия

Отдельно оговариваются подходы к антигипертензивной терапии у беременных женщин с АГ и СД: аналогично российским рекомендациям, старт терапии у них оправдан при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., а целевые значения АД составляют 110–135/85 мм рт.ст. В то же время нет убедительных данных об

оптимальном нижнем пределе, однако интенсивность терапии должна быть снижена при АД < 90/60 мм рт.ст. Подобный подход поддерживается Международным обществом изучения гипертензии при беременности, эксперты которого рекомендуют в качестве целевого САД в пределах 110–140 мм рт.ст. и ДАД от 80 до 85 мм рт.ст. [20].

В связи с риском развития повреждения плода во время беременности запрещено лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) и спиронолактоном. Также эти препараты не желательны для «индивидуумов с сохраненным фертильным потенциалом», которых необходимо переводить на альтернативные антигипертензивные лекарства, одобренные во время беременности, а именно: метилдопу, лабеталол и нифедипин длительного действия. Гидралазин может рассматриваться в контексте неотложной помощи [16]. Диуретики не рекомендуются для контроля АД во время беременности, но могут использоваться на поздних сроках при необходимости контроля объемных показателей кровообращения [21, 22]. Американский колледж акушеров-гинекологов также рекомендует послеродовое наблюдение в течение 7–10 дней, 72 часа из которых — в стационаре лицам с гестационной гипертензией, преэклампсией и преэклампсией на фоне хронической АГ. Оправдано также их долгосрочное последующее наблюдение в связи с повышенным пожизненным сердечно-сосудистым риском [23].

Модификация образа жизни

Мероприятия по модификации образа жизни рекомендуются уже для людей с АД > 120/80 мм рт.ст. и должны продолжаться наряду с фармакологической коррекцией АД, если будет установлен диагноз АГ. Они включают в себя: снижение веса, если необходимо, DASH стиль питания, в том числе снижение содержания натрия (<2300 мг/день) и увеличение калия в пище, достаточное потребление фруктов и овощей (8–10 порций в день) и обезжиренных молочных продуктов (2–3 порции в день), умеренность в употреблении алкоголя (не более, чем 2 порции в день для мужчин и не более 1 порции в день для женщин) [24] и повышение уровня физической активности (не менее 150 минут аэробных упражнений средней интенсивности в неделю) [25].

Традиционно подчеркивается, что коррекция образа жизни должна обсуждаться в комплексе с поставленными целями, с учетом возможностей пациента и является важным компонентом лечения АГ за счет гипотензивного эффекта, повышения

эффективности некоторых антигипертензивных лекарств, аддитивного взаимодействия с другими факторами метаболического и сосудистого здоровья. Приветствуется использование интернета, мобильных цифровых платформ для более активных напоминаний о «здоровом поведении», что может рассматриваться как компонент ведения пациентов с СД, поскольку эти вмешательства усиливают эффективность медикаментозной терапии АГ [26, 27].

Фармакологическая коррекция

В отличие от российских и европейских рекомендаций, посвященных лечению АГ, в данном документе допускается монотерапия пациентов с СД и АГ, если их АД находится в интервале 130/80–160/100 мм рт.ст. Лицам с подтвержденным офисным АД $\geq$ 160/100 мм рт.ст. в дополнение к модификации образа жизни необходимо незамедлительно начать прием и своевременно титровать дозы двух препаратов с доказанной эффективностью в свободной или фиксированной комбинации в одной таблетке [28–30].

В отличие от российских и европейских рекомендаций для начального лечения АГ не отдается приоритет блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В качестве стартовой терапии можно рассматривать ингибиторы АПФ, БРА [31, 32], тиазидоподобные диуретики [33] или дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [34], так как все они обеспечивали снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Назначение ингибитора АПФ или БРА предлагается как предпочтительная стратегия для лечения АГ у пациентов с СД и ИБС или отношением альбумина к креатинину в моче 30–299 мг/г и настоятельно рекомендуется при величине этого отношения более 300 мг/г.

Вместе с тем, в отсутствии альбуминурии риск прогрессирования заболевания почек низкий, и ингибиторы АПФ, БРА, как было обнаружено, не обладают лучшей кардиопротекцией в сравнении с тиазидоподобными диуретиками или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [35]. Тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон или индапамид, выделяются экспертами как предпочтительные. Для пациентов, получавших ингибитор АПФ, БРА или диуретик, уровень креатинина сыворотки, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), а также уровень калия в сыворотке должны контролироваться не реже одного раза в год. β -блокаторы в рамках данного документа также имеют свою терапевтическую нишу: их целесообразно назначать при наличии предшествовавшего инфаркта миокарда (ИМ), сте-

нокардии или хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ), однако при отсутствии этих состояний их влияние на смертность не доказано [36–38].

Множественная лекарственная терапия часто требуется для достижения целевых значений АД, особенно на фоне диабетической нефропатии. Однако одновременное применение ингибиторов АПФ и БРА или комбинации ингибитора АПФ или БРА с прямым ингибитором ренина противопоказаны, учитывая отсутствие дополнительного преимущества в предупреждении ССЗ и повышенную частоту нежелательных явлений — гиперкалиемию, обморок и острое повреждение почек [39–41]. Аналогично клиническим рекомендациям ведущих мировых экспертных сообществ, посвященных коррекции ведущих сердечно-сосудистых ФР, актуализируется необходимость своевременной интенсификации антигипертензивной терапии (титрование дозы и/или добавление другого препарата) для преодоления терапевтической инерции и достижения целевых значений АД.

Дозирование перед сном. Хотя предыдущие анализы рандомизированных клинических исследований выявляли преимущества вечернего приема антигипертензивных препаратов в сравнении с утренним [42, 43], эти результаты не были воспроизведены в последующих исследованиях. Поэтому предпочтительное использование антигипертензивных средств перед сном в настоящее время не рекомендуется [44].

Гиперкалиемия и острое повреждение почек. Лечение ингибиторами АПФ или БРА может вызвать острое повреждение почек и гиперкалиемию, в то время как диуретики, наряду с острым повреждением почек, способны приводить к гипокалиемии или гиперкалиемии (в зависимости от их механизма действия) [15, 45]. Обнаружение и лечение этих нарушений важно, поскольку они увеличивают риск ССЗ и смерти. Следовательно, сывороточный креатинин и калий должны мониторироваться во время лечения ингибитором АПФ, БРА или диуретиком, особенно у пациентов со снижением рСКФ, которые в наибольшей степени подвержены риску гиперкалиемии и острого повреждения почек [15, 17, 45].

Резистентная артериальная гипертензия

Резистентная АГ определяется как АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., несмотря на терапевтическую стратегию, которая включает в себя модификацию образа жизни, а также диуретик и два других антигипертензивных препарата с комплементарными механизмами действия в адекватных дозах. То есть, в рекомендациях

не подчеркивается необходимость приема максимальных доз препаратов. До постановки диагноза резистентной АГ необходимо исключить несоблюдение режима приема препаратов (например, из-за пропусков приема, побочных эффектов, высокой стоимости лечения), эффект белого халата и вторичную гипертензию. Следовательно, пациенты со вторичной АГ не могут рассматриваться в качестве имеющих резистентную АГ.

Для достижения целевых значений АД пациентам с СД и резистентной АГ к лечению ингибитором АПФ или БРА, тиазидоподобным диуретиком и дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов рекомендуется добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) [44]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшают альбуминурию у пациентов с диабетической нефропатией [19, 46, 47], но необходимо учитывать риск гиперкалиемии при их добавлении к схеме, включающей ингибитор АПФ или БРА. Это актуализирует важность регулярного наблюдения за уровнями креатинина сыворотки и калия, необходимость исследования долгосрочных результатов применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении АГ.

Коррекция нарушений липидного обмена

Основные положения по изменению образа жизни при нарушениях липидного обмена

Данный раздел изложен в соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике ССЗ [48]. Необходимо применение средиземноморской диеты со снижением содержания насыщенных жиров и трансжиров в продуктах питания; увеличение потребления ω_3 -жирных кислот, клетчатки и растительных станолов/стеролов (например, овсяных хлопьев), бобовых и цитрусовых. Также рекомендуется повышенная физическая активность для улучшения липидного профиля и снижения риска развития АССЗ у людей с СД.

Одновременно с изменением образа жизни рекомендуется оптимизировать гликемический контроль у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (≥ 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]) и/или низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (< 40 мг/дл [1,0 ммоль/л] для мужчин, < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л] для женщин). Гликемический контроль может благотворно влиять на уровень липидов в плазме, особенно у пациентов с очень высоким уровнем триглицеридов и плохим гликемическим контролем.

Рекомендуется снижение веса у людей с ожирением или избыточной массой тела (при необходимости), что вместе с увеличением физической активности позволяет некоторым пациентам снизить влияние ФР на развитие АССЗ. Вмешательство в характер питания должно соответствовать возрасту, фармакологическому лечению, уровню липидов и общему состоянию здоровья каждого пациента.

Особенности контроля липидного профиля, отличающие их от европейских рекомендаций

У взрослых с СД рекомендуется определять липидный профиль — общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин ЛПВП и триглицериды во время постановки диагноза при первоначальном медицинском обследовании и, по крайней мере, каждые 5 лет после этого у пациентов моложе 40 лет.

У молодых людей с более длительным течением заболевания (например, с СД 1 типа, начинающимся в молодом возрасте) может быть целесообразен более частый контроль липидного профиля. Липидограмму следует проверять непосредственно перед началом терапии статинами. После того, как пациент начнет принимать статины, уровень холестерина ЛПНП следует оценивать через 4–12 нед. после начала терапии (в российских и европейских рекомендациях через 4–8 нед. терапии), а также после любого изменения дозы и на индивидуальной основе (например, для мониторинга приема и эффективности лекарств). Если уровень холестерина ЛПНП не меняется, несмотря на прием лекарств, рекомендуется клиническая оценка для определения необходимости и сроков проведения измерения липидного профиля. У отдельных пациентов плохо изучена высоко вариабельная реакция снижения холестерина ЛПНП, наблюдаемая при приеме статинов. Клиницистам следует попытаться подобрать их дозы или найти альтернативу статинам в случае возникновения побочных эффектов. Имеются данные о пользе даже очень низких доз статинов, гораздо меньших, чем обычно рекомендованные.

Лечение статинами для первичной профилактики

Этот раздел излагается в соответствии с рекомендациями американских эндокринологов [49–51]. Людям с СД в возрасте 40–75 лет без АССЗ предлагается использовать терапию статинами умеренной интенсивности в дополнение к изменению образа жизни (в отличие от российских и европейских рекомендаций не используются уровни риска и шкалы риска,

но используется разделение на группы по возрасту). Для людей с СД в возрасте 20–39 лет с дополнительными ФР АССЗ рекомендуется начинать терапию статинами в дополнение к изменению образа жизни.

Людям с СД в возрасте 40–75 лет и повышенным риском ССЗ, в том числе с одним или несколькими ФР АССЗ, рекомендуется использовать высокоинтенсивную терапию статинами для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л.

Для людей с СД в возрасте 40–75 лет и повышенным сердечно-сосудистым риском, особенно с множественными ФР АССЗ и уровнем холестерина ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, может быть целесообразно добавление к максимально переносимой дозе статина эзетимиба или ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). У пациентов с СД в возрасте старше 75 лет, уже получающих терапию статинами, целесообразно продолжать такое лечение. У людей с СД в возрасте старше 75 лет может быть целесообразно начать терапию статинами умеренной интенсивности после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков. Терапия статинами противопоказана при беременности.

Лечение статинами для вторичной профилактики

Для людей всех возрастов с СД и АССЗ к коррекции образа жизни следует добавить высокоинтенсивную терапию статинами.

Людям с СД и АССЗ рекомендуется лечение статинами высокой интенсивности с целью снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л. Добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9 с доказанной эффективностью рекомендуется, если эта цель не достигается при использовании максимально переносимой дозы статина.

Людям, которые не переносят максимальные дозы статинов, следует назначать максимально переносимые дозы этих препаратов.

Соответственно, статины являются препаратами выбора для снижения уровня холестерина ЛПНП и кардиопротекции: высокоинтенсивная терапия статинами обеспечивает снижение уровня холестерина ЛПНП приблизительно на $\geq 50\%$, а умеренно интенсивная терапия статинами — на 30–49% (табл. 1). Лечение низкими дозами статинов обычно не рекомендуется людям с СД, но иногда это единственно возможная доза статинов, которую пациент переносит. У пациентов, которые не пере-

носят терапию статинами желаемой интенсивности, следует использовать максимально переносимую дозу статинов.

Таблица 1

Снижение уровня холестерина при терапии статинами

Высокоинтенсивная терапия статинами (снижает уровень холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$)	Терапия статинами умеренной интенсивности (снижает уровень холестерина ЛПНП на 30–49%)
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
	Симвастатин 20–40 мг
	Питаваастатин 1–4 мг

Для первичной профилактики пациентам в возрасте ≥ 40 лет рекомендуется умеренно интенсивная терапия статинами, хотя высокоинтенсивную терапию следует рассматривать в контексте дополнительных ФР АССЗ. Поскольку в клинической практике часто бывает трудно установить исходный уровень холестерина ЛПНП до начала терапии статинами, у таких пациентов рекомендуется сосредоточиться на целевом уровне холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, а не на процентном снижении холестерина ЛПНП. У этих лиц также может быть целесообразным добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9 к максимально переносимой терапии статинами, если это необходимо для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ и для достижения рекомендуемого целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л. Терапия статинами умеренной интенсивности рекомендуется людям с СД в возрасте ≥ 75 лет. Тем не менее, в этой популяции необходимо регулярно оценивать соотношение риска и пользы лечения, при необходимости снижая дозу.

Рекомендации для возрастной группы до 40 лет и/или с сахарным диабетом 1 типа

Пациенты моложе 40 лет имеют более низкий риск развития ССЗ в течение 10-летнего срока, однако у них высок риск развития ССЗ и ИМ, инсульта или смерти от ССЗ в течение жизни. Людям моложе 40 лет и/или страдающим СД 1 типа с другими ФР АССЗ рекомендуется обсудить с врачом относительные преимущества и риски лечения и рассмотреть возможность использования умеренно интенсивной терапии статинами [52].

Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Высокоинтенсивная терапия статинами рекомендуется всем людям с СД и АССЗ для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л.

Если эта цель не достигается при максимально переносимой терапии статинами, рекомендуется добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9. Данные в поддержку все более низких целевых показателей холестерина ЛПНП у людей с СД и установленным ССЗ получены в результате многочисленных крупных рандомизированных исследований, изучавших преимущества добавления нестатиновых препаратов к терапии статинами. В каждом исследовании было обнаружено значительное преимущество в уменьшении случаев АССЗ, которое было напрямую связано со степенью дальнейшего снижения холестерина ЛПНП. Эти крупные исследования включали значительное число участников с СД и заранее определенные показатели сердечно-сосудистых исходов у людей с СД и без него. Решение о добавлении нестатинового препарата следует принимать после обсуждения врачом и пациентом его пользы, безопасности и стоимости комбинированной терапии [53–56].

Комбинированная терапия для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности

В целом, по данным авторов рекомендаций, добавление эзетимиба приводило к относительному снижению на 6,4 % и абсолютному снижению на 2 % риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (атеросклеротических сердечно-сосудистых событий). При этом степень пользы была прямо пропорциональна изменению уровня холестерина ЛПНП, который в среднем составлял 1,8 ммоль/л группе статинов и 1,4 ммоль/л — в группе комбинированной терапии. У пациентов с СД (27 % участников исследований) комбинация симвастатина умеренной интенсивности (40 мг) и эзетимиба (10 мг) показала значительное снижение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с абсолютным снижением риска на 5 % и снижением относительного риска на 14 % по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг.

Влияние ингибирования PCSK9 на исходы АССЗ, как отмечено в данных рекомендациях, изучалось в исследовании FOURIER, в котором приняли участие 27 564 человека с предшествующим АССЗ и высоким риском, которые получали максимально переносимые дозы статинов. Эволокумаб снижал уровень холестерина ЛПНП на 59 %. При среднем периоде наблюдения 2,2 года комбинированный исход в виде смерти от ССЗ, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу стенокардии или реваскуляризации регистрировался у 11,3 % по сравнению с 9,8 % пациентами в группах плацебо и эволоку-

маба соответственно (снижение относительного риска на 15%; $p < 0,001$). Сумма таких событий как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт снижалась на 20% ($p < 0,001$). Важно отметить, что аналогичные преимущества наблюдались в заранее определенной подгруппе людей с СД, включающей 11 031 пациента (40% участников исследования).

В другом исследовании ODYSSEY OUTCOMES 18 924 пациента (28,8% из которых имели СД) с недавним острым коронарным синдромом были рандомизированы для приема ингибитора PCSK9 алирокумаба или плацебо каждые 2 нед. дополнительно к максимально переносимой терапии статинами. При этом дозу алирокумаба титровали от 75 до 150 мг для достижения уровня холестерина ЛПНП от 25 до 50 мг/дл. При медиане наблюдения 2,8 года комбинированная терапия алирокумабом и статинами приводила к большему абсолютному снижению частоты первичной конечной точки у людей с СД (на 2,3%), чем у лиц с преддиабетом (на 1,2%) или нормогликемией (на 1,2%).

В дополнение к моноклональным антителам, нацеленным на PCSK9, разработана терапия малой interfering РНК — инклизиром, которая недавно стала доступна в США и России. Лечение инклизиром предполагает менее частое введение по сравнению с моноклональными антителами и вводился в исследованиях в 1-й день, на 90-й день и каждые 6 месяцев. В исследовании ORION-10 47,5% пациентов в группе инклизиром и 42,4% в группе плацебо, в исследовании ORION-11 36,5% и 33,7% пациентов соответственно страдали СД. Предварительно заданная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая смерть от сердечного приступа, а также остановку сердца, несмертельный ИМ или инсульт наблюдалась у 7,4% пациентов в группе инклизиром и у 10,2% — в группе плацебо в исследовании ORION-10, у 7,8% и 10,3% соответственно в исследовании ORION-11.

Тяжелая гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов натощак ≥ 5 ммоль/л и, особенно, > 10 ммоль/л) требует фармакологической терапии (производные фиброевой кислоты и/или рыбий жир — ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты) и снижения количества пищевых жиров для уменьшения риска острого панкреатита. По показаниям следует также использовать статинотерапию умеренной или высокой интенсивности для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Людям с умеренной гипертриглицеридемией рекомендуется изменение образа жизни, лечение вторичных ФР и отказ от лекарств, которые могут повышать уровень триглицеридов [57].

Ведение пациентов с гипертриглицеридемией

В исследовании REDUCE-IT приняли участие 8179 взрослых, получавших терапию статинами с умеренно повышенным уровнем триглицеридов (1,4–4,9 ммоль/л, медиана исходного уровня 2,16 ммоль/л), у которых было установлено ССЗ (вторичная профилактика) или СД плюс по крайней мере еще один фактор риска ССЗ (первичная профилактика) [58]. Пациенты были рандомизированы для получения икозапентэтила (ω_3 -полиненасыщенная жирная кислота) в дозе 4 г/день (2 г два раза в день во время еды) в сравнении с плацебо. Достигалось снижение относительного риска на 25% ($p < 0,001$) для первичной конечной точки, состоящей из смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Это снижение риска при приеме икозапентэтила наблюдалось у людей с СД или без него. Комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта снижалась на 26% ($p < 0,001$). Следует отметить, что подобные данные об эффективности других ω_3 полиненасыщенных жирных кислот отсутствуют, и результаты исследования REDUCE-IT не следует экстраполировать на другие продукты.

Комбинированная терапия статинами и фибратами не улучшает исходы АССЗ и, как правило, не рекомендуется (в отличие от российских и европейских рекомендаций). Комбинированная терапия (статины и фибраты) связана с повышенным риском аномальных уровней трансаминаз, миопатии и рабдомиолиза. Риск рабдомиолиза больше при применении более высоких доз статинов и почечной недостаточности и, по-видимому, выше при сочетании статинов с гемфиброзилом (по сравнению с фенофибратом).

Риск сахарного диабета при использовании статинов

Хотя использование статинов связано с риском развития СД, снижение частоты сердечно-сосудистых событий при приеме статинов намного перевешивает риск возникновения СД даже у пациентов с самым высоким риском его развития. Метаанализ 13 рандомизированных исследований статинов с участием 91 140 человек показал, что отношение шансов для нового диагноза СД составляет 1,09, то есть в среднем лечение статинами 255 пациентов в течение 4-х лет приводило к одному дополнительному случаю СД при одновременном предотвращении 5,4 сосудистых событий среди этих 255 пациентов [59].

Опасения того, что статины или другие гиполлипидемические средства могут вызывать когнитивную дисфункцию или деменцию, в настоящее

время не подтверждаются доказательствами и не должны сдерживать их использование у лиц с СД и высоким риском АССЗ [60].

Применение антитромбоцитарных препаратов

Имеется большая доказательная база того, что для лиц с документально подтвержденным ССЗ применение аспирина для вторичной профилактики приносит гораздо большую пользу, чем риск [61]. Доказано, что аспирин эффективен в снижении ССЗ и смертности у пациентов высокого риска с перенесенным ИМ или инсультом (вторичная профилактика) [62].

Убедительных доказательств в пользу применения конкретной дозы аспирина в настоящее время нет. При этом средние суточные дозы, использовавшиеся в большинстве клинических исследований с участием пациентов с СД, варьировались от 50 до 650 мг, но обычно находились в диапазоне 100–325 мг/сутки. Соответственно, для уменьшения побочных эффектов, прежде всего, снижения риска больших кровотечений, целесообразным является использование минимально возможной дозы аспирина [63]. Для пациентов с СД и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском европейскими экспертами рекомендовано применение аспирина в дозе 75–100 мг/сутки [62].

В исследовании ADAPTABLE с участием лиц с установленным ССЗ, у 38% из которых был СД, не отмечалось существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий или больших кровотечений между пациентами, которым назначали 81 мг или 325 мг аспирина ежедневно [64].

Хотя у лиц с СД имеется нарушение функции тромбоцитов, неясно, какое влияние, если таковое имеется, оказывает это открытие на необходимую дозу аспирина для кардиопротекторного эффекта при СД. Существует множество альтернативных путей активации тромбоцитов, которые не зависят от тромбоксана A_2 и, следовательно, не чувствительны к воздействию аспирина [65]. «Резистентность к аспирину» была описана при СД с помощью разнообразных методов измерения *ex vivo* и *in vitro* (агрегометрия тромбоцитов, измерение тромбоксана B_2) [66], но в других исследованиях ухудшение реакции на аспирин у пациентов с СД не подтверждалось [67]. Показано, что более частые режимы дозирования аспирина могут снижать реактивность тромбоцитов у лиц с СД [68]; однако только этих наблюдений недостаточно, чтобы рекомендовать применение более высоких доз аспирина в этой группе в настоящее время. По данным метаанализа сформулирована гипотеза о том, что эффективность

низких доз аспирина снижается у лиц с весом > 70 кг [69]. Однако исследование ASCEND выявляло пользу низких доз аспирина у лиц с таким весом, что противоречило выдвинутой гипотезе [70]. В соответствии с рекомендациями ADA, дозы аспирина 75–162 мг/сутки являются оптимальными [71].

Таким образом, в качестве стратегии вторичной профилактики у пациентов с СД и АССЗ в анамнезе следует использовать терапию аспирином в дозе 75–162 мг/сутки [71].

В последние годы в качестве альтернативы аспирину изучаются возможности применения других антитромбоцитарных средств, в частности клопидогрела [12]. Однако, имеются данные о меньшей эффективности клопидогрела по сравнению с аспирином у пациентов с СД [73].

В то же время, в случае документально подтвержденной аллергии на аспирин у лиц с СД и АССЗ рекомендуется использовать клопидогрел в дозе 75 мг/сутки [71].

Применение комбинированной антитромбоцитарной терапии имеет несомненное преимущество перед монотерапией аспирином у лиц, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Так, прием антагониста рецепторов $P2Y_{12}$ в комбинации с аспирином целесообразен в течение как минимум 1 года у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, и может принести пользу после этого периода.

Результаты исследований подтверждают применение либо тикагрелора, либо клопидогрела, если не проводилось ЧКВ, и клопидогрела, тикагрелора или прасугрела, если оно было выполнено [74]. У пациентов с СД и перенесенным ИМ давностью 1–3 года добавление тикагрелора к аспирину значительно снижало риск повторных ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть и смерть от ИБС [75]. Аналогичным образом, добавление тикагрелора к аспирину уменьшало риск ишемических сердечно-сосудистых событий по сравнению с приемом только аспирина у лиц с СД и стабильной ИБС [76, 77]. Однако при двойной антитромбоцитарной терапии была отмечена более высокая частота крупных кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние, что требует более взвешенного подхода (тщательного учета риска кровотечений) через 1 год после острого коронарного синдрома.

Поэтому наиболее обоснованной представляется рекомендация экспертов ADA о том, что двойная антитромбоцитарная терапия (низкая доза аспирина плюс ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$) целесо-

образна в течение года после острого коронарного синдрома и может принести пользу после этого периода [71].

Чистая клиническая польза (влияние на сумму ишемических и геморрагических осложнений) выше при терапии тикагрелором у пациентов с ЧКВ в анамнезе, в то время как у пациентов без такого вмешательства подобного преимущества не наблюдается [77].

В этой связи, в соответствии с рекомендацией экспертов ADA, лицам с предшествующим коронарным вмешательством, высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность длительного применения двойной антитромбоцитарной терапии для предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [71].

Однако, раннее прекращение приема аспирина по сравнению с продолжением двойной антитромбоцитарной терапии после коронарного стентирования может снизить риск кровотечения без соответствующего увеличения рисков смертности и ишемических событий, как показано в анализе группы пациентов с СД, включенных в исследование TWILIGHT и недавний метаанализ [78, 79].

В последние годы в качестве медикаментозного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска у лиц со стабильной коронарной болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий рассматривается применение комбинации аспирина и низких доз ривароксабана. В исследовании COMPASS, в котором приняли участие 27 395 человек с установленной ИБС и/или заболеванием периферических артерий, аспирин в дозе 100 мг 1 раз в день плюс ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день превосходили аспирин 100 мг 1 раз в день плюс плацебо в снижении риска сердечно-сосудистых ишемических событий, включая серьезные неблагоприятные события со стороны конечностей. Абсолютные преимущества комбинированной терапии оказались более значительными в группе из 10 341 участника исследования с СД [80, 81]. Аналогичная стратегия лечения была оценена в исследовании сосудистых исходов VOYAGER PAD [82], в котором 6564 человек с заболеваниями периферических артерий, перенесших реваскуляризацию, были рандомизированы для приема ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и аспирина или плацебо и аспирина. В группе ривароксабана отмечалось значительное снижение частоты ишемических сердечно-сосудистых осложнений, включая серьезные неблагоприятные события со стороны нижних конечностей. Однако, наблюда-

ся повышенный риск большого кровотечения при добавлении ривароксабана к лечению аспирином как в COMPASS, так и в VOYAGER PAD. Эти данные убеждают в необходимости тщательного отбора пациентов для приема комбинированной терапии аспирином и ривароксабаном, что подтверждает следующая рекомендация экспертов ADA.

У лиц со стабильной болезнью коронарных и/или периферических артерий и низким риском кровотечений следует рассмотреть комбинированную терапию аспирином плюс ривароксабаном в низких дозах для предотвращения серьезных побочных эффектов со стороны конечностей и сердечно-сосудистой системы [71].

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать аспирин и другие антитромбоцитарные препараты для первичной профилактики лицам с низким риском ССЗ (например, мужчинам и женщинам в возрасте <50 лет с СД без других основных факторов риска ССЗ), поскольку риск кровотечения, вероятно, перевесит небольшую пользу [83]. Предыдущие рандомизированные контролируемые исследования аспирина у людей с СД не смогли последовательно продемонстрировать значительное снижение риска ССЗ. Это ставит под вопрос эффективность применения аспирина для первичной профилактики у людей с СД, хотя предполагались некоторые половые различия [84–86].

В исследовании ASCEND с участием 15 480 человек с СД, но без явных ССЗ, обследуемые были рандомизированы для приема аспирина в дозе 100 мг в день или плацебо [70]. Первичной конечной точкой эффективности были: сосудистая смерть, ИМ, или инсульт/транзиторная ишемическая атака. В течение среднего периода наблюдения 7,4 года отмечалось значительное снижение частоты событий первичной конечной точки эффективности на 12% ($p=0,01$), но частота больших кровотечений значительно, в 1,3 раза, увеличивалась в группе аспирина ($p=0,003$), причем это увеличение было связано с желудочно-кишечными и другими экстракраниальными кровотечениями. Значимых различий исходов в зависимости от пола, массы тела, продолжительности СД, исходного риска ССЗ выявлено не было. В двух других крупных рандомизированных исследованиях аспирина для первичной профилактики у людей без СД (ARRIVE) [87] и у пожилых пациентов (ASPREE) [88], в котором приняли участие 11 % больных СД, обнаруживалось отсутствие пользы аспирина в отношении первичной конечной точки эффективности при повышенном риске кровотечения.

Анализ имеющихся данных может свидетельствовать о том, что аспирин оказывает умеренное влияние на ишемические сосудистые события, причем абсолютное снижение их частоты зависит от риска ССЗ. Главным побочным эффектом аспирина является повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, который в условиях реальной практики может достигать 5 случаев на 1000 пациентов в год. При этом для взрослых с риском ССЗ >1 % в год количество предотвращенных аспирином их случаев будет таким же, как и количество вызванных препаратом кровотечений, хотя эти осложнения не оказывают равного воздействия на долгосрочное здоровье [89].

Таким образом, применение аспирина для первичной профилактики ССЗ должно быть тщательно обосновано и, как правило, не рекомендовано. Аспирин может быть рассмотрен в контексте высокого сердечно-сосудистого риска при низком риске кровотечения [90-93], но, как правило, не у пожилых людей. Для лиц старше 70 лет (с СД или без него) риск применения аспирина, по-видимому, превышает пользу [70, 88]. Применение аспирина у пациентов в возрасте до 21 года, как правило, противопоказано из-за связанного с ним риска развития синдрома Рея. Следует также учитывать готовность пациентов длительно принимать аспирин [94].

В этой связи обоснована рекомендация экспертов ADA о том, что терапия аспирином (75-162 мг/сутки) может рассматриваться в качестве стратегии первичной профилактики у пациентов с СД, подверженных повышенному сердечно-сосудистому риску, после всестороннего обсуждения с пациентом преимуществ по сравнению с сопоставимым повышенным риском кровотечения [71].

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Кардиологическое тестирование

Кандидатами на углубленное или инвазивное кардиальное тестирование являются больные СД, у которых имеются: 1) типичные или атипичные кардиальные симптомы и 2) аномалии на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя. ЭКГ с физической нагрузкой без эхокардиографической визуализации или с ней можно использовать в качестве первоначального теста. У взрослых с СД в возрасте ≥40 лет измерение кальциноза коронарных артерий также подходит для оценки сердечно-сосудистого риска. Фармакологическая стресс-эхокардиография или

ядерная визуализация должны быть рассмотрены у людей с СД, у которых патологические изменения ЭКГ в покое исключают стресс-тестирование с физической нагрузкой (например, блокада ветвей левой ножки пучка Гиса или аномалии ST-T). При детренированности лиц, которым требуется стресс-тестирование, у них также можно провести фармакологическую стресс-эхокардиографию или ядерную визуализацию.

Скрининг бессимптомных пациентов

Скрининг бессимптомных пациентов с высоким риском АССЗ не рекомендуется [95] отчасти потому, что эти пациенты уже должны получать интенсивную медикаментозную терапию — лечение, которое обеспечивает преимущества, аналогичные инвазивной реваскуляризации [96, 97]. В проспективных исследованиях измерение коронарного кальция предполагалось в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у людей с СД, превосходящего оценку, использовавшуюся в популяциях исследований UKPDS и Framingham [98-100]. Однако рандомизированное наблюдательное исследование продемонстрировало отсутствие клинической пользы от рутинного скрининга бессимптомных людей с СД 2 типа и нормальной ЭКГ [101]. Несмотря на нарушение перфузии миокарда при визуализации более, чем у каждого пятого пациента, частота неблагоприятных кардиальных исходов была сходной у скринированных и нескринированных пациентов. Соответственно, неизбирательный скрининг не является экономически эффективным. Исследования показали, что подход к начальной диагностической оценке, основанный на ФР, и последующее диспансерное наблюдение за больными ИБС не помогают определить, у каких людей с СД 2 типа при скрининговых тестах будет обнаружена некая ишемия миокарда [102, 103].

Любые преимущества новейших неинвазивных методов скрининга заболеваний коронарных артерий, например, оценка кальциноза при компьютерной томографии и компьютерно-томографическая ангиография остаются недоказанными у бессимптомных людей с СД в отношении определения подгрупп пациентов для различных стратегий лечения. У бессимптомных людей с СД и более высоким бременем коронарной болезни выше риск будущих кардиальных событий [98, 104, 105], и дополнительные визуализирующие тесты могут обеспечить обоснование интенсификации лечения и/или привести к информированному принятию решения пациентом, его готовности к началу терапии и активному участию в ней. В то время как методы

скрининга патологии коронарных артерий, такие как оценка коронарного кальция, могут улучшить оценку сердечно-сосудистого риска у людей с СД 2 типа [106], их рутинное использование сопровождается радиационным облучением и способно привести к ненужным инвазивному тестированию, такому как коронарография, и проведению процедуры реваскуляризации. Окончательный баланс преимущества, стоимости и риска такого подхода у бессимптомных больных остается спорным, особенно при современной установке на агрессивный контроль факторов риска АССЗ.

Коррекция образа жизни и фармакотерапия

Интенсивное вмешательство в образ жизни с фокусом на снижение веса за счет уменьшения потребления калорий и повышения физической активности, как это было в исследовании Look AHEAD, может рассматриваться для улучшения контроля гликемии, поддержания хорошей физической формы и коррекции некоторых ФР АССЗ [107]. Пациентам с повышенным риском АССЗ следует принимать статины, ингибиторы АПФ или БРА, если у них имеется АГ, и, возможно, аспирин, если нет противопоказаний к этим препаратам. В связи с очевидными преимуществами ингибиторов АПФ или БРА у людей с СД, заболеванием почек или АГ, эти препараты рекомендуются для снижения АД у людей с установленным АССЗ (особенно ИБС) [108–110]. У людей с СД 2 типа и ХБП следует рассматривать лечение финереноном для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и прогрессирования ХБП [111–114]. В-блокаторы следует применять у лиц со стенокардией напряжения или СН со сниженной ФВ и в течение 3-х лет после ИМ у пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка [115, 116].

Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистые исходы

В 2008 году Food and Drug Administration выпустила для производителей лекарственных средств руководство по оценке сердечно-сосудистых исходов в ходе проведения исследований всех новых препаратов для лечения СД 2 типа из-за опасений по поводу повышенного сердечно-сосудистого риска. Согласно этому руководству, ранее одобренные лекарства для лечения СД 2 типа не подлежали подобной оценке безопасности. Недавно опубликованные результаты исследований предоставили дополнительные данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах у людей с СД 2 типа и ССЗ или высоким их риском (табл. 2, 3).

В исследованиях сердечно-сосудистых исходов при лечении всеми ингибиторами дипептидил-

пептидазы 4 до сих пор не наблюдалось сердечно-сосудистых преимуществ этих препаратов по сравнению с плацебо. В исследовании CAROLINA продемонстрирована аналогичная эффективность ингибитора ДПП-4 линаглиптина и производного сульфонилмочевины глимепирида во влиянии на сердечно-сосудистые исходы, не смотря на снижение частоты гипогликемии в группе лечения линаглиптином [117]. Однако исследования других новых средств лечения СД 2 типа завершились со смешанными результатами.

Исследования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

В рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME у больных СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) эмпаглифлозин уменьшал риск суммы неблагоприятных исходов (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) на 14 % ($p=0,04$ для превосходства) и сердечно-сосудистую смертность на 38 % ($p<0,001$) в сравнении с плацебо [118]. Результаты программы исследований ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина CANVAS, с одной стороны, показали значительное уменьшение риска комбинации неблагоприятных исходов (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт) по сравнению с плацебо. Но, с другой стороны, в группе канаглифлозина отмечалось увеличение риска ампутации нижних конечностей [119]. В исследовании CREDENCE у больных СД 2 типа и ХБП в группе канаглифлозина снижался риск суммы случаев терминальной стадии болезни почек, удвоения креатинина сыворотки или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин по сравнению с плацебо. В этом исследовании не было значительного увеличения числа ампутаций нижних конечностей, переломов, острой почечной недостаточности или гиперкалиемии при приеме канаглифлозина по сравнению с плацебо. Однако в группе канаглифлозина отмечался повышенный риск диабетического кетоацидоза по сравнению с плацебо [120]. Результаты рандомизированного исследования DECLARE-TIMI 58 у больных СД 2 типа с установленными АССЗ (только 40 % участников) или множественными факторами их риска соответствовали заданным критериям не меньшей эффективности по сравнению с плацебо в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но не показали снижения их частоты. Уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с СН в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо отражало более низкую частоту госпитализации по поводу СН

Таблица 2

Результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов НГЛТ-2

Исследование	EMPA-REG OUTCOME (n=7020)	CANVAS Program (n=10 142)	DECLARE-TIMI 58 (n=17 160)	CREDESCENCE (n=4401)	DAPA-CKD (n=4304; СД 2 типа n = 2906)	VERTIS CV (n=8246)
Вмешательство	Эмпаглифлозин/ плацебо	Канаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо	Канаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо	Эртуглифлозин/ плацебо
Год начала / отчет	2010/2015	2009/2017	2013/2018	2017/2019	2017/2020	2013/2020
Первичная конечная точка	3-компонентная MACE 0,86 [0,74–0,99]	3-компонентная MACE 0,86 [0,75–0,97]	3-компонентная MACE 0,93 [0,84–1,03] сердечно- сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0,83 [0,73–0,95]	ТСБП, удвоение креатинина или смерть от почечных или сердечно- сосудистых причин 0,70 [0,59–0,82]	≥50 % снижение рСКФ, ТСБП, или смерть от почечных или сердечно- сосудистых причин 0,61 [0,51–0,72]	3-компонентная MACE 0,97 [0,85–1,11]
Сердечно- сосудистая смерть	0,62 [0,49–0,77]	0,87 [0,72–1,06]	0,98 [0,82–1,17]	0,78 [0,61–1,00]	0,81 [0,58–1,12]	0,92 [0,77–1,11]
Инфаркт миокарда	0,87 [0,70–1,09]	0,89 [0,73–1,09]	0,89 [0,77–1,01]	—	—	1,04 [0,86–1,26]
Инсульт	1,18 [0,89–1,56]	0,87 [0,69–1,09]	1,01 [0,84–1,21]	—	—	1,06 [0,82–1,37]
Госпитализация по поводу СН	0,65 [0,50–0,85]	0,67 [0,52–0,87]	0,73 [0,61–0,88]	0,61 [0,47–0,80]	—	0,70 [0,54–0,90]
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	0,99 [0,74–1,34]	—	—	—	—	—
Смертность от всех причин	0,68 [0,57–0,82]	0,87 [0,74–1,01]	0,93 [0,82–1,04]	0,83 [0,68–1,02]	0,69 [0,53–0,88]	0,93 [0,80–1,08]

Таблица 3

Результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СН с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка

	DAPA-HF (n=4744; 1983 с СД 2 типа)	EMPEROR-Reduced (n=3730; 1856 с СД 2 типа)	EMPEROR-Preserved (n=5988; 2938 с СД 2 типа)	DELIVER (n=6263; 2807 с СД 2 типа)
Вмешательство	Дапаглифлозин/ плацебо	Эмпаглифлозин/ плацебо	Эмпаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо
Критерии включения	СН II–IV класса NYHA и ФВ ЛЖ ≤40 %, с СД 2 типа или без него	СН II–IV класса NYHA и ФВ ЛЖ ≤40 %, с СД 2 типа или без него	СН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ >40 % с СД 2 типа или без него	СН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ >40 % с СД 2 типа или без него
Год начала / отчет	2017/2019	2017/2020	2017/2020	2018/2022
Первичный результат	Ухудшение СН или сердечно-сосудистая смерть 0,74 [0,65–0,85]	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0,75 [0,65–0,86]	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0,79 [0,69–0,90]	Ухудшение СН или сердечно- сосудистая смерть 0,82 [0,73–0,92]
Вторичная конечная точка	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0,75 [0,65–0,85]	Все госпитализации по поводу СН 0,70 [0,58–0,85] Средняя величина снижения рСКФ 1,73 [1,10–2,37]	Все госпитализации по поводу СН (первая и повторные) 0,73 [0,61–0,88] уровень снижения рСКФ [–1,25 vs –2,62 мл/мин/1,73 м ² ; p<0,001]	Общее число случаев ухудшения СН и сердечно- сосудистая смерть 0,77 [0,67–0,89] Изменения KCCQ TSS через 8 месяцев 1,11 [1,03–1,21] Среднее изменение 2,4 [1,5–3,4] Смертность от всех причин 0,94 [0,83–1,07]
Сердечно- сосудистая смерть	0,82 [0,69–0,98]	0,92 [0,75–1,12]	0,91 [0,76–1,09]	0,88 [0,74–1,05]
Госпитализация по поводу СН	0,70 [0,59–0,83]	0,69 [0,59–0,81]	0,73 [0,61–0,88]	0,77 [0,67–0,89]
Смертность от всех причин	0,83 [0,71–0,97]	0,92 [0,77–1,10]	1,00 [0,87–1,15]	0,94 [0,83–1,07]

при отсутствии различий риска сердечно-сосудистой смерти между группами [121]. В исследовании DAPA-CKD у пациентов с ХБП и СД 2 типа или без СД в группе дапаглифлозина существенно снижался риск суммы неблагоприятных исходов (устойчивое снижение рСКФ не менее 50 %, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) по сравнению с группой плацебо [122]. В исследовании VERTIS CV ингибитор НГЛТ-2 эртуглифлозин оказался равным плацебо по влиянию на риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и установленными АССЗ. При этом эртуглифлозин снижал риск госпитализации по поводу СН, что согласуется с выводами исследований других ингибиторов НГЛТ-2 [123]. Ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 сотаглифлозин, в настоящее время не утвержденный FDA в США, в исследовании SCORED у людей с СД 2 типа, ХБП и другими факторами сердечно-сосудистого риска снижал суммарную частоту неблагоприятных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация или срочное обращение за медицинской помощью по поводу СН). Побочные эффекты сотаглифлозина были аналогичны тем, которые наблюдались при использовании других ингибиторов НГЛТ-2, но они также включали повышение частоты диареи, связанное с ингибированием НГЛТ-1 [124].

Исследования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

В крупных рандомизированных исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа доказана способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида в LEADER [125], семаглутида в SUSTAIN-6 [126], дулаглутида в REWIND [127] снижать риск сердечно-сосудистой смерти, смертельного ИМ или нефатального инсульта по сравнению с плацебо. Пероральная форма семаглутида в рандомизированном исследовании PIONEER [128], альбиглутид в Harmony Outcomes [129], ликсисенатид в ELIXA [130] и эксенатид в EXSCEL [131] не превосходили плацебо во влиянии на сумму этих неблагоприятных исходов.

В настоящее время можно достигать значимого уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа при лечении ингибиторами НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин), а также агонистами рецепторов ГПП-1 (лираглутид, семаглутид и дулаглутид). По данным метаанализов препараты этих двух классов способны сопоставимо снизить риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых

осложнений у людей с СД 2 типа и установленным АССЗ [132, 133]. Ингибиторы НГЛТ-2 также уменьшают риск госпитализации по поводу СН и прогрессирования заболевания почек у людей с установленным АССЗ или множественными факторами его риска, или ХБП с альбуминурией [134, 135]. Поэтому пациентам с СД 2 типа и установленным АССЗ, множественными ФР АССЗ или диабетическим поражением почек рекомендуются ингибиторы НГЛТ-2 с доказанной эффективностью для снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или госпитализации по поводу СН. Больным СД 2 типа с установленным АССЗ или множественными ФР АССЗ рекомендуются агонисты рецепторов ГПП-1 с доказанной эффективностью для снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Сочетанное применение ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 может обеспечить дополнительное улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов [136].

Сахароснижающая терапия и сердечная недостаточность

При часто встречающемся сочетании СД 2 типа и СН отмечаются повышенная заболеваемость и смертность, что требует обоснованного выбора сахароснижающих препаратов для улучшения исходов. Тиазолидиндионы повышают риск развития СН и их следует избегать у людей с симптомной СН [137]. Наблюдательные исследования людей с СД 2 типа и СН не выявляли негативного влияния метформина на исходы [138]. Несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных исследований, метформин может применяться для лечения гипергликемии у людей со стабильной СН, пока функция почек остается в пределах рекомендуемого диапазона для его использования. Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин в рандомизированном исследовании SAVOR-TIMI 53 увеличивал риск госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [139]. Однако другие препараты этого класса в исследованиях сердечно-сосудистых исходов — алоглиптин в исследовании EXAMINE, ситаглиптин в TECOS и линаглиптин в CARMELINA не оказывали такого эффекта [137]. Не наблюдалось увеличения риска госпитализации по поводу СН в исследованиях агонистов рецепторов ГПП-1 ликсисенатид, лираглутида, семаглутида, эксенатид, альбиглутида и дулаглутида по сравнению с плацебо [137].

При использовании ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД 2 типа отмечалось снижение частоты гос-

питализаций по поводу СН в рандомизированных исследованиях эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME [118], канаглифлозина CANVAS [119] и дапаглифлозина DECLARE-TIMI 58 [121] по сравнению с плацебо. У пациентов с СН II–IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и ФВ $\leq 40\%$ дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF [140] и эмпаглифлозин в EMPEROR-Reduced снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН по сравнению с плацебо [141]. У пациентов с СН II–IV класса по классификации NYHA и ФВ $>40\%$ эмпаглифлозин в рандомизированном исследовании EMPEROR-Preserved [142] и дапаглифлозин в DELIVER существенно уменьшали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН [143]. Около половины участников данных проектов имели СД, наличие которого не влияло на регистрировавшиеся исходы. Метаанализ этих четырех исследований ингибиторов НГЛТ-2, дополненный данными SOLOIST-WHF с применением сотаглифлозина, продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, смерти от ССЗ, первой госпитализации по поводу СН и смертности от всех причин у широкого круга пациентов с СН, что поддерживает их новую роль в качестве базовой терапии СН независимо от ФВ и сопутствующей терапии [144].

У людей с СД 2 типа и установленной СН со сниженной ($<40\%$), умеренно сниженной ($41\text{--}49\%$) или сохраненной ($\geq 50\%$) ФВ лечение ингибиторами НГЛТ-2 с доказанной пользой в этой популяции пациентов рекомендуется для снижения риска прогрессирования СН и сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 рекомендуются в этой популяции пациентов для уменьшения симптомов, физических ограничений и улучшения качества жизни [145–147]. Наблюдаемые преимущества, вероятно, представляют собой класс-эффект ингибиторов НГЛТ-2, и не связаны со снижением уровня гликемии, аналогичны у больных с СН и СД 2 типа, а также без СД.

Финеренон у людей с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Люди с СД находятся в группе повышенного риска ХБП, что увеличивает и сердечно-сосудистый риск. Селективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в рандомизированном исследовании FIDELIO-DKD у людей с ХБП 3 или 4 стадии, выраженной альбуминурией

и СД 2 типа улучшал исходы ХБП [148]. В исследовании FIGARO-DKD у пациентов с диабетическим поражением почек на фоне максимальной терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы финеренон снижал риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [111]. В сводном анализе FIDELITY подтверждалось улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов у больных с СД 2 типа и ХБП под действием финеренона [113]. Поэтому у людей с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией, получающих максимально переносимые дозы ингибитора АПФ или БРА II, следует рассматривать добавление финеренона для улучшения сердечно-сосудистых исходов и снижения риска прогрессирования ХБП.

Особенности клинического применения препаратов

У людей с СД 2 типа и высоким риском АССЗ, СН или ХБП следует использовать возможности терапии ингибиторами НГЛТ-2 и/или агонистами рецепторов ГПП-1 в качестве части комплексного подхода к снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов. Препараты этих классов должны быть включены в схемы терапии независимо от необходимости дополнительной коррекции гликемии и применения метформина. Ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1 в сочетании с препаратами для лечения АГ, дислипидемии, гипергликемии, антитромботической терапией обеспечат дополнительное улучшение прогноза пациентов. Поэтому их применение следует начинать у людей с установленным сердечно-сосудистым или почечным заболеванием, у которых впоследствии может быть диагностирован СД, поскольку кардиопротекторы целесообразно использовать с самого начала лечения СД. Добавление ингибиторов НГЛТ-2 или агонистов рецепторов ГПП-1 к терапии длительно существующего СД может оказаться более сложным, особенно если пациенты уже получают комплексную сахароснижающую терапию. В таком случае при лечении ингибиторами НГЛТ-2 или агонистами рецепторов ГПП-1 может потребоваться замена некоторых или всех ранее назначенных сахароснижающих препаратов, чтобы минимизировать риск гипогликемии и других нежелательных эффектов, снизить расходы на лечение. Тесное сотрудничество между врачами первичного звена и специалистами может помочь облегчить эту коррекцию терапии и улучшить исходы у людей с СД 2 типа и высоким риском осложнений.

Литература/References

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41:917–9282.
2. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C.Jr., et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923–931.
3. Ali M.K., Bullard K.M., Saaddine J.B., et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. 2013;368:1613–1624.
4. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162–172.
5. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591.
6. McAllister D.A., Read S.H., Kerssens J., et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138:2774–2786.
7. Bohula E.A., Morrow D.A., Giugliano R.P., et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:911–921.
8. Bohula E.A., Bonaca M.P., Braunwald E., et al. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134:304–313.
9. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:1273–1284.
10. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–e248.
11. Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
13. Bobrie G., Genes N., Vaur L., et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2001;161:2205–2211.
14. Sega R., Facchetti R., Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777–1783.
15. Bandak G., Sang Y., Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005428.
16. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:245–252.
17. James MT, Grams ME, Woodward M, et al.; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:602–612.
18. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059–2068.
19. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41: 64–68.
20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72:24–43.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–1131.
22. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009;55:44–45.
23. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323:1213–1217.
24. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
25. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
26. Mao Y, Lin W, Wen J, Chen G. Impact and efficacy of mobile health intervention in the management of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:e001225.

27. Stogios N, Kaur B, Huszti E, et al. Advancing digital health interventions as a clinically applied science for blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2020;36:764–774.
28. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5:202–209.
29. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009; 53:646–653.
30. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al.; TRIUMPH Study Group. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:566–579.
31. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med.* 2016;13:e1001971.
32. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385:2047–2056.
33. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6:116–125.
34. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:77–85.
35. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2016;352:i438.
36. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet.* 2016;387:957–967.
37. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364:1684–1689.
38. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA.* 2020;324:488–504.
39. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–1559.
40. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892–1903.
41. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f360.
42. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 (10):CD004184.
43. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressurelowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1270–1276.
44. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in Blacks with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2013;61:82–88.
45. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 2017;245:277–284.
46. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2641–2650.
47. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:884–894.
48. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596–e646.
49. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl. 2):1–87.
50. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:1673–1678.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
52. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37:2843–2863.
53. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.

54. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–1582.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
56. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618–628.
57. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al.; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:2969–2989.
58. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
59. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–742.
60. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013; 159:688–697.
61. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
62. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41[2]:255–323.
63. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018–2024.
64. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al.; ADAPTABLE Team. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1981–1990.
65. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–2494.
66. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, et al. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*. 2015;10:e0126767.
67. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, et al. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:503–509.
68. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once daily aspirin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33:224–230.
69. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392:387–399.
70. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529–1539.
71. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S158–S190.
72. Blicher TM, Hommel K, Kristensen SL, et al. Benefit of clopidogrel therapy in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease—a Danish nation-wide cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001116.
73. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;308(9):882–889.
74. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl.):e637S–e668S.
75. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67: 2732–2740.
76. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1309–1320.
77. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2019;394:1169–1180.
78. Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2403–2413.
79. Wiebe J, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Early aspirin discontinuation after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018304.
80. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al.; COMPASS Steering Committee and Investigators. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation*. 2020;141:1841–1854.

81. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205–218.
82. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382:1994–2004.
83. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33:1635–1701.
84. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840–a1840.
85. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:211–218.
86. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
87. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036–1046.
88. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509–1518.
89. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med*. 2006;144:326–336.
90. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198–206.
91. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetology*. 2014;57:1542–1551.
92. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014;37:830–838.
93. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973–1980.
94. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA*. 2016;316:709–710.
95. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al.; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2729–2736.
96. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.
97. Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.
98. Elkeles RS, Godslan IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29:2244–2251.
99. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663–1669.
100. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713–721.
101. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:1547–1555.
102. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954–1961.
103. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:65–71.
104. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2010; 33:1358–1363.
105. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2009;104:890–896.

106. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1332–1340.
107. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369:145–154.
108. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141:e779–e806.
109. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al.; Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE in tolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174–1183.
110. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351:2058–2068.
111. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; IGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385:2252–2263.
112. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation.* 2022;145:437–447.
113. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIODKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43:474–484.
114. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461.
115. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? *Curr Cardiol Rev.* 2012; 8:77–84.
116. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–e164.
117. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:69–79.
118. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
119. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644–657.
120. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380:2295–2306.
121. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
122. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
123. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–1435.
124. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129–139.
125. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:311–322.
126. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
127. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394:121–130.

128. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–851.
129. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392:1519–1529.
130. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–2257.
131. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–1239.
132. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022–2031.
133. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
134. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.
135. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148–158.
136. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Efglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation.* 2022;145:565–574.
137. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853–872.
138. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism.* 2022;130:155160.
139. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326.
140. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
141. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424.
142. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461.
143. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089–1098.
144. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al.; SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400:757–767.
145. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28:568–574.
146. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27:1954–1960.
147. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med.* 2022;28:809–813.
148. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383:2219–2229.

Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца. Клинико-экспериментальное исследование

**Олесин А. И.¹, Константинова И. В.¹, Тютелева Н. Н.¹, Иванов В. С.²,
Иванов С. Н.³, Козий А. В.⁴**

¹ ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ ФГКУ «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Олесин Александр Иосифович*, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Иванов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением № 2 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5705-7057

Иванов Сергей Николаевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5669-832X

Козий Анастасия Викторовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог Федерального Государственного Казённого Учреждения «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1426-3579

Цель исследования — оценка комплексного определения предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с желудочковой экстрасистолей (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материал и методы.

Экспериментальное исследование. На крысах моделировалась ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации (аконитиновая аритмия), на кроликах — задержанной постдеполяризации (хлоридбариевая аритмия), на собаках — *re-entry* прекисная аритмия. По электрокардиограммам (ЭКГ), помимо общепринятых параметров, анализировался предэктопический интервал, его вариабельность, индекс внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ).

Клиническое исследование. Наблюдалось 412 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 16 до 43 лет (в среднем — $28,4 \pm 0,8$ лет), причем количество ЖЭ за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем — 19706 ± 656 ЖЭ). По ЭКГ определялись те же параметры, как при экспериментальных аритмиях: они рассчитывались отдельно для моно- и полиморфной лево- и правожелудочковой экстрасистолы (ЛЖЭ и ПЖЭ). Длительность наблюдения пациентов составила до 10 лет.

Результаты. При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации — ранняя мономорфная ЖЭ, *re-entry* — ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации. Основными предикторами «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ, определяющих при последующем наблюдении развитие органической патологии сердца, такой, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и пролапс митрального клапана (ПМК) являются ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ. Увеличение

значений этих показателей $>0,42$ ед. и 148 м/с соответственно характеризуют группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. Развитие ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, использованием препаратов III класса, а развитие ПМК у этих пациентов высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени III класса.

Заключение. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ $>0,48$ ед. и 149 м/с соответственно определяют группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ развитие ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, а ПМК — с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, предикторы развития органической патологии сердца у пациентов без структурных изменений сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 20.07.2023

Принята: 17.10.2023



Для цитирования: Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С., Иванов С. Н., Козий А. В. Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолей без структурных изменений сердца. Клинико-экспериментальное исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):28-38. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-28-38

Clinical evaluation to identify the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with ventricular extrasystoles without structural heart changes. Clinical and experimental study

Olesin A. O.¹, Konstantinova I. V.¹, Tyuteleva N. N.¹, Ivanov V. S.², Ivanov S. N.³, Koziy A. V.⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

² Elizavetinskaya hospital», Saint Petersburg, Russia.

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University», Saint Petersburg, Russia.

⁴ 442nd District Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia.

AUTHORS

Alexander I. Olesin, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Irina V. Konstantinova, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Natalia N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, head of cardiology department № 2, Elizavetinskaya hospital, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5705-7057

Sergey N. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5669-832X

Anastasia V. Koziy, MD, PhD, cardiologist, 442nd District Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1426-3579

The aim of the study was to evaluate the complex determination of predictors of "arrhythmogenic cardiomyopathy" in patients with ventricular extrasystoles (VE) without structural heart changes to predict the development of cardiovascular diseases in a prospective study.

Methods

Experimental study. Rats were used to model VE by the mechanism of early postdepolarization (aconitine arrhythmia), rabbits — for delayed postdepolarization (barium chloride-induced arrhythmia), and dogs — for re-entry peroxide arrhythmia. In the electrocardiogram (ECG), in addition to the conventional parameters, the pre-excitation interval, its variability and the index of intrinsic deviation of VE (IDVEi) were analyzed.

Clinical study. We observed 412 patients without structural changes of the heart aged from 16 to 43 years (mean 28.4 ± 0.8 years), and the number of VEs per day of observation ranged from 6157 to 37254 (mean 19706 ± 656 VEs). The same parameters were determined by the ECG as in experimental arrhythmias: they were calculated separately for mono- and polymorphic left- and right ventricular extrasystoles (LVE and RVE). The duration of patient follow-up was up to 10 years.

Results. In the modeling of ventricular arrhythmias by the mechanism of delayed postdepolarization, polymorphic VE, early postdepolarization — early monomorphic VE, re-entry — early and late monomorphic VE were registered. In the animals with the modeling of arrhythmia by the mechanism of re-entry IDVEi was significantly higher in comparison with VE caused by the mechanisms of early and delayed postdepolarization. The main predictors of "arrhythmogenic cardiomyopathy" in patients without structural changes of the heart with VE, which determine the development of organic heart pathology, such as coronary heart disease (CHD) and mitral valve prolapse (MVP), are IDVEi and QRS_{VE} complex duration.

Increased values of these parameters (>0.42 units and 148 m/s, respectively), characterize the risk group of cardiovascular pathology formation.

The development of CHD in patients without structural heart changes with VE highly correlated with IDVEi ≥ 0.56 units, duration of QRS_{VE} complex ≥ 157 m/s in monomorphic LVE, use of class III drugs. The development of MVP in these patients highly correlated with duration of QRS_{VE} complex ≥ 159 m/s in polymorphic VE, efficacy of class I drugs and to a lesser extent of the class III drugs.

Conclusion. In patients without structural heart changes with VE, the increase in IDVEi values and QRS_{VE} complex duration >0.48 units and 149 m/s, respectively, determine the risk group of cardiovascular pathology formation. In patients without structural heart changes with VE, the development of CHD highly correlated with IDVEi ≥ 0.56 units, QRS_{VE} complex duration ≥ 157 m/s in monomorphic LVE, and MVP — with QRS_{VE} complex duration ≥ 159 m/s in polymorphic VE.

Keywords: ventricular extrasystoles, predictors of the development of organic heart pathology in patients without structural heart changes.

Conflict of interests: none declared.

Received: 20.07.2023

Accepted: 17.10.2023

For citation: Olesin A.O., Konstantinova I.V., Tyuteleva N.N., Ivanov V.S., Ivanov S.N., Koziy A.V. Clinical evaluation to identify the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with ventricular extrasystoles without structural heart changes. Clinical and experimental study. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):28-38. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-28-38

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВОжэ	— индекс внутреннего отклонения желудочковой экстрасистолы	ПДИкор. ЖЭ	— скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолы
ЛЖЭ и ПЖЭ	— лево- и правожелудочковая экстрасистолия	ПМК	— пролапс митрального клапана
ЛО ПДИкор.ЖЭ	— линейное отклонение скорректированного предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ОШ	— отношение шансов	ЭКГ	— электрокардиограмма
ПДИ ЖЭ	— предэктопический интервал желудочковой экстрасистолы	QRSжэ и QRScp.	— продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы и синусового ритма
		QTcp.	— продолжительность интервала QT синусового ритма

Введение

В настоящее время известно, что, несмотря на доброкачественное течение желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) у пациентов без структурных заболеваний сердца, частая вентрикулярная эктопия может способствовать развитию дисфункции левого желудочка, проявляющейся клиническими симптомами сердечной недостаточности, причем подавление преждевременных желудочковых комплексов, как правило, приводит к улучшению функции сердца [1, 2]. В большинстве случаев она протекает благоприятно, однако ЖЭ может быть одним и единственным проявлением начала развития различных заболеваний, в частности кардиоваскулярной системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), пролапс митрального клапана (ПМК) и др. [1, 2]. У этих пациентов для оценки риска развития «аритмогенной кардиомиопатии», помимо определения количества преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения, например, более 15 % внеочередных вентрикулярных эктопий от всех сокращений сердца, включающих число парных, групповых ЖЭ и/или вентрикулярных комплексов, составляющих неустойчивую желудочковую тахикардию [2, 3], используются такие предикторы, как определение продолжительности комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма (QRSжэ и QRScp.), индекса внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ), продолжительность скорректированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии (ПДИкор. ЖЭ), его вариабельности, например, путем определения линейного отклонения (ЛО) ПДИкор. ЖЭ и т. д. [1, 3]. Гипотетически можно предположить, что при экспериментальном моделировании ЖЭ можно оценить частоту выявления и значимость предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной аритмии. В доступной литературе не было обнаружено сведений о возможности исполь-

зования предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца, в том числе в зависимости от механизма ее развития, для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы.

Цель исследования — оценка комплексного определения предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материал и методы

Экспериментальное исследование

Опыты проведены на 11 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г), 12 кроликах и 14 беспородных собаках массой 1,2–2,4 кг (в среднем — 1,7±1,4 кг) и 5,5–12,3 кг (в среднем — 9,2±1,3 кг). Выбор экспериментальных аритмий производился с учетом электрофизиологических механизмов, участвующих в их формировании. Нарушения сердечного ритма с механизмом ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации — хлорида бария, *re-entry* — перекиси водорода [4].

На крысах моделировалась ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации путем внутривенного введения аконитина гидробромида в дозе 10,0 мг/кг, на кроликах — задержанной постдеполяризацией путем внутривенного введения хлорида бария в дозе 5 мг/кг [4]. На собаках, после удаления перикарда по гексеналовым наркозом, желудочковые аритмии моделировались на открытом сердце путем инъекции аритмогена (0,3 % перекись водорода) в миокард желудочков [4]. После введения перекиси водорода сначала наблюдается повреждение сосудов с последующим развитием «оксидативного стресса» кардиомиоцитов [4–6]

и возникновением в первую очередь ЖЭ, обусловленной механизмом ранней постдеполяризации [7], а затем, при дальнейшей гиперполяризации мембран и удлинении длительности потенциала действия — к *re-entry* [4, 8]. У всех собак оценка механизма развития аритмий проводилась путем картирования проведения возбуждения [8]. Регистрация электрограмм и электрокардиограмм (ЭКГ) в стандартных и усиленных отведениях осуществлялась на цифровом электрокардиографе «Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). По ЭКГ, после моделирования каждой желудочковой аритмии, рассчитывался ПДИкор. ЖЭ и его ЛО отдельно для лево- и правоЖЭ (ЛЖЭ и ПЖЭ), соотношение ПДИ ЖЭ к QT синусового ритма (QTср.), ИВОжэ, определяемый как отношение времени от начала внеочередного желудочкового сокращения до вершины максимального зубца R или S преждевременного вентрикулярного комплекса к продолжительности QRSжэ [4, 9, 10].

Клиническое исследование

Наблюдалось 412 пациентов в возрасте от 16 до 43 лет (в среднем — $28,4 \pm 0,8$ лет). Критерии включения: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации Раун М. (1985) [1], субъективного ощущения аритмии, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 54\%$, хронической сердечной недостаточности I–II класса по NYHA [1, 9], информированного согласия пациента на проведение исследований и лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии исключения, в том числе, включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, описаны ранее [1, 9].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1–3 суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, таких как ФВЛЖ и т.д., а также определение топической локализации преждевременных желу-

дочковых комплексов описаны ранее [8–10]. Кроме того, также как при экспериментальном исследовании, рассчитывался ПДИкор. ЖЭ и его ЛО отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, соотношение ПДИ ЖЭ к QTср., ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ.

На первом этапе всем пациентам для устранения ЖЭ в первую очередь проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1, 9], а при отсутствии эффекта — выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ осуществлялся на основании скрининг-тестирования противоаритмическими средствами I–III классов, используемыми в среднетерапевтических дозах [9]. Для начала использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, причем в последнюю очередь, при необходимости, применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол в дозе 50–100 мг/сутки, пропранолол — 80–160 мг/сутки, карведилол — 25–50 мг/сутки, лаптаконитина гидробромид (аллапинин) — 50–75 мг/сутки, диэтиламинопропионил-этоксикарбониламинофенотиазин (этагизин) — 100–150 мг/сутки, соталол — 160–240 мг/сутки, пропафенон (пропанорм) — 300–600 мг/сутки, амиодарон — 600–800 мг/сутки. При отсутствии эффекта антиаритмических препаратов, используемых в качестве монотерапии, использовалось комбинированное применение препаратов этих классов. До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, при этом критерием положительного эффекта стало уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходным количеством, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% ДИ средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^2 , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу $\pm 3\sigma$ (распределение Гаусса), использовалась линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) кор-

Таблица 1

ЭКГ показатели ЖЭ, индуцированных в эксперименте ($M \pm m$, в скобках — 95 % доверительного интервала средних величин)

Показатели	Ранняя постдеполяризация (аконитиновая аритмия) n = 11	Задержанная постдеполяризация (хлоридбариевая аритмия) n = 12	Ранняя постдеполяризация (перекисная аритмия) n = 14	Re-entry (перекисная аритмия) n = 14
ПДИ ЖЭ/QTср., ед.	1,11±0,02 (1,03–1,18)	1,83±0,16* (1,36–2,28)	1,12±0,02 (1,04–1,21)	1,78±0,17* (1,14–2,28)
ЛО ПДИкор.ЖЭ, мс	1,71±0,03 (1,64–1,83)	42,12±3,69* (25,05–58,14)	1,73±0,06 (1,55–1,92)	39,33±3,17* (24,82–54,93)
ИВОжэ, ед.	0,29±0,02 (0,25–0,34)	0,31±0,02 (0,22–0,38)	0,32±0,03 (0,24–0,42)	0,66±0,02* (0,58–0,72)
QRSжэ/QRScp.	1,36±0,03 (1,25–1,44)	1,37±0,03 (1,27–1,48)	1,31±0,03 (1,21–1,43)	1,91±0,09* (1,56–2,23)

Примечание. * — достоверное различие показателей в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмом ранней постреполяризации (при $p < 0,05$).

реляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

Экспериментальное исследование

При моделировании хлоридбариевой аритмии регистрировалась полиморфная ЛЖЭ или ПЖЭ, аконитиновой аритмии — ранняя мономорфная ЛЖЭ или ПЖЭ, при перекисной аритмии — в первую очередь ранняя, затем ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. Развитие неустойчивой ЖТ наблюдалось у всех животных при моделировании аконитиновой аритмии, у 6 (42,86 %) из 14 собак с перекисной аритмией. У животных при моделировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTср. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ в сравнении с аконитиновой аритмией, в то время как все изучаемые показатели при индуцировании ЖЭ по механизму *re-entry* были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации, обусловленной введением аконитина и перекиси водорода. Достоверного изменения остальных изучаемых показателей на наблюдалось (табл. 1).

Клиническое исследование

У 412 пациентов без структурных изменений сердца количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем — 19706 ± 656 ЖЭ). У 166 (40,29 %) в течение от 1–10 лет после первого обследования наблюдалось развитие заболеваний кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) (основная группа), а у остальных пациентов в течение этого периода наблюдения не наблюдалось структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, а также заболеваний кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем (группа сравнения). У 41 (24,70 %) пациентов основной группы были выявлены различные клинические формы ИБС, в том числе 11 (26,83 %) из них перенесли инфаркт миокарда, а у 22 (73,33 %) из 30 больных диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (у них был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий), у 15 (9,04 %) — ПМК, у 16 (9,64 %) — язвенная болезнь, у 58 (34,94 %) — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 22 (13,25 %) — гиперацидный гастрит типа «В», у остальных — грыжа пищеводного отдела диафрагмы.

Группа сравнения была преимущественно представлена мономорфной ПЖЭ (87,40 %), а наиболее эффективными для устранения желудочковых эктопий оказались препараты I класса. У пациентов с развитием ИБС достоверно чаще регистрировались мономорфная ЛЖЭ и реже мономорфная ПЖЭ в сравнении в группой сравнения, а для купирования преждевременных желудочковых комплексов наиболее эффективными оказались препараты III класса. У пациентов с развитием ПМК достоверно чаще регистрировались полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ в сравнении в группой сравнения с положительным клиническим эффектом купирования ЖЭ препаратами I класса. У пациентов с формированием патологии ЖКТ достоверно чаще регистрировались полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ в сравнении с группой сравнения с наибольшей эффективностью устранения желудочковых эктопий препаратов I класса с ваготонической активностью. Достоверного различия остальных изучаемых показателей основной группы при сопоставлении

Таблица 2

**Характеристика ЖЭ и эффективность противоаритмической терапии у пациентов
без структурных изменений сердца**

Группы пациентов/Показатели	Группа сравнения, n = 246	Основная группа, n = 166		
		ИБС, n = 41	ПМК, n = 15	Заболевания ЖКТ, n = 110
Количество ЖЭ от 6000 до 15000/сутки	115(46,75 %)	27(65,85 %)	8(53,33 %)	56(50,91 %)
Количество ЖЭ более 15000/сутки	131(53,25 %)	14(34,15 %)	7(46,67 %)	54(49,09 %)
Мономорфная ЛЖЭ	5(2,03 %)	38(92,68 %)*	—	—
Полиморфная ЛЖЭ	10(4,07 %)	—	9(60 %)*	34(30,91 %)*
Мономорфная ПЖЭ	215(87,40 %)	3(7,32 %)*	—	—
Полиморфная ПЖЭ	16(6,50 %)	—	6(40 %)*	76(69,09 %)*
Препараты II класса	24(9,76 %)	4(9,76 %)	—	14(12,73 %)
Этацизин	176(71,54 %)	—	—	—
Пропафенон	42(17,07 %)	—	10(66,67 %)*	—
Аллапинин	4(1,63 %)	—	—	85(77,27 %)*
Соталол	—	32(78,05 %)	5(33,33 %)	11(10 %)
Амиодарон	—	5(12,19 %)	—	—

Примечание. * — достоверное различие показателей с группой сравнения (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались.

ставлении с группой сравнения выявлено не было (табл. 2).

В группе сравнения соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор. ЖЭ — ≤ 10 м/с, величины ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ не превышали 0,42 ед. и 148 м/с соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью ПДИкор. ЖЭ, а остальные ЭКГ показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. При развитии ИБС все ЭКГ показатели мономорфной ЖЭ, включая ИВОжэ, продол-

жительность комплекса QRSжэ, были достоверно больше при сопоставлении с аналогичной эктопией в группе сравнения. У пациентов с развитием ПМК достоверно больше отмечалась продолжительность комплекса QRSжэ полиморфной ЖЭ при сопоставлении с аналогичной преждевременной желудочковой деполяризацией группы сравнения, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей выявлено не было. У пациентов с развитием патологии ЖКТ ЭКГ перизнаки полиморфной ЖЭ достоверно не различались при сопоставлении с аналогичной эктопией группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3

**ЭКГ показатели ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца
($M \pm m$, в скобках — 95 % доверительного интервала средних величин)**

Группы пациентов/Показатели	Группа сравнения, n = 246	Основная группа, n = 166		
		ИБС, n = 41	ПМК, n = 15	Заболевания ЖКТ, n = 110
ПДИжэ/QTср., ед.	1,27±0,01 (1,18–1,35) 1,74±0,11† (1,23–2,19)	1,79±0,07* (1,34–2,24) —	— 1,66±0,11 (1,22–2,04)	— 1,68±0,05 (1,18–2,15)
ЛО ПДИкор. ЖЭ, м/с	9,21±0,08 (8,11–10,02) 82,53±2,31† (50,81–115,67)	85,37±6,58* (44,12–121,36) —	— 72,54±9,18 (37,11–105,14)	— 83,45±4,28 (42,16–123,57)
ИВОжэ, ед.	0,35±0,01 (0,24–0,42) 0,36±0,02 (0,27–0,46)	0,67±0,02* (0,56–0,78) —	— 0,34±0,02 (0,28–0,42)	— 0,37±0,01 (0,26–0,48)
Продолжительность комплекса QRSжэ, мс	134±1 (125–148) 138±1 (133–146)	185±4* (157–210) —	— 189±8* (159–226)	— 137±1 (129–144)

Примечание. * — достоверное различие показателей с группой сравнения, † — с мономорфной ЖЭ (при $p < 0,05$); вверху над изолинией показатели, характеризующие мономорфную, внизу — полиморфную ЖЭ, прочерк — показатели не регистрировались.

В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными при моделировании вентрикулярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной — задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной аритмии, вызванной механизмом *re-entry* ($r = 0,96$), а с развитием ПМК и патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

У пациентов без развития патологии кардиальной и экстракардиальных систем купирование ЖЭ, в основном обусловленной механизмом ранней реполяризации, высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 11,7). Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительности комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с (ОШ = 9,8) мономорфной ЖЭ, обусловленной механизмом *re-entry*, использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1). Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительности комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с (ОШ = 10,7) полиморфной ЖЭ, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации, эффективностью препаратов I класса, представленного пропафеноном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6). Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало полиморфной ЖЭ, вызванной механизмом задержанной постдеполяризации (ОШ = 4,1) и использованием для купирования ЖЭ препаратов I класса, представленных преимущественно аллапинином (ОШ = 10,2).

Обсуждение

В настоящее время классическая генетика продемонстрировала, что наследуемость различных заболеваний кардиоваскулярной системы, например, ИБС и другой патологии составляет около 40 % [1]. Наличие различных факторов риска или их ассоциации у практически здоровых пациентов сначала приводит к локальному нарушению метаболизма кардиомиоцитов и может стать причиной развития ЖЭ. При отсутствии структурного заболевания сердца, а также кардиальной или экстракардиальной патологии, течение ЖЭ, согласно классификации Bigger B. (1984), как правило, считается доброкачественным

[1]. У этих пациентов вероятно развитие «аритмогенной кардиомиопатии» и помимо оценки количества внеочередных желудочковых комплексов, определяют наличие таких предикторов, как увеличение продолжительности комплекса QRSжэ, ПДИкор. ЖЭ и его вариабельности, ИВОжэ и др. [1, 3]. С другой стороны, у пациентов без структурных заболеваний сердца с ЖЭ наличие предикторов, индуцирующих развитие «аритмогенной кардиомиопатии», могут стать первыми симптомами «аритмической формой» начала формирования различных клинических форм ИБС, миокардита, кардиомиопатии, ПМК или другой патологии [1].

При экспериментальном моделировании ЖЭ информативность предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной эктопии. ЖЭ с механизмом ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации — хлорида бария, ранней постдеполяризации и *re-entry* — перекиси водорода [4, 8]. При моделировании хлоридбариевой аритмии регистрировалась полиморфная ЖЭ, аконитиновой аритмии — ранняя мономорфная ЖЭ, при перекисной аритмии — сначала ранняя, затем ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, а также больше соотношение ПДИ ЖЭ/QTср., значения ЛО ПДИкор.ЖЭ в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации.

Аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, искусственно повышая мембранный потенциал до уровня между — от 40 мВ до -10 мВ, что приводит к возникновению спонтанных потенциалов действия по механизму ранней постдеполяризации [1, 11]. Этот же феномен может быть в миокарде у человека: под влиянием аконитина или «оксидативного стресса» они деполяризуются и спонтанно активируются [1, 7, 11]. Появлению задержанных постдеполяризаций предшествует гиперполяризация клеточной мембраны в пределах — 60–70 мВ с последующим возникновением преждевременного потенциала действия при достижении порога возбуждения подпороговых колебаний [11], причем для их развития необходимо повышение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах ЖЭ, вызванной ранней и задержанной постдеполяризации, связаны с меньшей гиперполяризацией

клеточных мембран, в сравнении с аритмиями по механизму *re-entry*, что отражает потенциально обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов [11]. Дальнейшее увеличение гиперполяризации мембран, обусловленное более глубокими метаболическими нарушениями, приводящими к удлинению длительности потенциала действия, а также к снижению внешних и внутренних токов, в частности, при повреждении кальциевых каналов L-типа кардиомиоцита, что может спровоцировать увеличение гетерогенности реполяризации, в такой области обычно выявляется однопольный и/или частотно-зависимый блок проведения и явления Венкебаха, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом *re-entry* [1, 11].

У 166 (40,29%) из 412 пациентов без структурных изменений сердца в течение первых десяти лет после первого обследования наблюдалось развитие заболеваний кардиоваскулярной системы или ЖКТ, а у остальных — не было выявлено как структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, так и заболеваний кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем. У 41 (24,70%) из 166 пациентов основной группы были выявлены различные клинические формы ИБС, у 15 (9,04%) — ПМК, у остальных заболевания ЖКТ, представленные язвенной, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гиперацидным гастритом типа «В», грыжей пищеводного отдела диафрагмы.

У пациентов без выявленной кардиальной и экстракардиальной патологии на протяжении всего периода наблюдения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными при моделировании экспериментальной вентрикулярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной — задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У них соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор.ЖЭ — ≤ 10 м/с, величины ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ не превышали 0,48 ед. и 149 м/с соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью ПДИкор. ЖЭ, а остальные ЭКГ показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. У этих пациентов положительный эффект купирования ЖЭ высоко коррелировал с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 11,7).

По-видимому, у пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем возникновение ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, связано с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с *re-entry*, что, вероятно, отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов, обусловленных местными метаболическими изменениями [1, 11]. У этих пациентов желудочковые аритмии, при нормализации функции миокардиоцитов, как правило, купируются [1, 9, 11].

У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной аритмии, вызванной механизмом *re-entry* ($r = 0,96$), а с развитием ПМК и патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с (ОШ = 9,8) мономорфной ЖЭ с использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1).

Увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ мономорфной ЖЭ, вероятно, определяет эпикардальную или интрамуральную ее локализацию, при которой отмечается замедленная деполяризация от эпикарда к эндокарду [10]. Возникновение эпикардальной или интрамуральной ЖЭ связывают с окклюзией мелких ветвей эпикардиальных артерий с формированием мелких очагов фиброза или «немой» ишемии миокарда, не верифицируемых при общепринятых методах исследования [1], но представляющих органический анатомический субстрат формирования петли *re-entry* [11]. Следует отметить, что эффективность противоаритмических препаратов III класса косвенно подтверждает наличие желудочковых аритмий, обусловленных механизмом *re-entry* [1, 8, 11]. С другой стороны, у больных с острыми формами ИБС высокий риск развития фатальных аритмий в первые 72 часа от начала заболевания был выявлен для ЛО ПДИкор. < 10 м/с не только для мономорфной, но и полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ, составивший более 80%, что, вероятно, обусловлено мозаичностью поражения миокарда с появлением зон ишемии, повреждения и некроза с возникновением желудочковых аритмий с раз-

личными механизмами их развития и непредсказуемым их течением [8].

Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с (ОШ = 10,7) полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса, представленного пропафеноном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6).

ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с локализацией в папиллярных мышцах митрального, реже трикуспидального клапана или в области митрального кольца, выходного тракта ЛЖ могут индуцировать развитие немиксоматозного ПМК за счет поверхностного фиброза створок митрального клапана, истончения и/или удлинения хорд [1, 2, 10]. У этих пациентов может регистрироваться ЛЖЭ и/или ПЖЭ с продолжительностью комплекса QRSжэ > 150 м/с, причем при неэффективности препаратов I класса им показано проведение радиочастотной абляции [1, 2].

Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с полиморфной ЖЭ (ОШ = 4,1) и использованием для купирования ЖЭ препаратов I класса, представленных преимущественно аллапилином (ОШ = 10,2).

Возникновение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с последующим развитием патологии ЖКТ связывают с избыточным вагусным воздействием на сердце в результате наличия функциональной желудочно-кишечной диспепсии [1, 9], что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: у этих пациентов положительный клинический эффект терапии желудочковой эктопии был достигнут преимущественно за

счет использования препаратов I класса с ваголитическим эффектом.

Заключение

При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации — ранняя мономорфная ЖЭ, *re-entry* — ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации. У пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца увеличение значений ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ $\geq 0,48$ ед. и ≥ 149 м/с соответственно, помимо оценки количества желудочковых эктопий за сутки наблюдения, определяют группу риска возникновения патологии кардиоваскулярной системы. Возникновение ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, использованием препаратов III класса, а развитие ПМК — с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени — III класса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Elsevier Science, 2018. 5174 p.
2. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., De Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). European Heart Journal. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
3. Lavallaz J.F., Mézier J., Mertz L. et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol., 2022; 66(5): 1145–1163. DOI: 10.1007/s10840-022-01421-8
4. Varró A., Tomek J., Nagy N. et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. Physiol Rev. 2021;101(3):1083–1176. DOI: 10.1152/physrev.00024.2019
5. Zhou X., Qian Y., Yuan D. et al. H₂O₂-induced microvessel barrier dysfunction: the interplay between reactive oxygen species, nitric oxide, and peroxynitrite. Physiological Reports 2019;7(16): e14206. DOI: 10.14814/phy2.14206
6. He P., Talukder H.M.A., Gao F. Oxidative Stress and Microvessel Barrier Dysfunction. Front. Physiol., 2020;11(1):1–22. DOI:10.3389/fphys.2020.00472
7. Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4200. DOI: 10.3390/ijms21124200
8. Ripplinger C.M., Glukhov A.V., Kay M.W. et al. Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022;323(6):H1137–H1166. DOI: 10.1152/ajpheart.00439.2022.

-
9. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Zueva Yu. S. et al. Possibility of using screening testing of antiarrhythmic drugs for the choice of differentiated therapy for ventricular premature beats in patients without structural changes in the heart. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020; 8 (28): 16–24. Russian (Олесин А. И., Константинова И. В., Зуева Ю. С. и др. Возможность использования скрининг тестирования противоаритмических препаратов для выбора дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020;8(28):16–24). DOI: 10.24412/2311-1623-2020-28-16-24
 10. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2019;30(11): 2603–2617. DOI: 10.1111/jce.14152
 11. Callans D. J. Josephson`s Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.

Выявление коморбидной патологии при фибрилляции предсердий

Аббасова Л. Я.

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, Баку, Азербайджан.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Аббасова Лейла Ясин гызы, докторант кафедры терапии, Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан. ORCID: 0000-0002-8257-2453

Цель — выявление частоты встречаемости коморбидных состояний, ассоциированных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В одномоментное исследование включили 134 пациента (72 мужчины и 62 женщины) с верифицированным диагнозом ФП. Пациентам проводили антропометрические обследования (рост, вес, индекс массы тела), измерение АД, электрокардиографию в покое, доплероэхокардиографию, ультразвуковое исследование и гормональный статус щитовидной железы — свободный Т3, свободный Т4, тиреотропный гормон, антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе. Анализ гормонов щитовидной железы проводился методом иммуноферментного анализа на приборе Bio Screen MS-500 (США).

Результаты. Распределение ФП по формам было следующим: пароксизмальная форма была зарегистрирована у 26 (19,4%) пациентов, персистирующая — у 7 (5,2%), длительно персистирующая — у 19 (14,2%) и постоянная — у 79 (59,0%) обследованных. У 81 пациента (60,4%) с ФП выявлялась артериальная гипертензия (АГ), у 82,8% — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 26 (19,4%) — сахарный диабет 2 типа, у 42 (31,3%) — ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 9 (6,7%) пациентов с ФП в анамнезе был зарегистрирован ишемический инсульт.

У 25 (18,8%) пациентов было выявлено одно, у 40 (29,3%) — два, у 44 (32,8%) — три, у 19 (14,5%) — четыре и у 6 (4,6%) — пять сопутствующих соматических заболеваний.

Около 80% пациентов с ФП имели высокий риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений, при этом не получали антикоагулянтной терапии.

Заключение. У большинства больных ФП выявляются другие сердечно-сосудистые заболевания, включая АГ, ИБС и ХСН. В обследованной группе сочетание двух и трех заболеваний выявлено в более чем 60% случаях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, соматические заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.06.2023

Принята: 15.09.2023



Для цитирования: Аббасова Л.Я. Выявление коморбидной патологии при фибрилляции предсердий. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):39-46. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-39-46

Identification of comorbid pathology in patients with atrial fibrillation

Abbasova L. Ya.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

AUTHOR

Leyla Y. Abbasova, doctoral student, Department of Therapy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan. ORCID: 0000-0002-8257-2453

The aim of the study is to determine the incidence of comorbid diseases associated with atrial fibrillation (AF). **Methods.** The one-phase study included 134 patients (72 men and 62 women) with a confirmed diagnosis of atrial fibrillation. Patients underwent anthropometric examination (height, weight, body mass index), blood pressure (BP) measurement, resting electrocardiography, Doppler echocardiography, ultrasonography. Thyroid hormonal status (free T3, free T4, thyroid stimulating hormone, anti-TG, and antibodies to thyroperoxidase) was also examined. Thyroid hormones were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay using Bio Screen MS-500 (USA).

Results. The distribution of atrial fibrillation by form was as follows: paroxysmal form was registered in 26 (19.4%) patients, persistent — in 7 (5.2%), long-term persistent — in 19 (14.2%), and permanent — in 79 (59.0%). Arterial hypertension (AH) was detected in 81 patients (60.4%) with AF, chronic heart failure (CHF) in 82.8%, type 2 diabetes mellitus in 26 (19.4%), and coronary heart disease (CHD) in 42 (31.3%). Ischemic stroke was registered in 9 (6.7%) patients with a history of AF. One somatic comorbidity was found in 25 (18.8%) patients, two in 40

(29.3%), three in 44 (32.8%), four in 19 (14.5%), and five in 6 (4.6%). Approximately 80% of patients with AF were at high risk for stroke and thromboembolic complications without anticoagulant therapy.

Conclusion. The majority of AF patients are diagnosed with other cardiovascular diseases, including AH, CHD and CHF. In the surveyed group, a combination of two and three diseases was detected in more than 60% of cases.

Keywords: Atrial fibrillation, comorbidity, somatic diseases.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.06.2023

Accepted: 15.09.2023

For citation: Abbasova L.Ya. Identification of comorbid pathology in patients with atrial fibrillation. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):39-46. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-39-46

Список сокращений

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛЖ — левый желудочек
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа
ФК — функциональный класс

ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид наджелудочковых аритмий, вызывающий серьезные гемодинамические нарушения и осложнения. Несмотря на некоторый прогресс в лечении ФП, этот вид аритмии остается одной из ведущих причин мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти. Кроме того, в ближайшие годы ожидается рост заболеваемости этой патологией [1].

Распространенность ФП в мире составляет 3% среди населения старше 20 лет [2, 3]. Каждый чет-

вертый представитель среднего возраста в Европе и США имеет высокий риск ФП. Следует отметить, что распространенность ФП среди пожилых людей, в том числе при наличии коморбидных заболеваний — артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, ожирения, сахарного диабета (СД), патологии щитовидной железы (ЩЖ), хронической болезни почек (ХБП), увеличивается [1–4].

ФП имеет как симптоматическое, так и бессимптомное течение. Латентная бессимптомная ФП может привести к серьезным осложнениям, таким

как инсульт и смерть [5]. Целесообразно проведение скрининга населения с помощью ЭКГ в покое для выявления бессимптомных форм ФП, особенно у пожилых людей и лиц с состояниями, связанными с ФП [5].

Профилактика, раннее выявление и адекватная коррекция ФР, ведущих к ФП и другим сопутствующим патологиям, играют важную роль в лечении ФП и ее осложнений [6, 7]. К наиболее частым коморбидным состояниям относят: ИБС, ХСН, АГ, кардиомиопатии, хроническую обструктивную болезнь легких, патологию ЩЖ, СД и др. В большинстве случаев среднее количество коморбидных заболеваний у пациентов с ФП составляет 3–4 случая [1]. Эти заболевания могут выступать как в роли первичной причины ФП, так и сопутствующей патологии, и тем самым патогенетически способствуют прогрессированию ФП и снижению качества жизни пациентов, увеличивая риск осложнений и внезапной сердечной смерти [8, 9].

Цель исследования — выявление частоты встречаемости коморбидных состояний, ассоциированных с ФП неклапанного генеза.

Материал и методы исследования

В одномоментное, когортное клиническое исследование были включены 134 пациента (72 мужчины и 62 женщины) в возрасте 18 лет и старше (средний возраст — 62,8 лет; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 60,9; 64,6), с различными формами ФП, которые наблюдались в стационарных и амбулаторных условиях в Республиканской клинической больнице им. М. Миргасимова. Наличие ФП было документировано по данным серий электрокардиографии (ЭКГ) в 12-ти отведениях, в том числе во время холтеровского мониторирования ЭКГ. Согласно классификации ФП, из 134 пациентов у 29 пациен-

тов (21,6 %) — диагностировалась пароксизмальная форма ФП, у 7 пациентов (5,2 %) — персистирующая, у 19 пациентов (14,2 %) — длительно персистирующая и у 79 пациентов (59,0 %) — постоянная форма ФП, в том числе у 16 пациентов (11,9 %) была впервые выявленная ФП.

В зависимости от ЭКГ-варианта ФП всех пациентов распределили на 3 группы: 1-я группа — 29 пациентов с пароксизмальной ФП, 2-я группа — 26 пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП и 3-я группа — 79 пациентов с постоянной ФП. Комплексные клинико-инструментальные и лабораторные исследования выявили наличие различных коморбидных заболеваний и клинических состояний (табл. 1). Выявлено, что среди обследованных пациентов АГ являлась наиболее частой патологией, ассоциированной с ФП. При этом из 81 пациента с АГ (60,4 %; 95 % ДИ — 52,14; 68,76) у 22 была верифицирована I стадия заболевания (неосложненная), у 36 пациентов — II стадия (бессимптомная) и у 23 пациента — III стадия (осложненная).

Критериями исключения были: врожденные и/или приобретенные клапанные пороки сердца; изолированная ФП; пациенты, перенесшие катетерную радиочастотную абляцию устьев легочных вен; клинический и лабораторно подтвержденный гипо- и гипертиреоз; прием препаратов, влияющих на функциональную активность ЩЖ; отказ от участия в исследовании.

Пациентам были проведены следующие обследования: клинический осмотр, антропометрические измерения (измерялся рост, вес, рассчитывали индекс массы тела), измерение артериального давления (АД), ЭКГ в покое в 12-ти стандартных отведениях, доплер-эхокардиография, ультразвуковое исследование ЩЖ и внутренних органов.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Критерии	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 26)	3-я группа (n = 79)
Мужчины/женщины, n	20 / 9	16 / 10	42 / 37
Возраст, годы	50,3 (48,4; 56,3)	56,6 (52,8; 60,3)	65,8 (56,1; 68,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n / %	2 / 6,9	3 / 11,5	11 / 13,9
Перенесенный инсульт, n / %	—	2 / 7,7	7 / 8,9
СД 2 типа, n / %	4 / 13,8	5 / 19,2	17 / 21,5
АГ, n / %	16 / 55,2	17 / 65,4	48 / 60,8
ХСН II–IV ФК, n / %	12 / 41,4	20 / 76,9	79 / 100,0
Анемия (Hb < 110 г/л), n / %	2 / 6,9	2 / 7,7	13 / 13,9
Ожирение 1–3 ст., n / %	6 / 20,7	5 / 19,2	12 / 15,2
Гипертрофия ЛЖ, n / %	11 / 37,9	13 / 50,0	40 / 50,6
ХБП, 2–3 ст.	13 / 17,3	8 / 17,0	21 / 17,2

По данным доплер-эхокардиографии вычисляли структурно-функциональные показатели сердца: размеры полостей камер сердца, толщину стенок, показатели глобальной систолической функции, индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), а при синусовом ритме, то есть при пароксизмальной и персистирующей ФП, оценивали диастолическую функцию ЛЖ.

Для оценки класса клинической тяжести ФП использовали шкалу Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA). Изучался гормональный статус ЩЖ — свободный Т3, свободный Т4, тиреотропный гормон, антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе). Анализ гормонов ЩЖ проводился методом иммуноферментного анализа на приборе Bio Screen MS-500 (США) с реактивом ООО «Хема» (Москва).

Для оценки коморбидности соматических заболеваний учитывались верифицированные заболевания, зарегистрированные в медицинских документах. АГ подтверждалась при наличии АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. в двух последовательных клинических визитах и у пациентов, получающих адекватные дозы антигипертензивных препаратов на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии 2018 г. (ESC/ESH-2018) [10]. Диагноз СД типа 2 был верифицирован в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации [11]. ХСН, ее фенотипы и функциональные классы определялись на основании клинических и инструментальных показателей (жалоб, показателей фракции выброса ЛЖ), согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [12].

Для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии для каждого пациента был выполнен расчет по шкале CHA₂DS₂VASc [1].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью стандартного программного обеспечения Microsoft Excel. В ходе статистического анализа материала определяли минимальное, максимальное и среднее значения выборки, стандартное отклонение и ошибку среднего. Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Был рассчитан t-критерий Стьюдента. С помощью онлайн-калькулятора по методу Вильсона определяли ДИ фракций для вероятности 95 %. Также был определен ДИ средних значений для 95 % вероятности. Расчеты проводились с помощью Confidence Limits for Mean Calculator.

При небольших выборках достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Достоверность различий между пропорциями рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точного критерия Фишера. Расчеты по этим методикам проводились онлайн с помощью калькулятора MEDCALC. Различия считаются статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 134 пациентов с ФП, согласно шкале EHRA, у 28 пациентов выявлен I класс, у 32 пациентов — IIa класс, у 56 — IIb класс и у 18 пациентов — III класс. При оценке структуры коморбидных заболеваний, ассоциированных с ФП, показано, что в 19,4 % случаев (95 % ДИ 73,88; 87,32) имеет место СД 2 типа, у 23 пациентов — 17,2 % (95 % ДИ 10,76; 23,57) — абдоминальное ожирение различной степени выраженности. У 42 пациентов — 31,3 % (95 % ДИ 23,46; 39,23) диагностировались различные клинические формы ИБС, в том числе 16 пациентов (11,9 %) в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда. Кроме того, у 111 пациентов — 82,8 % (95 % ДИ 73,88; 87,32) была выявлена ХСН, в том числе у 29 пациентов — 21,6 % (95 % ДИ 18,45; 35,25) II ФК, у 59 пациентов — 44 % (95 % ДИ 45,20; 64,06) III ФК и у 23 пациента — 17,2 % (95 % ДИ 11,16; 25,88) IV ФК.

При оценке предикторной роли различных ассоциированных с ФП клинических состояний выявлены некоторые особенности. Так, в зависимости от ЭКГ-варианта ФП выявлено различие выраженности (стадии) ХСН. У пациентов с постоянной формой ФП (3-я группа) преобладали случаи застойной ХСН, а у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП (1-я и 2-я группы) — начальные стадии ХСН: 83,5 % против 50 % ($\chi^2=13,28$; $p=0,0003$). Однако среди пациентов с неосложненной стадией АГ пароксизмальная и/или персистирующая ФП была достоверно чаще, чем постоянная форма ФП: 76,4 % против 49,4 % ($\chi^2=13,28$; $p=0,0017$). Из этого следует, что наличие АГ без ассоциированных клинических состояний является ФР возникновения пароксизмальной и/или персистирующей ФП, наоборот, ХСН особенно III–IV стадий, как правило, коррелируется с постоянной формой ФП.

Также выявлено, что частота ХБП между группами достоверно не различается, хотя в 3-й группе она встречалась чаще, чем в других группах. Однако при сравнительной оценке расчетной величины скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формуле CKD-EPI, выявлено достоверное различие между 1-2-й и 3-й группой. Как

Таблица 2

Частота встречаемости сочетаний коморбидной патологии у пациентов с ФП (n / %)

Характеристики	Количество коморбидных состояний			
	1-2 (n = 65)	3 (n = 44)	4 (n = 19)	5 (n = 6)
Возраст, годы	51,3 (46,2; 50,7)	55,9 (53,8; 60,5)	63,1 (54,0; 67,8)	65,8 (58,7; 68,4)
АГ 1-3 степени, (n = 81)	47 (72,3)	25 (56,8)	7 (36,8)	2 (33,3)
ИБС, (n = 41)	8 (12,3)	16 (36,4)	12 (63,2)	6 (100,0)
СД 2 типа, (n = 26)	10 (15,4)	8 (18,2)	6 (31,5)	2 (33,3)
Ожирение 1-3 степени, (n = 23)	12 (18,5)	7 (15,9)	3 (15,8)	1 (16,7)
ХСН II-IV стадии, (n = 111)	52 (80,0)	35 (79,6)	18 (94,7)	6 (100,0)
Пароксизмальная ФП, (n = 29)	15 (23,1)	10 (22,7)	3 (15,8)	1 (16,7)
Персистирующая ФП, (n = 26)	9 (13,9)	9 (20,5)	5 (26,3)	3 (50,0)
Постоянная ФП, (n = 79)	30 (46,2)	27 (61,4)	16 (84,2)	6 (100,0)

известно, по мере увеличения возраста популяции выявляемость сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ФП неуклонно растет. Поэтому в группе пациентов с пароксизмальной ФП средний возраст был достоверно ниже, чем у пациентов с постоянной ФП: 50,3 (48,4; 56,3) и 65,8 (56,1; 68,2) лет соответственно ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что при сравнении функционального состояния пациентов с ФП, то есть с учетом класса тяжести ФП по EHRA получены аналогичные тенденции как в зависимости от ЭКГ-варианта ФП. Анализ полученных данных выявил наличие у всех пациентов с ФП той или иной коморбидной патологии (табл. 2). Так, у 25 (18,8%) пациентов было зарегистрировано одно, у 40 (29,3%) — два, 44 (32,8%) — три, у 19 (14,5%) — четыре и у 6 пациентов (4,6%) — пять сопутствующих заболеваний. Кроме того, показано, что возраст пациентов с 4-5 коморбидными заболеваниями был достоверно выше, чем возраст пациентов с 1-2 коморбидными заболеваниями ($p < 0,05$).

В группе пациентов с 1-2 коморбидными состояниями АГ выявлялась достоверно чаще, чем у пациентов с четырьмя ($\chi^2=8,05$; $p=0,005$) и пятью коморбидными состояниями ($\chi^2=3,90$; $p=0,048$). Это свидетельствует о том, что АГ является наиболее частой коморбидной патологией, особенно у относительно молодых пациентов с пароксизмальной ФП, и выступает в качестве предиктора возник-

новения аритмии. При этом основным маркером электрической уязвимости предсердий («аритмогенной готовности») считается гипертензивное ремоделирование сердца, проявляющееся диастолической дисфункцией ЛЖ и увеличением объема левого предсердия, дисперсией зубца Р и сокращением периода рефрактерности [9].

В группе пациентов с 5 коморбидными заболеваниями ХСН, особенно III-IV ФК имела место у всех 6 пациентов (100,0%), для которых также характерно преобладанием постоянной формы ФП. Наоборот, при наличии 1-2 коморбидных заболеваний частота ХСН была достоверно ниже. Это, возможно, объясняется тем, что у пациентов с постоянной ФП, развитие ХСН с признаками задержки жидкости в организме, скорее, является проявлением тахисистолической дилатационной кардиомиопатии, вызванной ФП.

Перед назначением антикоагулянтной терапии и с целью определения риска инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП были произведены расчеты по шкале CHA2DS2VASc, по результатам которого пациенты были распределены на 3 группы: пациенты низкого риска — 14,5%, пациенты среднего риска — 11,6% и пациенты высокого риска — 73,9% (табл. 3).

Следует отметить, что у 9 пациентов (6,7%) в анамнезе был ишемический инсульт. Антикоагулянтную терапию получали 32 (23,9%) паци-

Таблица 3

Риск инсульта и тромбоэмболии, перенесенный инсульт в анамнезе и антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП

CHA2DS2VASc			Перенесенный инсульт	Антикоагулянтная терапия	
Низкий риск	Средний риск	Высокий риск		Получали	Не получали
19 (14,5%)	15 (11,6%)	100 (73,9%)	9 (6,7%)	32 (23,9%)	102 (76,1%)

ента и не получали 102 (76,1 %) пациента. В целом, из числа обследованных пациентов, 22,4 % лечились варфарином и всего 1,5 % — ривароксабаном.

Обсуждение

Одномоментное исследование посвящено изучению коморбидности соматических заболеваний у пациентов с различными формами ФП. Актуальность этой проблемы обусловлена высоким риском развития гемодинамических нарушений и тромбоэмболических осложнений при ФП [13, 14]. Наиболее тяжелым из них является ишемический мозговой инсульт. Так, у 20–30 % пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе регистрируют ФП в остром периоде заболевания или после стационарного лечения [15–16]. Наряду с этим, у пациентов с ФП часто встречаются сосудистая деменция и ухудшение качества жизни из-за когнитивных нарушений [17–18]. Мозговой инсульт при ФП, по сравнению с другими причинами, чаще приводит к потере трудоспособности и летальным исходам. Для снижения риска развития мозгового инсульта/тромбоэмболии предусмотрено назначение антикоагулянтной терапии. Для подбора терапии широко применяется шкала CHA₂DS₂VASc. Если показатель CHA₂DS₂VASc ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 у женщин, то возрастает вероятность тромбоэмболических осложнений, что является показанием для применения пероральных антикоагулянтов.

В проведенном нами исследовании практически всем пациентам была показана терапия пероральными антикоагулянтами, но они в реальной клинической практике в большинстве случаев не назначались, или при их назначении приверженность пациентов к лечению была низкой. В частности, 30 пациентам был назначен варфарин в качестве антикоагулянтной терапии, но международное нормализованное отношение, рекомендованное для обеспечения его эффективности и безопасности, не всегда определялось. Новые оральные антикоагулянты, которые безопаснее варфарина и не требуют регулярных лабораторных исследований, назначались только в 1,5 % случаев.

У пациентов с АГ наличие ФП достоверно увеличивает риск мозгового инсульта, а также повышает риск развития ХСН. В то же время высокое АД может увеличить вероятность инсульта и геморрагических осложнений и привести к рецидиву аритмии [19].

Известно, что ХСН является одним из часто встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП. Развитие ФП у пациентов с ХСН

связано с наличием общих патофизиологических механизмов (структурное ремоделирование, активация нейрогормональных механизмов) и факторов риска [20, 21]. Наиболее серьезным из гемодинамических нарушений является кардиомиопатия, вызванная тахикардией, характеризующейся неблагоприятным прогнозом. С другой стороны, доказано, что у пациентов с коморбидностью ФП и ХСН, независимо от фракции выброса ЛЖ, ухудшается прогноз и увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности [22].

Наличие общих ФР СД 2 типа и ФП также увеличивает частоту их коморбидности. В последние годы СД 2 типа признан потенциальным фактором риска для развития ФП, что подтверждают многочисленные исследования. Так, выявлено, что пациенты с диабетом имеют на 39 % больший риск развития ФП по сравнению с лицами без СД [23]. Важное значение имеет также контроль гликемического статуса, неадекватный контроль которого увеличивает риск развития ФП [24, 25].

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что каждый третий пациент имеет сочетание двух или трех соматических заболеваний. Наиболее часто выявлены сочетания ФП с АГ и ХСН. В то время каждый шестой пациент с ФП имеет сочетание АГ, ИБС и ХСН. Следовательно, можно предположить, что ФП выявляется во всех этапах сердечно-сосудистого континуума, что увеличивает риск развития осложнений.

Заключение

У большинства пациентов с ФП выявляются коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, включая АГ, ИБС и ХСН. В обследованной группе сочетание двух и трех заболеваний выявлено в более чем 60 % случаях. Около 80 % пациентов с ФП имели высокий риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений, при этом не получали антикоагулянтной терапии.

Своевременное выявление коморбидных заболеваний и проведение комплексной терапии, включая антикоагулянтную терапию, могут снизить риск возникновения ФП или ее прогрессирование, или развития осложнений, что будет способствовать улучшению качества жизни и прогноза у пациентов с ФП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L. et al. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103–3108. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002329
- Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–220. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. heart journal*. 2016;50:e1–e88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H. et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222–2231. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028
- Abed H.S., Nelson A.J., Richardson J.D. et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2015 May;169(5):655–662.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.008
- Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Lukinov V.L. Atrial fibrillation progression in middle aged patients with comorbidities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2021;9(30): 43–52. Russian (Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Прогрессирование фибрилляции предсердий у коморбидных больных среднего возраста. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(30): 43–52). DOI: 10.24412/2311-1623-2021-30-43-52
- Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020, American Diabetes Association, *Diabetes Care*. 2020; 43 (Suppl. 1): S14–S31. DOI: 10.2337/dc20-S002
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021; 42 (36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Ellervik Ch., Roselli C., Christophersen I.E. et al. Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):144–152. DOI:10.1001/jamacardio.2018.4635
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Stambolliu E. et al. Prognostic value of office blood pressure measurement in patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy: systematic review and meta-analysis. *J. Hyperten.*, 2020;38:13–20. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002244
- Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
- Grond M., Jauss M., Hamann G. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884
- Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–2243. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
- Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and Atrial Fibrillation: Any Change with the New Anticoagulants. *Curr Pharm Des*. 2014;20(39):6096–105. DOI: 10.2174/1381612820666140417100251
- Guha K., McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123–127. DOI: 10.2174/1573403x11309020005
- Braunschweig F., Cowie M.R., Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;13:13–17. DOI: 10.1093/europace/eur081
- Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. et al. Beta-blockers for Heart Failure With Reduced, Mid-range, and Preserved Ejection Fraction. An Individual Patient-level Analysis of Double-blind Randomized Trials: *Eur Heart J*, 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564
- Gorennek B., Pelliccia A., Benjamin M.J. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA). European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the

- 46 Аббасова Л. Я.
Выявление коморбидной патологии при фибрилляции предсердий
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-40-39-46
-
- Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), *Europace*, 2017; 19: 190–225. DOI:10.1093/europace/euw242
24. Ugowe F.E., Jackson L.R., Thomas K.L. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Can We Modify Stroke Risk Through Glycemic Control? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019 May;12(5):e007351. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007351
25. Schoen T., Pradhan A.D., Albert C.M. et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol.*, 2012;60:1421–1428.

Гиполипидемическое действие ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот при ишемической болезни сердца и атеросклерозе сонных артерий

Маль Г. С.¹, Смахтина А. М.¹, Князькова О. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

² Филиал № 2 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Курской области», Курск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маль Галина Сергеевна*, д-р медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-1712-5005

Смахтина Ангелина Михайловна, аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия. ORCID: 0000-0001-8458-3925

Князькова Ольга Вячеславовна, врач по МСЭ, невролог филиала № 2 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Курской области», Курск, Россия. ORCID: 0009-0008-6611-1754

Цель — оценка эффективности гиполипидемического действия ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с постинфарктным склерозом (ПИКС) и атеросклеротическим поражением сонных артерий до 40 %.

Материал и методы. В исследовании участвовали 90 человек с ИБС, ПИКС, атеросклеротическим стенозом < 40 % и лабораторно подтвержденной дислипидемией. Пациентам основной группы в дополнение к базисной терапии назначались ω_3 -ПНЖК. Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» с декабря 2022 года по май 2023 года. С интервалом в 4 недели проводились: лабораторная и инструментальная диагностика, включавшая ЭКГ-исследование, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением липидного профиля пациента. До и после начала терапии пациенты анкетировались по опроснику SF-36. Данные статистически обрабатывались путем расчета критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для независимых и зависимых переменных.

Результаты. К концу 24-й недели исследования зарегистрирован целевой гиполипидемический эффект: у 26,6 % исследуемых с IV типом гиперлипидемии (ГЛП) и 35,3 % — со IIB типом ГЛП, оптимальные показатели холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (>1,0 ммоль/л) были достигнуты у 17,5 % больных с IV типом ГЛП и у 21,3 % — со IIB типом ГЛП. На основе анкетирования респондентов по опроснику SF-36 были установлены благоприятные изменения в состоянии физического здоровья у 57,2 % исследуемых при лечении ω_3 -ПНЖК.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что ω_3 -ПНЖК оказывают гиполипидемический эффект у пациентов с ИБС: ПИКС, дислипидемией и атеросклерозом сонных артерий и улучшают качество жизни больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных артерий, ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты, постинфарктный кардиосклероз, гиперлипидемия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.08.2023

Принята: 02.11.2023



Для цитирования: Маль Г.С., Смахтина А.М., Князькова О.В. Гиполипидемическое действие ω_3 -поли-

ненасыщенных жирных кислот при ишемической болезни сердца и атеросклерозе сонных артерий. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):47-53. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-47-53

Hypolipidemic effect of ω_3 -polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease and carotid atherosclerosis

Mal G.S.¹, Smakhtina A.M.¹, Knyazkova O.V.²

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

² Kursk Region Main Bureau of Medical and Social Expertise (branch № 2), Kursk, Russia.

AUTHORS

Galina S. Mal, MD, PhD, Professor, head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Angelina M. Smakhtina, postgraduate student of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0001-8458-3925

Olga V. Knyazkova, doctor of the medical and social expertise, neurologist, Kursk Region Main Bureau of Medical and Social Expertise (branch № 2), Kursk, Russia. ORCID: 0009-0008-6611-1754

The aim of the study was to evaluate the efficacy of hypolipidemic action of ω_3 -polyunsaturated fatty acids in patients suffering from coronary heart disease (CHD) with postinfarction cardiosclerosis (PICS) and atherosclerotic lesions of carotid arteries up to 40 %.

Methods. The study included 90 participants with CHD, PICS, atherosclerotic stenosis <40 %, and laboratory-confirmed dyslipidemia. Patients of the main group were prescribed ω_3 -polyunsaturated fatty acids (ω_3 -PUFA) in addition to the baseline therapy. The study was conducted at the Kursk City Clinical Emergency Hospital from December 2022 to May 2023. Laboratory and instrumental diagnostics were performed at 4-week intervals, including ECG, duplex scanning of the brachiocephalic arteries, complete blood count, urinalysis, biochemical blood analysis with the determination of the patient's lipid profile. Before and after the start of therapy, patients were surveyed using the SF-36 questionnaire. Data were statistically processed by calculating Student's criterion with Bonferroni correction for independent and dependent variables.

Results. At the end of the 24th week of the study, the target hypolipidemic effect was registered in 26.6 % of patients with type IV hyperlipidemia (HL) and 35.3 % — with type IIB HL, optimal values of high-density lipoprotein cho-

lesterol (HDL-C) (>1.0 mmol/l) were achieved in 17.5 % of patients with type IV HL and in 21.3 % — with type IIB HL. According to the SF-36 questionnaire, 57.2 % of those studied showed positive changes in physical health after being treated with ω_3 -PUFA.

Conclusion. As a result of the study, it was found that ω_3 -PUFAs have a hypolipidemic effect in patients with CHD (PICS, dyslipidemia and carotid atherosclerosis) and improve the quality of life of the patients.

Keywords: coronary heart disease, carotid atherosclerosis, ω_3 polyunsaturated fatty acids, postinfarction cardiosclerosis, hyperlipidemia.

Conflict of interests: none declared.

Received: 10.08.2023

Accepted: 02.11.2023

For citation: Mal G.S., Smakhtina A.M., Knyazkova O.V. Hypolipidemic effect of ω_3 -polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease and carotid atherosclerosis. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):47-53. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-47-53

Список сокращений

АД — артериальное давление
АИ — атерогенный индекс
ГЛП — гиперлипидемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ω_3 -ПНЖК — омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

ОХ — общий холестерин
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды

УЗДС БЦА — ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ФК — функциональный класс

ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности и инвалидизации взрослого населения всех стран [1, 2]. В Российской Федерации патология сосудов головного мозга занимает второе место в структуре смертности от болезни системы кровообращения [3]. Поиск новых подходов к терапии кардиологических больных является ключевым аспектом в снижении сердечно-сосудистой смертности и улучшении качества жизни.

Нарушения липидного обмена рассматриваются в качестве основного звена развития и прогрессирования атеросклероза артерий, увеличивающего риск сердечно-сосудистых событий [4, 5]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, наблюдается высокая распространенность атерогенных дислипидемий [2]. Стеноз сонных артерий является следствием поражения артерий атеросклеротической бляшкой. Выраженность стеноза сонных артерий > 50 % ассоциирована с вероятностью развития ишемического инсульта до 36 %. При стенозе < 50 % показано дополнительное обследование для определения морфологической картины атеросклеротической бляшки, так как нестабильная атерома является ведущей причиной развития эмболического инсульта [6].

Гиполипидемическая терапия направлена на профилактику сердечно-сосудистых осложнений и дальнейшего прогрессирования атеросклероза. Препараты, обладающие плеiotропным действием, представляют определенный интерес, так как достоверно увеличивают продолжительность жизни пациентов. Препараты из группы ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот (ω_3 -ПНЖК) обладают не только гиполипидемическим действием, но и снижают агрегацию тромбоцитов, оказывают противовоспалительное действие [5], потенцируют антиоксидантное действие липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [7], что может быть использовано для коррекции дислипидемии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий и предупреждения развития органических поражений головного мозга.

Цель исследования — оценка эффективности гиполипидемического действия Омакора у пациентов, страдающих ИБС с постинфарктным склерозом (ПИКС) и атеросклеротическим стенозом < 40 %.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 90 мужчин в возрасте от 51 до 59 лет ($M = 54,5$ лет) с диагнозом ИБС: ПИКС с гиперлипидемией (ГЛП) IIB типа (комбинированная ГЛП) и IV типа (наследственная триглицеридемия) по Fredrickson и инструментально подтвержденным атеросклеротическим стенозом сонных артерий до 40 %. До начала и каждые 4 недели исследования проводилось общее, лабораторное и инструментальное обследование пациентов, включающие: сбор анамнеза, антропометрию, измерение артериального давления (АД), общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением липидных фракций (общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности, триглицериды (ТГ), атерогенный индекс (АИ) и уровень глюкозы, холтеровское мониторирование, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА), консультацию невролога. Качество жизни больных до начала фармакологического вмешательства и после четырехмесячной терапии оценивалось при помощи опросника SF-36.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст пациентов от 51 до 59 лет, установленный диагноз ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК), ПИКС, инструментально подтвержденный атеросклеротический стеноз сонных артерий до 40 %, верифицированная дислипидемия ($ТГ > 1,77$ ммоль/л, $ОХ > 5,0$ ммоль/л, $ХС ЛПНП > 3,0$ ммоль/л), отсутствие противопоказаний к назначению препарата ω_3 -ПНЖК. Было получено информированное добровольное согласие всех пациентов на участие в исследовании. Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» с декабря 2022 года по май 2023 года.

Кардиологические больные исключались из исследования на основании следующих критериев: противопоказания к применению препарата ω_3 -ПНЖК, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения IV ФК, пороки сердца, атриовентрикулярная блокада II–III степени, стеноз сонной артерии > 40 %, недостаточность кровообращения выше IIA стадии, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет (СД), заболевания щитовидной железы, симптомати-

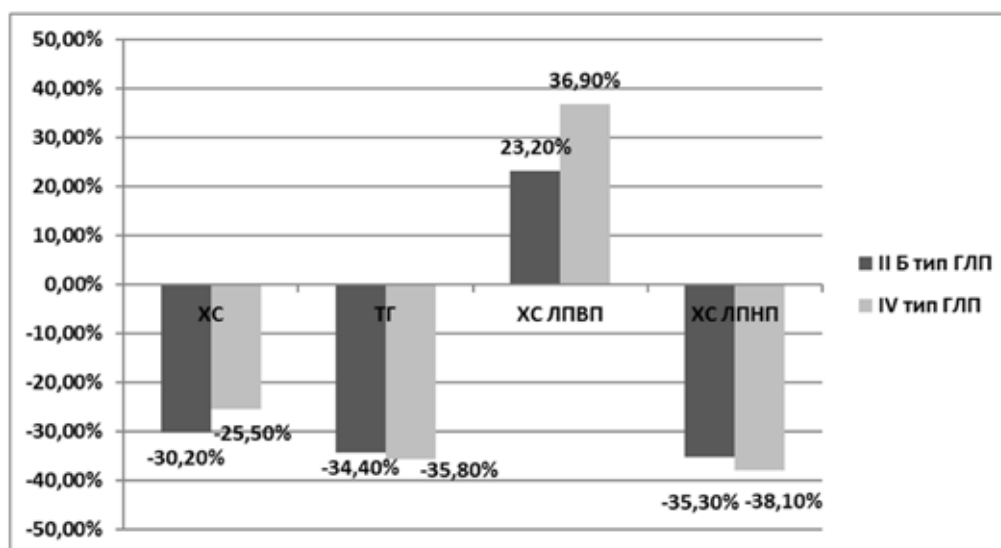


Рис. 1. Степень снижения липидных фракций контрольной группы к концу 24-й недели исследования

ческая АГ, побочные эффекты от лечения, отказ от наблюдения.

Всем участникам исследования была назначена базисная терапия (β-адреноблокаторы, статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) с индивидуальным подбором дозировок лекарств в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ИБС [8]. Больным контрольной группы (20 человек) назначалась только базисная терапия. Основной группе (70 человек) в дополнение к основной фармакотерапии был назначен Омакор (PATHEON SOFTGELS, B.V., Нидерланды) в дозировке 1 г в сутки вместо статинов. Для оценки эффекта на уровень ТГ дозировка была увеличена, с целью соответствия инструкции по применению препарата (4 г в сутки). Гиполипидемическая терапия проводилась в течение 24-х недель.

Данные статистически обрабатывались с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc.). Вычислялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для зависимых и независимых переменных. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходные показатели липидного обмена были сопоставимы во всех рандомизированных группах с учетом фенотипа дислипидемии: среднее значение ОХ — $7,53 \pm 0,59$ ммоль/л (тип IIB) и $4,98 \pm 0,31$ ммоль/л (тип IV), ТГ у пациентов с ГЛП IIB типа — $3,36 \pm 0,9$ ммоль/л, с IV типом — $4,2 \pm 0,98$ ммоль/л. На 8-й неделе исследования у пациентов со IIB типом ГЛП, вошедших в контрольную группу, было установлено снижение ОХ на 23,5 % и ХС ЛПНП на 22,4 %, был отмечен

рост ХС ЛПВП на 18,6 % ($p < 0,05$). Среди пациентов с IV типом дислипидемии, принимавших только базисную терапию, было выявлено достоверное уменьшение ОХ на 22,7 %, ХС ЛПНП на 30,3 %, ТГ на 31,7 % ($p < 0,05$), увеличение ХС ЛПВП на 18,6 % ($p < 0,01$), что способствовало достоверно снизить АИ на 32,1 %. Фармакологическое вмешательство было продолжено. К 16-й неделе были достигнуты оптимальные показатели липидного профиля у 13,4 % пациентов с IV типом дислипидемии, у 39,4 % пациентов с комбинированной ГЛП. За оптимальные значения липидного профиля принимали показатели, представленные в национальных рекомендациях по диагностике коррекции нарушения липидного обмена: ОХ $< 5,0$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,0$ ммоль/л [9]. В дальнейшем показатели липидного профиля значительно не изменялись. Общая степень выраженности липидснижающего эффекта базисной терапии представлена на рисунке 1.

У пациентов с ИБС, ПИКС, атеросклеротическим стенозом сонных артерий $< 40\%$ и IIB типом ГЛП, прошедших 8-ми недельный курс лечения ω_3 -ПНЖК в крови, наблюдались следующие изменения показателей липидного обмена: уровень ОХ снизился на 18,2%; также уменьшился уровень ХС ЛПНП — на 19,2% и ТГ — на 35,5%. При этом содержание ХС ЛПВП увеличилось на 20,8% ($p < 0,01$), АИ снизился на 36,5% ($p < 0,05$). У больных с IV типом ГЛП спустя 8 недель терапии препаратом ω_3 -ПНЖК выявлены изменения: достоверно снизился уровень ТГ — на 38,5%. ХС ЛПВП возрос на 17,5%. При этом АИ сократился на 24,6%.

Таким образом, при фармакотерапии ω_3 -ПНЖК целевые значения липидного профиля были до-

Таблица 1

Динамика липопротеидного спектра сыворотки крови к 24 неделе лечения Омакором (4 г/сутки) у больных ИБС со IIВ и IV типом ГЛП

Тип ГЛП	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	АИ
До начала фармакологического вмешательства					
IIВ тип	8,25±1,2	3,3±0,98	5,16±1,16	0,77±0,19	8,82±2,84
IV тип	4,98±0,52	4,0±1,25	1,97±0,5	1,03±0,29	3,9±2,4
8-я неделя исследования					
IIВ тип	6,75±1,1*	2,13±0,6*	4,17±1,08*	0,93±0,22*	5,6±2*
IV тип	4,82±0,52	2,46±0,77*	1,96±0,48	1,21±0,3*	2,94±2
16-я неделя исследования					
IIВ тип	6,0±1,0*	2,1±0,5*	4,15±1,0**	0,94±0,24**	5,5±2*
IV тип	4,8±0,53	2,42±0,75*	1,92±0,48*	1,28±0,32*	2,92±2,1*
24-я неделя исследования					
IIВ тип	5,8±0,9*	2,0±0,7*	4,1±1,0**	0,95±0,21**	5,3±2*
IV тип	4,75±0,65*	2,33±0,88**	1,91±0,46*	1,31±0,54**	2,77±2,4*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями до начала лечения.

стигнуты у 17,6% больных ИБС с верифицированным атеросклерозом сонных артерий с IV типом ГЛП и у 23,5% — со IIВ типом ГЛП ($p < 0,05$), что обусловило продолжение фармакокоррекции.

У больных со IIВ типом ГЛП спустя 16 недель лечения ω_3 -ПНЖК отмечалось сокращение уровня ТГ на 36,4%. Уровень ХС ЛПНП понизился на 19,6%. При этом содержание ХС ЛПВП увеличилось на 22,1% ($p < 0,01$). Спустя 16 недель терапии у коморбидных больных с IV типом ГЛП обнаружено достоверное понижение уровня ТГ — на 39,5%. Содержание ХС ЛПВП возросло на 24,3% (табл. 1).

В конце 24-й недели исследования у больных с IV типом ГЛП на фоне терапии ω_3 -ПНЖК уровень ХС ЛПВП возрос на 27,2% ($p < 0,01$). А у исследуемых со IIВ типом ГЛП отмечалось снижение ТГ на 39,4% ($p < 0,05$), понижение ХС ЛПНП на 20,5% ($p < 0,01$) и увеличение содержания ХС ЛПВП на 23,4% ($p < 0,01$). Были достигнуты оптимальные показатели липидного профиля у 26,6% исследуемых с IV типом ГЛП и 35,3% — со IIВ типом ГЛП (рис. 2). Таким образом, добавление ω_3 -ПНЖК к базисной терапии позволяет добиться более выраженного гипотриглицеридемического эффекта.

На основе анкетирования респондентов по опроснику SF-36 были установлены благоприятные изменения в состоянии физического здоровья у 57,2% исследуемых при добавлении к базисной терапии ω_3 -ПНЖК. Социальная активность увеличилась у 18,1% пациентов ($p < 0,05$). Большинство респондентов отмечает уменьшение воздействия болевого синдрома на качество жизни. Увеличение показателей шкалы жизнеспособности в совокупности с положительными изменениями психологического здоровья подтверждает улучшение качества жизни больных с ПИКС, ГЛП IIВ и IV типа

и атеросклеротическим стенозом сонных артерий < 40% на фоне приема ω_3 -ПНЖК.

Обсуждение

Под действием ферментов ω_3 -ПНЖК метаболизируются до простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, нитрожирных кислот, обуславливающих вазодилатирующие, дезагрегационные, противовоспалительные эффекты [5]. Также ω_3 -ПНЖК улучшают функцию эндотелия сосудов [7] за счет стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота [10].

Особое внимание нужно обратить на гиполипидемическое действие ω_3 -ПНЖК. Эпидемиологическое исследование Framingham Study доказало, что уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л достоверно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. ω_3 -ПНЖК оказывают преимущественно триглицеридснижающее действие за счет стимуляции бета-окисления свободных жирных кислот и ингибирования синтеза ТГ в печени из-за чего их концентрация снижается. Известно, что помимо липидснижающего действия, использование ω_3 -ПНЖК приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки. В рандомизированных исследованиях было выявлено, что применение ω_3 -ПНЖК снижает инфильтрацию макрофагами покрышки атеросклеротической бляшки в сонных артериях [5].

Препараты ω_3 -ПНЖК изучались в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Наиболее убедительную доказательную базу эффективности данной фармакологической группы представляют два исследования: GISSI-prevenzion, объединявшее людей, перенесших инфаркт миокарда, и GISSI-HF, в которое вошли пациенты с хронической сердечной недоста-

точностью. Данные исследований свидетельствуют об достоверном снижении сердечно-сосудистой смертности при данных нозологиях после назначения ω_3 -ПНЖК [10]. Эффективность ω_3 -ПНЖК в профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений не удалось доказать в исследовании ORIGIN, куда включались пациенты с СД 2 типа [5]. Однако в клиническом исследовании REDUCE-IT, проводившемся среди пациентов с ССЗ в анамнезе или СД 2 типа, было показано достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и смертности в группах, принимавших ω_3 -ПНЖК в дозе 4 мг в сутки [1, 11].

В исследовании Skulas-Ray A.C. et al. [12] было показано, что гипотриглицеридемический эффект комбинации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (4 г в сутки) у пациентов с высоким исходным уровнем ТГ является эффективным как в монотерапии, так и в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами [13]. Метаанализ Khan S. U. et al. [38 исследований, 149051 пациент] показал, что ω_3 -ПНЖК снижают сердечно-сосудистую смертность и улучшают прогноз пациентов [14].

Использование ω_3 -ПНЖК ассоциировано с более низким риском развития деменции [15], что

может быть вызвано ангиопротективными эффектами, которые оказывает данная фармакологическая группа на сосуды головного мозга [7].

Заключение

Таким образом, добавление ω_3 -ПНЖК к базовой терапии целесообразно для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с ИБС, ПИКС, сочетающимся с атеросклерозом сонных артерий, так как позволяет улучшить качество жизни больных и добиться дополнительного снижения уровня триглицеридов.

Плейотропное действие ω_3 -ПНЖК расширяет возможности липидснижающей терапии у коморбидных пациентов. Многочисленные исследования подтверждают безопасность и эффективность добавления к основной терапии препаратов ω_3 -ПНЖК у пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска. Использование данных препаратов может стать эффективным способом вторичной профилактики сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Eurasian association of cardiology (EAC); Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian heart journal. 2020; 2: 6–29. Russian (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (EAK) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [2020]. Евразийский кардиологический журнал. 2020; 2: 6–29). DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
2. Mal G.S., Smakhtina A.M. Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes and inducing factors. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2021; 9(32): 43–51. Russian (Маль Г.С., Смахтина А.М. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2021; 9(32): 43–51). DOI: 10.24412/2311-1623-2021-32-43-51
3. Krichman M.D., Travin N.O., Gazaryan G.G., Semitko S.P., Klimovsky S.D. Carotid stenting in the treatment of high perioperative risk patients. Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov. 2022; 17(3): 101–108. Russian (Кричман М.Д., Травин Н.О., Газарян Г.Г., Семитко С.П., Климовский С.Д. Стентирование сонных артерий в лечении пациентов высокого периперационного риска. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2022; 17(3): 101–108). DOI: 10.25881/20728255_2022_17_3_101
4. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J. et. al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2020; 41 (24): 2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
5. Susekov A.V. ω_3 — Polyunsaturated Fatty Acids for the Treatment of Patients with Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders. Medical business. 2020; 2: 32–45. Russian (Сусеков А.В. Место ω_3 — полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Лечебное дело. 2020; 2: 32–45). DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12209
6. Chernyavsky M.A., Irtyuga O.B., Yanishevsky S.N. et. al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27 (11): 76–86. Russian (Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (11): 76–86). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284

7. Sergi D., Zauli E., Tisato V. et. al. Lipids at the nexus between cerebrovascular disease and vascular dementia: the impact of HDL-cholesterol and ceramides. *International Journal of Molecular sciences*. 2023; 24 (5): 4403–4422. DOI: 10.3390/ijms24054403
8. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 201–250. Russian (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 201–250). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
9. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (5): 250–297. Russian (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 250–297). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
10. Elagizi A., Lavie C.J., O’Keefe E. et. al. An update on omega-3 Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutrients*. 2021; 13 (1): 204–215. DOI: 10.3390/nu13010204
11. Deepak L.B., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
12. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S. et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140 (12): 673–691. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000709
13. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. et al. Omega-3 Polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023; 87:124–137. Russian (Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023; 87: 124–137). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137
14. Khan S.U., Lone A.N., Khan M.S. et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 100997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997
15. Ma H., Zhou T., Li X., Heianza Y. et al. Use of fish oil supplements is differently related to incidence of all-cause and vascular dementia among people with the distinct APOE ε4 dosage. *Clinical Nutrition*. 2022; 41 (3): 731–736. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.01.019

Психотропные препараты в клинической кардиологии

Трофимов Д. Н.¹, Хидирова Л. Д.^{1,2}, Мадонов П. Г.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

³ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трофимов Даниил Николаевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0009-3361-4969

Хидирова Людмила Даудовна, д-р мед наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; кардиолог ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Мадонов Павел Геннадьевич, д-р мед наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; руководитель отдела экспериментальной фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1093-8938

В обзорной статье было отмечено, что антидепрессанты нового поколения — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и производные мелатонина лишены побочных эффектов, характерных для трициклических антидепрессантов и могут применяться для лечения больных с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с депрессией. Описаны причины и частота возникновения удлинения интервала QT, ассоциированного с приемом антидепрессантов. Продemonстрированы многочисленные соматотропные и поведенческие эффекты трициклических антидепрес-

сантов, связанные с их влиянием на несколько групп рецепторов: $\alpha 1$ -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые H1-рецепторы. Был проведен поиск по применению психотропных препаратов в кардиологической практике в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, eLIBRARY и Google Scholar, предпочтение отдавалось систематическим обзорам, рандомизированным клиническим исследованиям, которые были дополнены отдельными когортными исследованиями и описанием некоторых экспериментов. Приведены данные сравнительной оценки

современных антидепрессантов в зависимости от фармакологических эффектов и развития нежелательных явлений. Представленные препараты, в отличие от традиционных антидепрессантов, приемлемы для лечения коморбидных депрессивных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказанную эффективность среди антидепрессантов имеют эсциталопрам, пароксетин, которые обладают выраженным кардиотропным действием и агомелатин, который доказал свою эффективность при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда.

Ключевые слова: антидепрессанты, СИОЗС, нейрорепарации, аритмии, артериальная гипертензия, удлинения интервала QT, агомелатин, эсциталопрам, пароксетин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 11.09.2023

Принята: 15.11.2023



Для цитирования: Трофимов Д.Н., Хидирова Л.Д., Мадонов П.Г. Психотропные препараты в клинической кардиологии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):54-61. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-54-61

Psychotropic drugs in clinical cardiology

Trofimov D.N.¹, Khidirova L.D.^{1,2}, Madonov P.G.^{1,3}

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia.

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

AUTHORS

Daniil N. Trofimov, medical student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0009-3361-4969

Lyudmila D. Khidirova, MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; cardiologist, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Pavel G. Madonov, MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Head of Experimental Pharmacology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1093-8938

This review article notes that the new generation of antidepressants — selective serotonin reuptake inhibitors and melatonin derivatives — do not have the side effects characteristic of tricyclic antidepressants and can be used in the treatment of patients with cardiovascular pathology in combination with depression. The causes and incidence of QT interval prolongation associated with the use of antidepressants are described. Numerous somatotrophic and behavioral effects of tricyclic antidepressants have been demonstrated due to their effects on several receptor groups: α 1-adrenoceptors, serotonin, muscarinic, and histamine H1 receptors. We searched PubMed, Embase, Web of Science, eLIBRARY and Google Scholar databases for the use of psychotropic drugs in cardiology practice, giving priority to systematic reviews, randomized clinical trials, supplemented by cohort studies and descriptions of some experiments. The data of comparative evaluation of modern antidepressants depending on pharmacological effects and development of adverse events are presented. The presented drugs,

unlike traditional antidepressants, are acceptable for treatment of comorbid depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. Proven efficacy among antidepressants are escitalopram, paroxetine, which have a strong cardiotropic effect, and agomelatine, which has proven efficacy in myocardial ischaemia-reperfusion injury.

Keywords: antidepressants, SSRIs, neuroleptics, arrhythmias, arterial hypertension, QT interval prolongation, agomelatine, escitalopram, paroxetine.

Conflict of interests: none declared.

Received: 11.09.2023

Accepted: 15.11.2023

For citation: Trofimov D.N., Khidirova L.D., Madonov P.G. Psychotropic drugs in clinical cardiology. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):54-61. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-54-61

Список сокращений

А1 — адренорецептор — α -1 адренергический рецептор
ГБ — гипертоническая болезнь
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ОКС — острый коронарный синдром
НИОЗС — неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

САД — систолическое артериальное давление
ТЦА — трициклические антидепрессанты
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
5-HT — мембранные рецепторы
H1 — гистаминовый рецептор
GRK2 — G белок-связанная рецепторная киназа 2
NA — никотиновый ацетилхолиновый рецептор
5-HT1A-рецептор — подтип серотониновых рецепторов подсемейства
hERG — кардиальный калиевый канал

Введение

В клинической практике врача-кардиолога нередко приходится сталкиваться с депрессивными расстройствами как с сопутствующими патологиями основного кардиологического заболевания, коррекция которых требует применения специальных лекарственных средств (антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропных препаратов). Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания взаимосвязаны. В последние годы появились доказательства того, что депрессия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. Результаты исследований последних лет говорят о том, что у пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), отмечается депрессия в 10–65 % случаев, из которых у 22 % больных имеет место депрессивный эпизод среднетяжелого и тяжелого течения [4]. В целом, большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ОКС связано с более высокими показателями сердечных осложнений в будущем. В ходе проведения различных исследований выявлено, что у таких пациентов риск возникновения нового сердечно-сосудистого события или смерти в 1,36 раза больше, чем у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) без депрессии [5].

Согласно принятой на сегодняшний день концепции, депрессии легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных может лечить врач-кардиолог или врач общей практики [6]. Это стало возможным благодаря появлению в последние годы целого ряда новых высокоэффективных антидепрессантов, не обладающих в отличие от классических трициклических антидепрессантов (амитриптилина и др.) выраженной поведенческой токсичностью и негативным побочным действием на сердечно-сосудистую систему.

Нейролептики

Применение нейролептиков в кардиологии до конца не изучено, но в отдельных исследованиях представлено кардиотропным эффектом. Метаанализ клинических исследований между 20 антипсихотиками показал, что лurasидон и частичные агонисты дофамина (брексипипразол и аripипразол) с меньшей вероятностью вызывают удлинение интервала QT, в то время как сертиндол, амисульприд и zipразидон чаще ассоциировались с данной побочной реакцией [7]. Также была обнаружена положительная корреляция между риском сообщения об удлинении интервала QT и родством к каналу hERG. Согласно новым клиническим рекомендациям от 2021 года, нейролептики, в частности группа атипичных антипсихотиков, широко применяется для лечения депрессивных расстройств и шизофрении в качестве длительной противорецидивной терапии. В недавней публикации Остроумовой О.Д. представлен систематизированный ряд психотропных препаратов по влиянию на интервал QT (табл. 1) [8].

Было доказано улучшение функционирования вегетативной системы в ответ на фармакотерапию антипсихотиками у больных шизофренией, психозами и дополнительным сердечно-сосудистым риском [9]. Отмечено, что при приеме антипсихотиков усиливалась кардиореспираторная связь, и возросло влияние частоты сердечных сокращений на дыхательный ритм с увеличением с 1-го по 3-й день исследования.

Антидепрессанты

Данный тип препаратов распространён гораздо шире в клинической практике и имеет большее влияние на сердечно-сосудистую систему среди других противодепрессивных и нейропротективных препаратов. Большая часть исследовательских работ упоминает о значительном преимуществе антидепрессантов из

Таблица 1

Причины и частота возникновения удлинения интервала QT

Механизмы действия		Частота возникновения удлинения интервала QT (абсолютное количество сообщений)
Антипсихотики		
Прямое и не прямое антагонистическое действие на IКг, угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4)	Галоперидол	16
	Зипразидон	11
	Кветиапин	30
	Клозапин	12
	Оланзапин	22
	Рisperидон	17
	Сертиндол	1
	Сульпирид	13
	Тиоридазин	2
Хлорпромазин	3	
Антидепрессанты		
Прямое антагонистическое действие на IКг, угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4)	Амитриптилин	8
	Доксепин	2
	Дезипрамин	—
	Имипрамин	3
	Клопмирамин	5
	Флуоксетин	16
	Сертралин	18
	Пароксетин	5

группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) перед трициклическими антидепрессантами. Ниже представлена собирательная таблица фармакодинамики и фармакокинетики современных антидепрессантов с представлением побочных эффектов (табл. 2) [10–13].

Многочисленные соматотропные и поведенческие эффекты трициклических антидепрессантов связаны с их неселективностью — влиянием на несколько групп рецепторов ЦНС (α 1-адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые Н1-рецепторы) [табл. 3] [14–20].

У трициклических антидепрессантов выражен эффект удлинения интервала PQ, QT, предсердно-желудочкового комплекса QRS, особенно у пациентов с исходной аритмией. Также одним из побочных эффектов, который ограничивает применение трициклических антидепрессантов в кардиологической практике, является рефлекторная тахикардия. Многочисленные соматотропные и поведенческие эффекты трициклических антидепрессантов связаны с их неселективностью — влиянием на несколько групп рецепторов ЦНС (α 1-адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые Н1-рецепторы). СИОЗС обладают селективностью и лишены побочных эффектов, которые свойственны трициклическим антидепрессантам [табл. 4] [21].

В одном из ретроспективных исследований по применению современных антидепрессантов в кардиологической практике установлено применение антидепрессантов из группы СИОЗС в течение более 3-х дней во время лечения основного сердечно-сосудистого заболевания [22]. Доказано безопасное применение антидепрессантов по влиянию на проводящую систему миокарда, которая оценивалась по динамике интервала QT на ЭКГ, систолическому и диастолическому артериальному давлению (САД и ДАД), частоте сердечных сокращений и геморрагическим осложнениям. Анализировались данные, полученные за периоды 3, 6 и 8 дней. Результатом стало подтверждение высокой кардиобезопасности антидепрессантов нового поколения, не было выявлено клинически значимых изменений интервала QT на ЭКГ при регулярном приеме антидепрессантов. Анализ динамики АД и частоты сердечных сокращений у пациентов не выявил также существенных различий этих показателей до, а также спустя 3, 6–8 дней после введения препарата. Случаев геморрагических осложнений не наблюдалось.

Hildebrandt V., Dumenil K. и соавт. проводили исследование на тему изменения АД после введения антидепрессанта нового поколения в одном из психиатрических учреждений [23]. Это наблюдательное одноцентровое аналитическое исследование ретроспективной когорты с дополнительным сбором данных о пребывании пациентов в период с 2013 по 2015 годы. Пациенты делились на две группы — лечение антидепрессантами, (которые они принимали во время пребывания в больнице) и контроль (без приема антидепрессанта). Измерения АД проводились в течение 30-дневного периода. Из 1241 пациента 124 были в группе лечения и 1117 в контрольной группе. Средний возраст составил $56, 80 \pm 0,54$ лет (от 37 до 79 лет). Повышение САД было связано с исходным вариабельными значениями САД и индексом массы. Оценка ДАД выявила связь с исходно повышенными значениями ДАД, ИМТ и наличием bipolarного расстройства в анамнезе. Значительной разницы в изменении АД с течением времени между группой, получавшей лечение, и контрольной группой в течение 30 дней не было выявлено. Данный результат обнадеживает в отношении раннего развития артериальной гипертензии после введения антидепрессантов. Установлено, что среди антидепрессантов, циталопрам влияет на удлинение интервала QT больше, чем другие СИОЗС, хотя клиническое значение этого удлинения остается неясным [24]. В недавнем исследовании с оцен-

Таблица 2

Фармакодинамика, фармакокинетика и нежелательные реакции современных антидепрессантов

Механизм действия, дозы, токсичность, влияние на прибавку веса современных антидепрессантов										
Препараты	Начальные дозы, (мг/сут)	Стандартные дозы, (мг/сут)	Летальность при передозировке	Побочные эффекты						
				Бессонница и ажитация	Седация	Гипотензия	Антихолинергические эффекты	Тошнота и ЖКТ-эффекты	Нарушения сексуальной функции	Прибавка веса
СИОЗС										
Флуоксетин	20	20–40	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Нет
Пароксетин	20	20–40	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Легкие	Умеренные	Умеренные	Умеренная
Сертралин	50	50–150	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Легкая
Флувоксамин	50	100–250	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Легкая
Циталопрам	20	20–40	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Легкая
Эсциталопрам	10	10–20	Низкая	Умеренная	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Легкая
Ребокситин	4–8	8–12	Низкая	Легкая	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Легкие	Легкие	Нет или легкая
Венлафаксин	75	150	Средняя	Легкая	Нет или легкая	Легкая или средняя	Нет или легкие	Умеренные	Умеренные	Нет или легкая
Десвенлафаксин	50	100	Низкая	Легкая	Нет или легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Легкие	Легкие	Нет или легкая
Дулоксетин	30	60–120	Низкая	Легкая	Легкая	Умеренная	Нет или легкие	Легкие	Легкие	Нет или легкая
НИОЗС	100	200	Низкая	Легкая	Легкая	Нет или легкая	Нет или легкие	Нет или легкие	Нет или легкие	Нет или легкая
НИОЗС										
Дезипрамин	25–50	100–300	Высокая	Легкая	Нет или легкая	Умеренная	Легкие	Нет или легкие	Легкие	Легкая
Нортриптилин	25–50	75–200	Высокая	Легкая	Легкая	Легкая	Легкие	Нет или легкие	Легкие	Легкая
Мапротилин	75	75–200	Высокая	Легкая	Нет или легкая	Легкая	Легкие	Нет или легкие	Легкие	Умеренная

Таблица 3

Степень ингибирования антидепрессантами рецепторов и транспортеров моноаминов

Препараты	Переносчик норадреналина	Переносчик серотонина	A1-адренорецептор	H1-гистаминовый рецептор	Мускариновый рецептор	Серотониновый рецептор (5-HT-2A)
ТЦА						
Амитриптилин	++	+++	+++	+++	+++	+++
Кломипрамин	++	+++	++	+++	++	+++
Доксепин	++	+	+++	+++	+++	++
Имипрамин	++	+++	++	++	++	++
Нортриптилин	+++	+++	++	++	++	++
Опирамол	+	+	—	+++	—	+
Тримипрамин	+	+	++	+++	+++	++
Миртазапин	+	—	—	++	—	+++
СИОЗС						
Дулоксетин	++	++	—	—	—	—
Венлафаксин	++	++	—	—	—	—
Циталопрам	—	+++	—	—	—	—
Сертралин	—	+++	—	—	—	—
Пароксетин	—	+++	—	—	+	—
Другие группы антидепрессантов						
Агомелатин	—	—	—	—	—	—
Бупропион	++	—	—	—	—	—
Вортиоксетин	—	+	—	—	—	+

Примечание. — — нет ингибирования; + — слабое ингибирование; ++ — среднее ингибирование; +++ — сильное ингибирование.

Таблица 4

Значения константы ингибирования (Ki) (нмоль/л) у ТЦА и сравнение препаратов по двум критериям — ингибирование обратного захвата и антагонизма по отношению к постсинаптическим рецепторам

Препараты	Ингибирование обратного захвата			Антагонизм по отношению к постсинаптическим рецепторам		
	5-HT	NA	H1	A1	M2	5 HT-2A
Миртазапин	>10000	4600	0.14	500	670	16
Миансерин	>4000	71	0,4	34	820	7
Доксепин	68	29,5	0,24	24	83	25
Амитриптилин	20	50	1	27	18	29
Имипрамин	7	60	40	32	46	80
Кломипрамин	0,14	54	15	32	25	35
Нортиптилин	100	10	6.3	55	37	44
Дотиепин	78	70	4	400	38	260
Дезипрамин	18	0,83	110	100	100	280
Ребоксетин	58	7.2	310	>1000	>1000	>1000

кой влияния эсциталопрама, установлено менее выраженное влияние на проводящую систему миокарда (у циталопрама — QT достигал до +0,04 сек к исходному числу (QT— 0,35 сек), соответственно до 0,39 сек. А у пациентов, которые были старше 60 лет и принимали циталопрам в дозировке 20 мг — удлинение QT было до 0,42 сек. На фоне приема эсциталопрама регистрировался интервал QT в среднем до 0,35 сек, $p < 0,05$. Кроме этого в данном исследовании доказано, что среди атипичных антипсихотиков зипразидон (у 188 пациентов прием зипразидона в дозе 160 мг ежедневно приводил к увеличению QT до 0,46 сек, тогда как арипипразол, являющийся представителем той же группы оказался наиболее безопасным и практически не приводил к удлинению интервала QT — 0,35 сек, $p < 0,05$).

В экспериментальном исследовании было показано, что пароксетин положительно влияет на ремоделирование миокарда путем блокирования взаимодействия GRK2 и ADRB1 при ГБ [25]. Было установлено, что экспрессия GRK2 и ADRB1 в мононуклеарных клетках периферической крови положительно связана с уровнем АД у пациентов с ГБ и с экспрессией этих генов в сердечной мышце. Данные *in vitro* показали их прямое взаимодействие, а генетическое истощение GRK2 блокирует индуцированную адреналином активацию гипертрофических и фиброзных генов в кардиомиоцитах. *In vivo* лечение пароксетином уменьшает гипертрофию сердца, дисфункцию и фиброз, вызванные ГБ на животных моделях. Обнаружено, что данный препарат подавляет симпатическую перегрузку и повышает чувствительность адренергических рецепторов к катехоламинам. Одновременное применение пароксетина с метопрололом усиливает снижение АД и ЧСС и активирует обратное

ремоделирование миокарда в эксперименте со спонтанной гипертензией.

В одном из недавних исследований описывается кардиопротективное применение агомелатина при реперфузионном ишемическом повреждении миокарда [26, 27]. Агомелатин является агонистом рецепторов мелатонина и антагонистом серотониновых рецепторов. Для изучения влияния агомелатина на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда использовали экспериментальную модель и подвергали 30-минутной ишемии с последующей 120-минутной реперфузией; внутрибрюшинно вводили агомелатин (10, 20 или 40 мг/кг) за 1 ч до выделения сердца. Агомелатин (20 мг/кг и 40 мг/кг) достоверно улучшал функцию сердца, облегчал патологические изменения в ишемизированном миокарде, уменьшал размеры инфаркта миокарда и уменьшал выброс креатинкиназы-MB и лактатдегидрогеназы.

Заключение

Таким образом, представленные препараты, в отличие от традиционных антидепрессантов, приемлемы для лечения коморбидных депрессивных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказанную эффективность в лечении депрессивного расстройства у больных с ремоделированным миокардом имеют брекспипразол и арипипразол (препараты из группы частичных агонистов дофаминовых рецепторов) в силу значительно меньшего укорочения интервала QT, а выраженным кардиотропным действием обладают эсциталопрам и пароксетин практически без каких-либо значительных побочных явлений; в свою очередь агомелатин доказал эффективность при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда путем постановки специального эксперимента, при

котором было обнаружено тормозящее влияние на скорость развития апоптоза.

Литература/References

1. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018. Mar-Apr;59(2):105–122. DOI: 10.1016/j.psych.2017.10.009
2. Jakobsen J.C., Gluud C., Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med*. 2020 Aug;25(4):130. DOI: 10.1136/bmjebm-2019-111238
3. Yang W., Wang Y., Huang S. et al. Analysis of the use of antidepressants in patients from non-psychiatric departments in general hospital. *Psychiatry Res*. 2022 Nov; 317:114823. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114823
4. Adelborg K., Sundbøll J., Videbech P., Grove E. L. The Risk of Thromboembolism in Users of Antidepressants and Antipsychotics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:351–361. DOI: 10.1007/5584_2016_125
5. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Koroleva E.A., et al. Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(14):16–22. Russian 5. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Королева Е.А., и др. Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства, патогенез и актуальные особенности взаимосвязи. *Медицинский совет*. 2022;16(14):16–22. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-16-22.
6. Aguirre R.R., Mustafa M.Z., Dumenigo A., et al. Influence of Acute Antipsychotic Treatment on Cardiorespiratory Coupling and Heart Rate Variability. *Cureus*. 2018 Jan 15;10(1): e2066. DOI: 10.7759/cureus.2066
7. Bordet C., Garcia P., Salvo F., et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 Jan;240(1):199–202. DOI: 10.1007/s00213-022-06293-4
8. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (5): 62–67. Russian (Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Медикаментозное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Медицинский консилиум*. 2019; 21 (5): 62–67). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415
9. Ivanov S. V., Volel B. A., Syrkin E. A., et al. A retrospective historical study evaluating the safe use of current antidepressants in cardiology practice. *Ter Arkh*. 2017;89(12):34–42. Russian (Иванов С. В., Волель Б. А., Сыркин Е. А. и др. Ретроспективное историческое исследование, оценивающее безопасное применение современных антидепрессантов в кардиологической практике. *Тер Арх*. 2017;89(12):34–42). DOI: 10.17116/terapx2017891234-42]
10. Hildebrandt W., Dumesnil C., Plancke M., et al. Changes in blood pressure after introduction of an antidepressant in a public institution of mental health. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020 Mar;69(1):37–45. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.01.002
11. Sun X., Zhou M., Wen G., et al. Paroxetine Attenuates Cardiac Hypertrophy Via Blocking GRK2 and ADRB1 Interaction in Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021. Jan 5;10(1): e016364. DOI: 10.1161/JAHA.120.016364
12. Jia P., Liu Ch., Wu N. et al. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*. 2018 May 15;10(5):1310–1323.
13. Bussotti M., Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Nov 8;14:349–360. DOI: 10.2147/VHRM.S147173
14. Gillman P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J. Pharmacol*. 2007 Jul;151(6):737–48. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707253.
15. Sarotar B.N., Lainscak M. Psychocardiology in the elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Dec;128(Suppl 7):474–479. DOI: 10.1007/s00508-016-1139-x
16. David D. J., Gourion D. Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects. *Encephale*. 2016 Dec;42(6):553–561. DOI: 10.1016/j.encep.2016.05.006
17. Czarny M.J., Arthurs E., Coffie D., et al. Prevalence of antidepressant prescription or use in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(11): e27671. DOI: 10.1371/journal.pone.0027671
18. Shao H., Shi D., Dai Y. Linezolid and the risk of QT interval prolongation: A pharmacovigilance study of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Apr;89(4):1386–1392. DOI: 10.1111/bcp.15587
19. Moudgil R., Haddad H. Depression in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Mar;28(2):249–58. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835ced80
20. Swart L.E., Koster K., Torn M., et al. Clozapine-induced myocarditis. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1–3):161–164. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.016
21. Akinola P.S., Tardif I., Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023 Aug;21(6):294–305. DOI: 10.1089/met.2023.0003
22. Hanna M.P., Adie S.K., Ketcham S.W. et al. Atypical Antipsychotic Safety in the CICU. *Am J Cardiol*. 2022 Jan 15;163:117–123. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.09.052
23. Dube K.M., DeGrado J, Hohlfelder B., et al. Evaluation of the Effects of Quetiapine on QTc Prolongation in Critically



-
- Ill Patients. J Pharm Pract. 2018 Jun;31(3):292–297. DOI: 10.1177/0897190017711875
24. Oner T., Akdeniz C., Adaletli H. Multifocal atrial tachycardia caused by risperidone. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:855–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.234
25. Buzea C.A., Dima L., Correll Ch.U., et al. Drug-drug interactions involving antipsychotics and antihypertensives. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 Apr;18(4):285–298. DOI: 10.1080/17425255.2022.2086121
26. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. J. Clin Psychiatry. 2010 Oct;71(10):1259–72. DOI: 10.4088/JCP.09r05346blu
27. Behlke L.M., Lenze E.J., Carney R.M. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. CNS Drugs. 2020 Nov;34(11):1133–1147. DOI: 10.1007/s40263-020-00763-z

COVID-19 и инфаркт миокарда с миомаляцией. Клинический случай

Альпидовская О. В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Альпидовская Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия. ORCID: 0000-0003-3259-3691

В статье представлен случай развития инфаркта миокарда, миомаляции, разрыва стенки в области верхушки сердца и гемоперикарда после инфицирования SARS-CoV2.

Клинический случай. Больная Т.Е., 36 лет, 15.05.2023 находилась на стационарном лечении с **диагнозом:** Новая коронавирусная инфекция тяжелой степени. Острый циркулярный инфаркт миокарда. Жалобы при поступлении не предъявляла. Из анамнеза заболевания: заболела три недели назад до предшествующей госпитализации, когда появилась слабость, повышение температуры тела до 37,3 °С, принимала нестероидные противовоспалительные средства с временным улучшением. В течение нескольких дней температура тела достигала — 38,4°С. Вечером — 14.05.2023 г. пациентка отметила преходящий дискомфорт за грудиной в покое, 15.05.2023 г. — состояние больной ухудшилось, появились давящие боли за грудиной, вызвала скорую медицинскую помощь. По данным электрокардиограммы (ЭКГ): увеличение зубца Q в отведениях II, III, aVF и V2-V6. В этих же отведениях имеется подъем сегмента ST и инверсия зубца T. Артериальное давление (АД) — 105/76 мм рт.ст. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет — 9 баллов. ПЦР тест на коронавирус — положительный. Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: КТ-признаки вирусной интерстициальной пневмонии. КТ-3 (73 % поражения легочной

ткани). Несмотря на начатое лечение, наступил летальный исход. На аутопсии выявляются признаки вирусной пневмонии. В сердце — кариолизис, скопление крови между миоцитами. Миокард циркулярно дряблый, отмечается щелевидный неправильной формы ход, с нарушением целостности миокарда в области нижней и передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ).

Заключение. В представленном случае циркулярный ИМ развился у молодой пациентки без сопутствующей патологии после инфицирования SARS-CoV-2. Возникли тяжелые осложнения — миомаляция, разрывы стенки нижней и передне-боковой стенки ЛЖ и гемоперикард.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз, коронарные артерии, разрыв стенки миокарда, гемоперикард.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 26.07.2023

Принята: 30.09.2023



Для цитирования: Альпидовская О.В. COVID-19 и инфаркт миокарда с миомаляцией. Клинический случай. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):62-67. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-62-67

COVID-19 and myocardial infarction with myomalation. A clinical case report.

Alpidovskaya O.V.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia.

AUTHORS

Olga V. Alpidovskaya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia. ORCID: 0000-0003-3259-3691

Abstract

This article presents a case of the development of anteroinferior myocardial infarction, myomalation, apex wall rupture and hemopericardium following SARS-CoV2 infection.

The clinical case. Patient T.E., 36 years old, was admitted to hospital on 15.05.2023 with the **diagnosis**: "New coronavirus infection of severe degree. Acute myocardial infarction". She had no complaints on admission. From the medical history: she became ill three weeks before the hospitalisation, when the weakness appeared, body temperature increased to 37.3 °C. She took non-steroidal anti-inflammatory drugs with a temporary improvement. For several days the body temperature reached up to 38.4 °C. In the evening of 14.05.2023 the patient noted a transient substernal discomfort at rest. 15.05.2023 — the patient's condition worsened, pressing substernal pain had appeared, that led to an ambulance call. Electrocardiogram (ECG) data: abnormal Q-wave in leads II, III, aVF and V2-V6. In the same leads there is ST segment elevation and inversion of the T-wave. Blood pressure (BP) — 105/76 mmHg. The NEWS2 score is 9 points. PCR test for coronavirus is positive. Chest computed tomography (CT) scan: CT evidence of viral interstitial pneumonia — CT-3 [73% of lung tissue lesions].

Despite the initiated treatment, the patient died. The autopsy revealed signs of viral pneumonia. Karyolysis and the accumulation of blood between myocytes were found in the heart. The myocardium was circularly flaccid; there was a slit-shaped irregular defect with the disruption of myocardial integrity in the area of the inferior and anterolateral wall of the left ventricle (LV).

Conclusion. In the case presented, a young patient without comorbidities developed an anterior-inferior MI after SARS-CoV-2 infection. Severe complications occurred — myomalation, inferior and anterolateral LV wall ruptures and hemopericardium.

Keywords: COVID-19, thrombosis, coronary arteries, myocardial wall rupture, hemopericardium.

Conflict of interests: none declared.

Received: 26.07.2023

Accepted: 30.09.2023



For citation: Alpidovskaya O.V. COVID-19 and myocardial infarction with myomalation. A clinical case report. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):62-67. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-40-62-67

Список сокращений

ИМ — инфаркт миокарда

КТ — компьютерная томография

ЛЖ — левый желудочек

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

Введение

Наиболее ярким клиническим проявлением COVID19 представлено лёгочное поражение. Однако после инфицирования **SARS-CoV-2**, в первую очередь, страдает система гемопозза, возникает нарушение процесса коагуляции, играющее важную роль в патогенезе и клинических проявлениях болезни [1-3]. Если возникающая при тяжёлом течении инфекции вторичная активация свёртывающей системы крови выходит из-под контроля эндогенных антикоагулянтных механизмов, а острая генерализованная воспалительная реакция приводит к эндотелиальной дисфункции сосудов, формируется генерализованный тромбоз с развитием ишемии тканей.

Частота осложнений после инфицирования **SARS-CoV-2** со стороны сердечно-сосудистой системы колеблется от 5 до 38% среди госпитализированных больных [3-5]. Осложнения проявляются в виде острой сердечной недостаточности — острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (ИМ), миокардит, аритмии [2, 3]. Инфекция COVID-19 затрагивает важные пути биохимической регуляции сердца, такие как: путь передачи сигналов ACE2, пути фибриногена, окислительно-восстановительный гомеостаз, приводит к дестабилизации

и разрыву атеросклеротических бляшек, усугубляет повреждение и дисфункцию миокарда [6, 7]. Повреждение миокарда без прямого разрыва бляшки также может возникать вследствие цитокинового шторма, гипоксического состояния, спазма коронарных сосудов, эндотелиальной или сосудистой дисфункции [8–10]. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению случаев COVID-19, проблема продолжает оставаться, ИМ на фоне COVID-19 остается одним из обсуждаемых вопросов в медицинском научном обществе. В связи с актуальностью проблемы, представляется случай развития циркулярного ИМ, миомаляции, разрыва стенки нижней, передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) и гемоперикарда после инфицирования SARS-CoV2.

Клинический случай

Больная Т. Е., 36 лет, 15.05.2023 находилась на стационарном лечении в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии в отделении анестезиологии и реанимации. Поступила с целью диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и ее осложнений. Жалобы при поступлении не предъявляла. Из анамнеза заболевания: заболела три недели назад, до предшествующей госпитализации, когда появилась слабость, повышение температуры тела до 37,3 °С, принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и анальгетики с временным улучшением. В течение нескольких дней температура тела достигала 38,4 °С, применяла жаропонижающие средства и было улучшение. Вечером (14.05.2023 г.) отметила преходящий дискомфорт за грудиной в покое, утром (15.05.2023 г.) — состояние больной ухудшилось, появились давящие боли за грудиной, принимала НПВС — без эффекта. Вечером (15.05.2023 г.), на фоне сохраняющейся клиники, вызвала скорую медицинскую помощь и была доставлена в БУ «Республиканский кардиологический диспансер».

Перенесенные заболевания: по данным амбулаторной карты — хронических заболеваний со стороны внутренних органов не отмечено. За медицинской помощью обращалась редко.

Объективный статус. Общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Эмоциональная лабильность не выражена. Нормостенического телосложения. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Кожные покровы: цианотической окраски. Видимые слизистые оболочки — бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Сердечно-сосудистая система: АД — 105/76 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены. Органы дыхания:

число дыханий — 24 в мин. Дыхание жесткое, аускультативно-мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. Мочеиспускание и выделение не нарушены. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет — 9 баллов.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: Лейкоциты: $25.3 \times 10^9/\text{л}$, Лимфоциты: 2%, Моноциты: 5%. *Коагулограмма*: D-димер: 19,95 мкг/мл, АЧТВ: 64,1 сек, фибриноген: 17,9 г/л, тропонин Т: 2.1 нг/мл. ПЦР тест на коронавирус — положительный.

По данным ЭКГ: увеличение зубца Q в отведениях II, III, aVF и V2–V6. В этих же отведениях имеется подъем сегмента ST и инверсия зубца T.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: КТ-признаки вирусной интерстициальной пневмонии. КТ-3 (73 % поражения легочной ткани).

Несмотря на начатое лечение, (введение нитратов внутривенно, антибактериальные, антиагреганты, петлевые диуретики, ИВЛ), подготовка к проведению КАГ и чрескожно-коронарному вмешательству. Внезапно наступил летальный исход. *Непосредственная причина смерти* — легочно-сердечная недостаточность вследствие COVID-ассоциированного пневмонита, альвеолита и циркулярного ИМ. Выставлен **заключительный клинический диагноз**: **Основные заболевания**: 1. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, тяжелой степени. 2. Острый циркулярный ИМ с подъемом сегмента ST и с зубцом Q. **Осложнения основного заболевания**: Вирусная интерстициальная пневмония. Дыхательная недостаточность 3 ст. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При секционном исследовании органов дыхания выявлены следующие изменения: легкие с участками неравномерного уплотнения, тяжелые, безвоздушные, на разрезах красные. При гистологическом исследовании определяются расширенные полнокровные сосуды с явлениями периваскулярного склероза. Альвеолы неравномерно расправлены, просветы их выполнены серозным экссудатом, местами — с примесью эритроцитов, смещенными альвеолоцитами и макрофагами, на стенках части из них наложения гомогенных розовых масс в виде «полулуний» по типу гиалиновых мембран (рис. 1). В просвете части альвеол — отечная жидкость. Межальвеолярные перегородки между ними утолщены и склерозированы, неравномерно полнокровные.

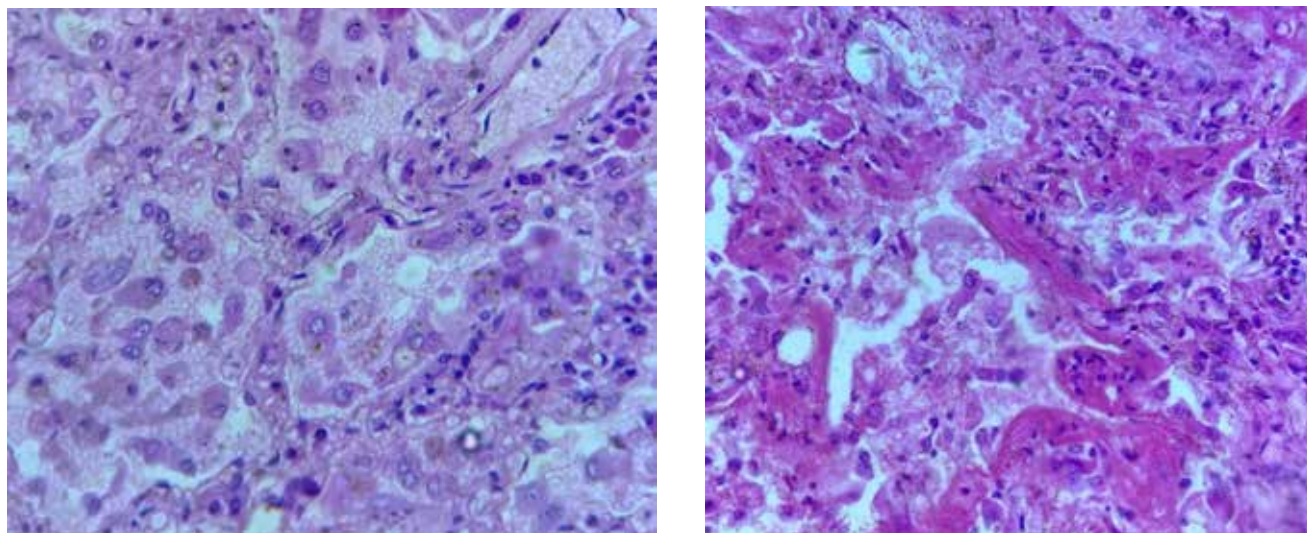


Рис. 1. Микроскопическая картина: а — воспалительного экссудата в просвете альвеол, оголения базальных мембран; б — отека в просветах альвеол, гиалиновых мембран по контуру альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

В сердечно-сосудистой системе отмечены следующие изменения: в области верхушки миокарда циркулярно-дряблый, со сливающимися участками красного цвета, отмечается щелевидный неправильной формы ход, с нарушением целостности миокарда в области нижней и передне-боковой стенки ЛЖ, миокард по краям щели красного цвета. В этой же области выявляется участок размягчения размерами до $2,6 \times 2,7 \times 1,2$ см. В просвете передней межжелудочковой артерии определяются тромботические массы с плотным прикреплением к интиме сосуда. При гистологическом исследовании: эпикард с умеренным количеством жировой клетчатки под ним. Отмечается стаз крови в капиллярах, отек интерстиция. Теряется поперечная исчерченность кардиомиоцитов, в них наблюдается

деформация и кариолизис. По периферии некроза выявляются скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов, формируя демаркационную зону между некротизированной и интактной тканью (рис. 2 а). Определялось скопление крови между миоцитами (рис. 2 б). Результат вирусологического исследования секционного материала (ткань легкого) (лаборатория вирусологических исследований и диагностики ООИ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком, сердце.

Выставлен патологоанатомический диагноз (коморбидный): Основное заболевание (сочетанные): 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Результат вирусологического исследования секционного материала (ткань легкого, сердца): РНК

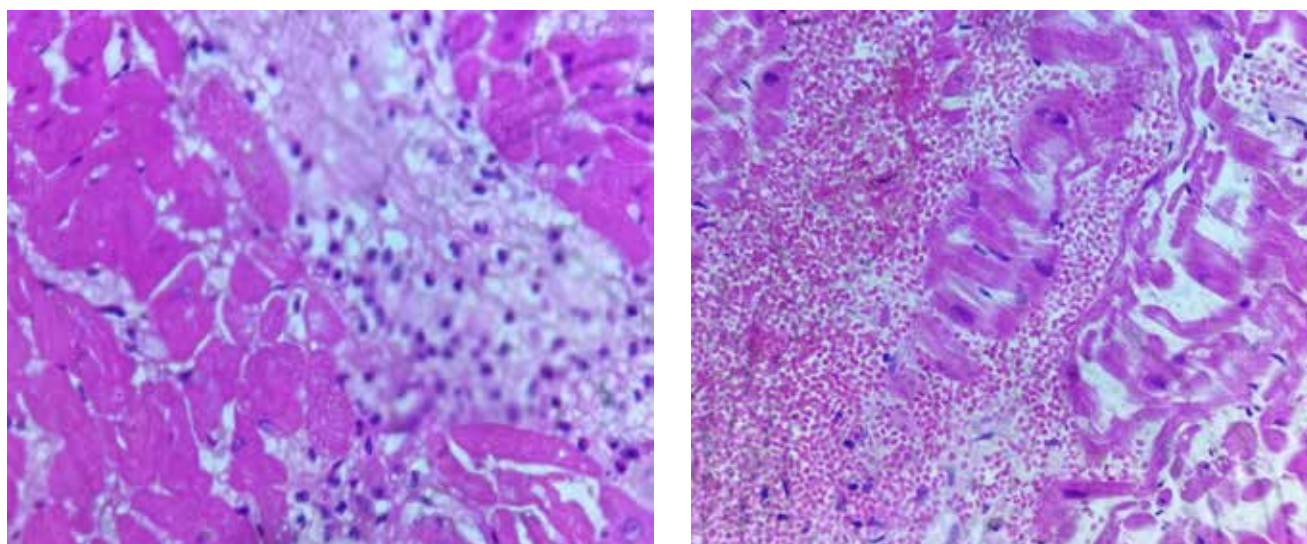


Рис. 2. Микроскопическая картина: а — участков некроза кардиомиоцитов; б — скопление крови между миоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена). 2. Острый циркулярный инфаркт миокарда. **Осложнения основного заболевания:** Вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс синдром. Отек легких. Разрывы наружной стенки в области верхушки. Миомаляция. Гемоперикард.

Обсуждение

В основе повреждения сердца после инфицирования SARS-CoV-2 лежит вазоконстрикция (вследствие повышенной концентрации ангиотензина II после блокировки вирусом рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II); гипоксическое состояние на фоне респираторной недостаточности; ИМ (1-го и 2-го типов — на фоне ишемии из-за повышенной потребности миокарда в кислороде или уменьшением коронарного кровотока, например на фоне спазма коронарных артерий, эмболии, гипотонии); вследствие острого вирусного миокардита и «цитокинового шторма»; тромбоза из-за ковид-ассоциированной коагулопатии [9]. Таким образом, под влиянием SARS-CoV-2 повышается концентрация ангиотензина II и снижается ангиотензин 1–7, обладающий кардиопротективными свойствами [8]. Ангиотензин II, в свою очередь, оказывает вазоконстрикторное и проатеросклеротическое влияние [7–9]. Кроме того, увеличивается экспрессия TNF- α , усиливается локальный и системный воспалительный процесс, приводя к дальнейшему повреждению миокарда [6–9]. Респираторная недостаточность и генерализо-

ванный воспалительный процесс обуславливают несоответствие между потреблением и доставкой кислорода к тканям с развитием гипоксии, что приводит к избыточному внутриклеточному накоплению кальция, а затем к апоптозу клеток миокарда и его повреждению [6–8]. Непосредственное проникновение SARS-CoV-2 в клетки также может спровоцировать некроз кардиомиоцитов и деструкцию миокарда [6–9].

В представленном случае циркулярный ИМ развился у молодой пациентки без сопутствующей коморбидной патологии после инфицирования SARS-CoV-2. Возникли тяжелые осложнения — миомаляция, разрывы нижней и передне-боковой стенки ЛЖ и гемоперикард.

Заключение

На основании проведенного патологоанатомического исследования выявлено, что смерть пациентки наступила от бикаузальной патологии, представленной основными нозологиями — COVID-ассоциированным пневмонитом, альвеолитом с развитием острого респираторного дистресс синдрома и острого циркулярного ИМ. Возникли тяжелые осложнения — миомаляция, разрывы стенки нижней и передне-боковой стенки ЛЖ и гемоперикард.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020. 7(8): 575–582. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20)30216-7. PMID: 32619411.
2. Babaev M.A., Petrushin M.A., Dubrovin I.A., Kostritsa N.S., Eremenko A.A. et al. Acute myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19) (case report). *Clinical and experimental surgery. Journal named after Academician B.V. Petrovsky.* 2020. 8(3): 87–94. Russian (Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А., Кострица Н.С., Еременко А.А. и др. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2020. 8(3): 87–94. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94
3. Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):6–15. Russian (Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал тера-*
4. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar.
5. Shi S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):802–810.
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
7. Tajbakhsh A., Hayat S.M. G., Taghizadeh H., et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(3): 345–357. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822737
8. Tavazzi G., Pellgrini C., Maurelli M. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(5): 911–915. DOI: 10.1002/ehjhf.1828
9. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, пептической практики. 2021;2(2):6–15). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15



- diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
10. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Organ changes in COVID-19 patients with essential hypertension and aortic aneurysm: clinical observation. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021. 24(4): 41–44. Russian [Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в органах при COVID-19 на фоне гипертонической болезни и аневризмы аорты: клинический случай. *Профилактическая медицина.* 2021; 24(4): 41–44]. DOI: 10.17116/profmed20212404141

Правила для авторов

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Редакция: декабрь, 2021 г.

ВНИМАНИЕ! Правила вступают в действие с декабря 2021 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — submissions.ihvdj@gmail.com. Адрес официального сайта журнала — <http://www.heart-vdj.com>

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» издается с 2013 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.

Журнал «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам.

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>).

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

Объем **оригинальной статьи** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования*, *результаты исследования*, *обсуждение* и *заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем **лекции** — до 5000 слов (включая

источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем **обзоров литературы** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания **клинического случая** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем **мнения по проблеме** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

Журнал принимает к публикации оригинальные клинические исследования фазы 2, 3 и 4. Обзоры литературы должны базироваться на источниках не старше 5 лет. Журнал принимает к публикации англоязычные статьи.

II. В единый файл «Направительное (сопроводительное) письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предполагаемые сроки защиты.

«Направительное (сопроводительное) письмо» должно быть оформлено на одном или двух листах. Использование бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

«Направительное (сопроводительное) письмо» сканируется. Файл в формате.jpeg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

Отсутствие направительного письма или неполный текст письма (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

III. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку

с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются **все** авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения, ORCID — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. «Название учреждения...», 2. «Название учреждения...». Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Скобки не ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в «метаданные статьи» должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в «окнах», где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с., с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории /отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками «верх»/«низ», которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литератур-

ных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через точку с запятой. В конце ставится точка. В тексте статьи ключевые слова пишутся через запятую.

Отдельно готовится **файл в Word**, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать:

1. Титульный лист рукописи. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И.И., Петров П.П. Приводится полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений (см. Пример оформления).

2. Информацию об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности, ORCID; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырем критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

В случае, если у представленного материала имеются авторы, не отвечающие критериям авторства, но внесшие определённый вклад в работу, то они должны быть перечислены в этом документе и в конце текста статьи в разделе **Благодарности**.

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

Раздел содержит раскрытие **всеми авторами** возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «**Конфликт интересов не заявляется**». Информация **о наличии конфликта интересов** должна быть также отражена в разделе *Конфликт интересов* в конце текста статьи.

4. Информация о грантах. Должна быть упомянута в конце текста статьи в разделе **Благодарности** и в конце раздела **Материал и методы** — с полным описанием роли источника финансирования в выполнении работы (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных и пр.).

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Эта информация также должна быть отражена в разделе статьи **Материал и методы**.

Вся дополнительная информация (разрешения, анкеты и пр.) может быть затребована у авторов дополнительно при подготовке работы к печати.

Пример оформления:

Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Концевая А. В.¹, Константинов В. В.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³,...

¹ ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

² ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

³ ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;..., Россия.

6. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).

7. Копирайт. Использование в статье любого материала (таблицы, рисунка), обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя.

8. Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования.

Получение согласия у пациентов на проведение исследования должно быть также отражено в разделе **Материал и методы**.

9. Для всех клинических исследований: информация о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом публичном регистре клинических исследований. Под термином «клиническое исследование» понимается любой исследовательский проект, который затрагивает людей (или группы испытуемых) с/или без наличия сравнительной контрольной группы, изучает взаимодействие между вмешательствами для улучшения здоровья или полученными результатами. Всемирная организация здравоохранения предлагает первичный регистр: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictRP/network/primary/en/index.html). Клиническое исследование считается достоверным на группе более 20 пациентов.

10. Количество слов в статье (без учёта резюме, источников литературы, подписей к рисункам и таблиц), **количество таблиц и рисунков**.

Отсутствие информационного файла или неполный текст (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

IV. Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

Название статьи

Резюме с ключевыми словами

Список сокращений

Текст

Благодарности (если таковые имеются)

Список литературы

Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска ...**), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом

представляемой рукописи: в *структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), в *неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела «Актуальность» в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вводном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

После Ключевых слов **ставится Конфликт интересов** (он так же дублируется в конце статьи), после него (если имеется) **ставится Регистрационный номер клинического исследования**.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раз. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например, артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раз).

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире». **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется с маленькой буквы ($n=20$); знаки $>$, $<$, $\pm$, $=$, $+$, $-$ при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2014 г или 2002–2014 гг.

Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе «Материал и методы».

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности», который располагается в конце текста статьи перед разделом Литература.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упомина-

нию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предположение, используется полное написание слова — «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — {рисунок 1}, {таблица 1}.

Предоставление Основного файла рукописи **с фамилиями авторов или названиями учреждений** является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

V. Оформление списка литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1,2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают «Обзор литературы».

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. [2008].

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и на-**

звание журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык). Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

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 периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В обязательном порядке у всех статей указываются **DOI**, у всех книг **ISBN**. **Не принимаются** ссылки на диссертации, патенты, тезисы и любые сборники без выходных данных и ISBN.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. Lancet. 2008;372:1201-09. DOI:10.00000/0000-0000-.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Bart BYa, Larina VN, Brodskyi MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol. 2011;6:4-8. (In Russ.) Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2011;6:4-8. DOI:10.15829/1560-4071-2011-6-4-8.

Цитирование книги:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. p. 200. ISBN 0000-0000.

Цитирование главы в книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990:398-420). ISBN 0000-0000.

Цитирование главы русскоязычной книги:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011:203-93. (In Russ.) Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4 е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011:203-96. ISBN 0000-0000.

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

Все источники литературы проверяются на корректность через систему Российской электронной библиотеки. Значительные ошибки в цитировании или дублирование источника являются причиной возврата рукописи авторам на доработку.

VI. Комплектность рукописи. Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

VII. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между Фондом «Кардиопрогресс» в лице редакции журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров

журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла пред-

ставленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

VIII. Порядок рецензирования рукописей

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — <http://www.heart-vdj.com>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сай-

та, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций. Информация о плане публикаций периодически размещается на сайте журнала.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 5-х лет с момента публикации.

IX. Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться

как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому Редакция просит оформить подписку на электронную или печатную версию журнала.

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

X. После публикации в журнале

1. Информация о публикации статьи распространяется по следующим научным базам цитирования: РИНЦ, WoS (в рамках платформы РИНЦ), Scopus, EBSCO, КИБРЛЕНИНКА и другие. Статье присваивается индекс DOI и полный текст размещается в открытом доступе на сайте журнала.

2. Информация о публикации номера распространяется по рассылке Российского кардиологического общества (пресс-релиз) и в социальных сетях.

3. Мы ожидаем от авторов статей также активно прилагать усилия для доведения результатов о своих научных изысканиях до всеобщего сведения, а именно: иметь в наличии личную страницу в Интернет (personal page), следить и обновлять свой профиль ORCID и ResearcherID, привлекать к своей работе коллег через социальные сети.

XI. Отзыв или исправление статей

Полный текст политики журнала по Отзыву и исправлению статей находится в информационном разделе на сайте. Редакция руководствуется Рекомендациями COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>. в случаях:

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчетах или экспериментах);

выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т.е. случаи дублирующей публикации);

она является плагиатом;

описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;

имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;

они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;

ведется расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно скором времени.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);

список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

требуется изменить авторство, но нет никаких оснований сомневаться в обоснованности выводов.

XII. Позиция журнала по электронному резервному копированию (если журнал больше не публикуется)

Целью резервного копирования является предотвращение потери информации при сбоях оборудования, программного обеспечения, в критических и кризисных ситуациях и т.д.

Резервному копированию подлежат информация следующих основных категорий: — персональная информация авторов (личные каталоги на файловых серверах); — pdf опубликованных статей; — информация о литературных ссылках на статью в системе DOI.

Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитирования на сайте Электронной библиотеки www.elibrary.ru

XIII. Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе «Подписка»: <http://www.heart-vdj.com>

XIV. Контактные данные

Название журнала на английском языке International heart and vascular disease journal.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.heart-vdj.com>

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — mmamedov@mail.ru

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — editor.ihvdj@gmail.com

Почтовый адрес: 127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word. В нём нет имён авторов и названий учреждений.

Файлы с направлятельным письмом и общей информацией подготовлены для загрузки на сайт.

3. Цитируемая литература представлена полностью, оформлена по Правилам для авторов и не содержит дублей. Все ссылки на литературу обозначены в тексте статьи.

4. Текст набран с полуторным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в конце документа.

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в [Правилах для авторов](#).

6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то **выполнены требования** документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. Автор **внимательно** ознакомился с [Правилами для авторов](#).

8. Автор **даёт разрешение** на обработку и использование своих персональных данных.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:



1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия