



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Кардиология.  
Ангиология**

MAIN TOPIC  
**CARDIOLOGY.  
ANGIOLOGY**



# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ  
не достигают целевого  
уровня ХС ЛНП  
на текущей\* терапии<sup>1</sup>

Снижение уровня ХС ЛНП  
на **1 ммоль/л** снижает  
риск сердечно-сосудистых  
катастроф\*\* на **22%<sup>2</sup>**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 416825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России. Ленинградский проспект, д.70, г. Москва, 125315, Россия. Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68. russia.novartis\_group@novartis.com Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. \* липидснижающей, \*\* инфаркта миокарда и ишемического инсульта  
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.  
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.  
Гипотетический пациент

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 6, № 1, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

А.Ю. Канторова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрин

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 309981

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).  
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.03.2022

Главный редактор номера — профессор В.В. Кашталап

# Содержание

## ОБЗОРЫ

**Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности***А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Е.В. Резник, Т.В. Пинчук, Л.М. Шнахова, Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, А.М. Рахаев, И.В. Ковтюх, И.Г. Никитин* ..... 5**Применение ингибиторов АПФ у полиморбидного пациента: фокус на фозиноприл***И.В. Фомин* ..... 12**Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: технические аспекты и дальнейшие перспективы применения. Что нужно знать практикующему врачу?***И.В. Талибуллин, Н.Б. Лебедева, П.Г. Парфенов, С.Е. Мамчур* ..... 21**Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение***В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова* ..... 26**Новый взгляд на применение препарата эсцината натрия у пациентов с постковидным синдромом***З.Х. Шугушев, А.А. Акулова* ..... 33

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников***И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап* ..... 39

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Оптимальная медикаментозная терапия сердечной недостаточности: возможности применения эплеренона на госпитальном этапе (на примере клинического наблюдения)***Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш* ..... 45

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Калюжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Израилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рашич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Russian  
Medical Inquiry**

T.6, № 1, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Anna Yu. Kantorova

**Proof-reader**

Tat'yana V. Deko

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 309981

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law  
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

**Date of issue:**

March 25, 2022

Chief Editor of the Issue — professor Vasilii V. Kashtalap

# Contents

## REVIEW ARTICLES

**Heart-type fatty acid binding protein:  
the promising biological marker  
in heart failure**

*A.M. Aliyeva, I.E. Baykova, E.V. Reznik,  
T.V. Pinchuk, L.M. Shnakhova, R.K. Valiev,  
M.N. Saryiev, A.M. Rakhaev,  
I.V. Kovtyukh, I.G. Nikitin*

5

**ACE inhibitors in a multimorbid patient:  
focus on fosinopril**

*I.V. Fomin*

12

**Implantable cardioverter  
defibrillators for the prevention  
of sudden cardiac death: technical  
aspects and future perspectives.  
What a practitioner needs to know?**

*I.V. Talibullin, N.B. Lebedeva, P.G. Parfenov, S.E. Mamchur*

21

**COVID-19-associated myocarditis:  
clinical pattern and medical treatment**

*V.A. Sergeeva, T.E. Lipatova*

26

**New look on the use of sodium  
escinate in patients with  
post-COVID conditions**

*Z.Kh. Shugushev, A.A. Akulova*

33

## ORIGINAL RESEARCH

**Complex assessment  
of the adherence to medical therapy  
in acute decompensated  
heart failure using various scales**

*I.M. Okunev, A.M. Kochergina, V.V. Kashtalap*

39

## CLINICAL PRACTICE

**Optimal medical therapy for heart failure:  
eplerenon in a hospital setting  
(case report)**

*D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash*

45

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova**, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov**, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation  
**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenashva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich**, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vizel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verfkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11

# Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

А.М. Алиева<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1</sup>, Л.М. Шнахова<sup>2</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, М.Н. Сарыев<sup>3</sup>, А.М. Рахаев<sup>4</sup>, И.В. Ковтюх<sup>5</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>4</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

<sup>5</sup>ЦКБ РАН, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении сердечно-сосудистых биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника является «золотым стандартом» лабораторной диагностики сердечной недостаточности и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать идеальный единственный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой сердечной недостаточностью. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров. Настоящий обзор посвящен изучению возможности использования сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в качестве диагностического и прогностического биомаркера при сердечной недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечная недостаточность, биологический маркер, фракция выброса левого желудочка, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, тропонин, натрийуретические пептиды.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):5–11. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

## Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure

А.М. Aliyeva<sup>1</sup>, I.E. Baykova<sup>1</sup>, E.V. Reznik<sup>1</sup>, T.V. Pinchuk<sup>1</sup>, L.M. Shnakhova<sup>2</sup>, R.K. Valiev<sup>3</sup>, M.N. Saryiev<sup>3</sup>, A.M. Rakhaev<sup>4</sup>, I.V. Kovtyukh<sup>5</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik, Russian Federation

<sup>5</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

In recent decades, significant progress has been made in the study of cardiovascular biological markers. The introduction into clinical practice of studying the concentration of natriuretic peptides used as markers for the diagnostic and prognostic assessment of patients with chronic heart failure became the crucial event. At present, the assessment of the values concerning the ventricular natriuretic peptide and its N-terminal precursor is the gold standard in laboratory diagnosis of heart failure and predicting its course. However, there are limitations due to the influence of several factors on their indicators, the ambiguity of threshold values and rather low information content in heart failure with preserved ejection fraction. Even a special sub-study of the large-scale PROTECT protocol could not identify an ideal single biomarker among 48 different markers for prognostic evaluation of patients with acute heart failure. All this determines the need for further search for highly sensitive and more specific markers. This review is devoted to the study of the possibility of using heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic and prognostic biomarker in heart failure. To date, one of the possible applications of H-FABP may be in the diagnosis of the early stages of heart ischemia and inflammation.

**KEYWORDS:** heart failure, biological marker, left ventricular ejection fraction, Heart-type fatty acid binding protein, troponin, natriuretic peptides.

**FOR CITATION:** Aliyeva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире [1]. Согласно эпидемиологическим данным от СН страдают почти 5,7 млн жителей США и более 23 млн человек во всем мире [2, 3].

Несмотря на использование лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении больных хронической СН (ХСН), таких как  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, продолжительность жизни пациентов растет весьма замедленными темпами [4]. Так, в период с 2000 г. по 2012 г. в Британии абсолютная 5-летняя выживаемость при СН увеличилась лишь на 7,2% [5].

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении кардиоваскулярных биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (NUP), используемых в качестве диагностических и прогностических маркеров оценки пациентов с ХСН [6]. В настоящее время определение значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» лабораторной диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (СН-сФВ) [7]. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать единственный идеальный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой СН (ОСН) [8]. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров.

**Цель настоящего обзора:** рассмотреть сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Н-FABP), в качестве диагностического и прогностического лабораторного маркера при СН.

## Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводили по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, heart failure, biomarkers, Н-FABP, а также их комбинациям.

## Биологические, физиологические и патофизиологические аспекты Н-FABP

Впервые описанная в 1972 г. группа цитоплазматических белков, называемых белками, связывающими жирные кислоты (FABP), продолжает активно изучаться [9]. Среди 9 цитоплазматических FABP, идентифицированных к настоящему времени, FABP-3 преимущественно распределяется в сердечных миоцитах и поэтому чаще называется белком, связывающим жирные кислоты сердечного типа (Н-FABP) [10]. Однако тканеспецифичность Н-FABP не является абсолютной: значительное количество Н-FABP присутствует в скелетных мышцах, почках, молочных железах, семенни-

ках, легких и желудке [10]. FABP участвуют в клеточном метаболизме жирных кислот (ЖК), поскольку они обратимо связывают и транспортируют длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК от клеточных мембран в митохондрии. Кроме того, FABP вносят весомый вклад в процессы клеточного роста и пролиферации и могут стимулировать рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR). Следовательно, они играют функциональную роль в метаболизме липидов и энергетическом гомеостазе [11].

Н-FABP кодируется геном *FABP-3*, расположенным в области 1p33-p32 хромосомы 1 [12]. На моделях животных ретиноид X рецептор альфа, рекомбинантный белок 15KLF15, транскрипционный фактор CREB и фактор транскрипции Sp1 были идентифицированы как сайты связывания для различных рецепторов, активируемых PPAR [12]. Н-FABP в большом количестве присутствует в цитоплазме поперечнополосатых мышечных клеток и быстро высвобождается в ответ на повреждение сердца [13, 14]. Н-FABP экспрессируется больше в желудочках сердца [15]. Экспрессия Н-FABP регулируется микроРНК-1 (miR-1), которая также принимает участие в прогрессировании СН [16]. При повреждении миокарда Н-FABP быстро высвобождается из миоцитов в системный кровоток из-за своего небольшого размера и свободной цитоплазматической локализации. Также предполагается, что временное увеличение проницаемости сарколеммальной мембраны позволяет Н-FABP просачиваться в большой круг кровообращения [17, 18]. Это так называемое «ранение» миоцитов наблюдалось даже после кратковременного желудочкового стресса, и оно может играть важную роль в различных ауто- и паракринных механизмах патогенеза СН [17, 18]. Выведение Н-FABP происходит через почки, что объясняет более короткое диагностическое «окно» у пациентов с нормальной почечной функцией [19].

Помимо важной роли в транспорте сердечных липидов, в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* изучались и другие функции Н-FABP. Потенциальная роль Н-FABP в дифференцировке кардиомиоцитов была предположена М. Tang et al. [20], которые описали связь между экспрессией Н-FABP и снижением пролиферации кардиомиоцитов у грызунов. Аналогичные данные были получены и S. Wang et al. [21] при исследовании мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека. Кроме того, С. Zhu et al. [22], используя линию эмбриональных клеток миокарда P19, сверхэкспрессирующих Н-FABP, показали, что белок может ингибировать пролиферацию клеток и способствовать апоптозу. У рыбок данио нокаун Н-FABP приводил к нарушению развития сердца и усилению апоптоза [23]. У новорожденных крыс подавление Н-FABP уменьшало апоптоз клеток и структурное ремоделирование желудочковых миоцитов в условиях гипоксии. Активация Н-FABP усиливает фосфорилирование сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и снижает уровни фосфорилированной протеинкиназы В (Akt), увеличивая апоптоз и ремоделирование [24]. Антиапоптотическая роль Н-FABP, вызванная гипоксией/реоксигенацией, была также обнаружена у кардиомиоцитов H9c2 [25]. Показано, что Н-FABP увеличивает выживаемость мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга человека, при гипоксии [21]. Сверхэкспрессия Н-FABP способствует росту и миграции гладкомышечных клеток в аорте человека [26]. Таким образом, точный механизм, с помощью которого этот белок влия-



ет на пролиферацию кардиомиоцитов и апоптоз, остается непонятным, и необходимы дальнейшие исследования для объяснения аспектов его действия.

Плазменный Н-FAВР имеет малый размер (15 кДа) и в обилии присутствует в свободно растворимой форме в цитоплазме кардиомиоцитов, в отличие от тропонина, который в значительной степени связан с сократительными белками [27]. Следовательно, серьезные повреждение миокарда или даже некроз происходят еще до того, как тропонин попадет в плазму в количестве, определяемом стандартными анализами [27]. Обилие и легко растворимое цитоплазматическое расположение Н-FAВР подтверждаются тем фактом, что концентрация Н-FAВР в плазме в ответ на повреждение миокарда повышается более чем в 100 раз по сравнению с уровнем тропонина в плазме, следовательно, нормальное пороговое значение составляет 5–7 нг/мл против  $\approx 0,05$  нг/мл для последнего [27]. Креатинфосфокиназа МВ и тропонин не обнаруживаются в течение примерно 4–6 ч после появления симптомов, достигают пика примерно через 12 ч и возвращаются к исходному уровню через 24–72 ч и 7–10 дней соответственно [28]. Уровень Н-FAВР в плазме начинает повышаться в течение 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и возвращается к исходному уровню примерно через 24 ч [29]. Четкий кинетический профиль плазмы обеспечивает возможность использования Н-FAВР в качестве более раннего биомаркера острого инфаркта миокарда (ИМ) и маркера повторного ИМ. Более того, с учетом присутствия преимущественно в растворимой форме даже незначительная ишемия и повреждение миокарда должны вызывать заметное повышение уровня Н-FAВР в плазме [27].

Что касается лабораторных методов, то используются различные типы анализов для обнаружения и количественного определения Н-FAВР в сыворотке, плазме или цельной крови: иммуноферментный, иммунотурбидиметрический, мультиплексный и иммунохроматографический. Время тестирования зависит от варианта анализа и варьирует от 5 до 120 мин [30].

## Н-FAВР КАК БИОМАРКЕР СН

Как упоминалось ранее, Н-FAВР играет важную роль в передаче клеточных сигналов, транспорте липидов и гомеостазе миоцитов [31]. Вследствие амфипатической природы ЖК их накопление и хранение на мембранах могут пагубно влиять на структурные и функциональные свойства клеток [31]. Следовательно, механический стресс, а также клеточное повреждение, в том числе в результате ишемических или воспалительных процессов, могут в дальнейшем усугубляться нарушением миоцитарного гомеостаза, снижением внутриклеточного содержания Н-FAВР и прогрессированием СН [11]. Н-FAВР является не только индикатором клеточного повреждения, но и маркером миоцитарного дисгомеостаза и, следовательно, нарушения функции сердечной мышцы.

Многие исследования постулируют независимую связь между Н-FAВР и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), в том числе смерти [32–36]. Недавно проведенное клиническое исследование, включившее 1071 больного с ХСН, показало, что высокий уровень Н-FAВР явился независимым фактором риска кардиальной смерти и риска повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией СН, у данной категории больных [34].

T. Niizeki et al. [35] в исследовании с участием 186 пациентов продемонстрировали превосходство комбинированного анализа BNP и Н-FAВР для стратификации риска у пациентов с ХСН. В исследовании от 2008 г., в котором участвовали 113 пациентов с ХСН, те же авторы снова связали устойчиво высокие уровни Н-FAВР с нежелательными явлениями при последующем наблюдении за пациентами. Было предложено серийное измерение концентраций Н-FAВР для мониторинга терапии, поскольку отмечено изменение показателей маркера на фоне проводимого лечения [36]. Значительное снижение уровней Н-FAВР описано в работе P. Jirak et al. [37], в которой показано снижение содержания нескольких биомаркеров у 50 пациентов с ХСН, получавших терапию ивабрадином. Аналогичная тенденция отмечена и у детей с СН на фоне лечения карведилолом [38].

U. Hoffmann et al. [33] констатировали хорошую специфичность и положительную прогностическую ценность для диагностики ОСН при использовании Н-FAВР в дополнение к BNP; уровни Н-FAВР также коррелировали с неблагоприятными ССС у данной категории больных. E. Kazmierczyk et al. [39] отметили высокую концентрацию Н-FAВР у пациентов с ОСН и ее ассоциацию с эхокардиографическими (ЭхоКГ) критериями ремоделирования ЛЖ [39].

Целью исследования M. Lichtenauer et al. [40] было изучение роли новых сердечно-сосудистых биомаркеров: растворимого фактора подавления онкогенности (ST2), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15), растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR) и Н-FAВР у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) или идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В исследование было включено 200 человек: 65 — с диагнозом ДКМП и 59 — с ИКМП. Контрольную группу составили 76 пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) и симптомов СН. Уровни ST2, suPAR и Н-FAВР были значительно выше у пациентов с ИКМП и ДКМП по сравнению с уровнями в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Однако не отмечено значимых различий между концентрациями биомаркеров у пациентов с ИКМП и ДКМП. Обнаружена обратная корреляционная связь ФВ ЛЖ с уровнями биомаркеров (ST2  $p < 0,0001$ , GDF-15  $p = 0,0394$ , suPAR  $p = 0,0029$ , Н-FAВР  $p < 0,0001$ ). Также отмечены статистически значимые прямые связи уровня С-реактивного белка (СРБ) с данными маркерами. Авторы резюмировали, что ST2, GDF-15, uPAR и Н-FAВР обладают большим потенциалом для лабораторного выявления пациентов с данными патологическими состояниями. Согласно полученным в ходе данного исследования результатам Н-FAВР был наиболее многообещающим маркером, за ним следовали ST2, uPAR и GDF-15.

Относительно больных с СН-сФВ D. Kutsuzawa et al. [41] описали независимую корреляцию между более высокими уровнями Н-FAВР и возникновением неблагоприятных ССС [41]. W. Dinh et al. [42] обнаружили значимо более высокие значения тропонина Т и Н-FAВР у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ и у пациентов с СН-сФВ по сравнению с группой здоровых людей.

В 2012 г. Y. Otaki et al. анализировали концентрации Н-FAВР и высокочувствительного тропонина Т у 402 пациентов с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий и у 201 пациента с ХСН и синусовым ритмом. Пациенты с фибрилляцией предсердий имели более высокие значе-

ния Н-FABP и тропонина Т. Многофакторный статистический анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что уровни обоих маркеров независимо предсказывали последующие неблагоприятные ССС. Анализ Каплана — Мейера продемонстрировал, что частота неблагоприятных ССС была выше у пациентов с повышенными уровнями Н-FABP и тропонина Т [43].

В 2013 г. Y. Sun et al. [44] провели исследование по оценке Н-FABP у 36 пациентов детского возраста с ХСН (16 пациентов с эндокардиальным фиброэластозом и 20 — с ДКМП). Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Средние уровни Н-FABP в группе СН были значительно выше, чем в контрольной группе ( $21,7 \pm 4,3$  нг/мл против  $6,2 \pm 1,7$  нг/мл;  $p < 0,01$ ). Концентрации Н-FABP у больных СН отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, сердечным индексом (СИ) и фракцией укорочения ЛЖ ( $r = -0,65$ ,  $-0,64$  и  $-0,71$  соответственно;  $p < 0,01$ ). Авторы сделали выводы, что уровни Н-FABP в сыворотке повышаются у детей с ХСН и тесно связаны с тяжестью состояния; Н-FABP может быть использован в качестве биомаркера для диагностики СН и оценки ее тяжести [44].

В 2015 г. китайскими врачами проведено исследование по оценке Н-FABP и BNP у больных с ХСН. Концентрации Н-FABP и BNP в крови у пациентов с ХСН были значительно выше, чем в контрольной группе ( $21,7 \pm 4,3$  нг/мл против  $6,3 \pm 1,7$  нг/мл,  $582,4 \pm 180,6$  пг/мл против  $31,2 \pm 9,8$  пг/мл, во всех случаях  $p < 0,01$ ), положительно коррелировали с функциональным классом СН согласно Нью-Йоркской классификации СН (NYHA) (во всех случаях  $p < 0,01$ ). Концентрация Н-FABP у больных с ХСН была положительно связана с уровнем BNP ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), но отрицательно — с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ( $r = -0,65$ ,  $-0,64$  и  $-0,71$  соответственно; все  $p < 0,01$ ). Показатели BNP также отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ( $r = -0,75$ ,  $-0,61$  и  $-0,79$  соответственно; все  $p < 0,01$ ) [45].

По результатам наблюдения 322 пациентов с ХСН было зафиксировано 27 сердечно-сосудистых смертей и 90 повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Н-FABP и длительности комплекса QRS по данным ЭКГ ( $\geq 120$  мс). Многофакторный анализ показал, что высокие уровни Н-FABP и удлинение комплекса QRS были независимыми предикторами неблагоприятных ССС. Анализ Каплана — Мейера продемонстрировал, что сочетание высоких уровней Н-FABP и удлинения QRS может использоваться для надежной стратификации пациентов с высоким риском неблагоприятных ССС [46].

В 2020 г. были опубликованы результаты проспективного исследования, включившего 80 пациентов с сепсисом, поступивших в отделение реанимации в период с октября 2016 г. по январь 2018 г. Авторы констатировали, что показатели ЭхоКГ в сочетании с Н-FABP имеют весомое значение в диагностике нарушений функции сердца, возникающих при сепсисе [47].

Заслуживает внимания исследование, проведенное в 2021 г. профессором Y. Lu и коллегами. Было обследовано 249 пациентов с СН ишемического генеза. Множественный регрессионный анализ показал, что холестерин липопротеинов высокой плотности, высокочувствительный СРБ, количество лейкоцитов, висфатин, адипонектин, FABP-4, частота сердечных сокращений, длительность интервала QTc, диаметр левого предсердия, индекс массы мио-

карда ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), индекс КСО ЛЖ, фракционное укорочение и ФВ ЛЖ были независимо связаны с уровнем FABP-3 (все  $p < 0,05$ ). Пациенты с удлинением интервала QTc имели более высокое усредненное значение FABP-3 в плазме, чем пациенты с пограничным и нормальным интервалом QTc. С увеличением тертилей FABP-3 у больных наблюдалась более частая встречаемость удлинения интервала QTc, систолическая дисфункция ЛЖ и летальность от всех причин, постепенное снижение ФВ ЛЖ, повышенное количество лейкоцитов крови и более высокие концентрации высокочувствительного СРБ, висфатина, адипонектина и FABP-4 [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени проведено довольно много исследований, посвященных изучению Н-FABP при сердечно-сосудистой патологии. Однако остается неизвестным, влияет ли и каким именно образом Н-FABP, высвобождающийся из поврежденных миоцитов, на прогрессирование СН и других сердечно-сосудистых заболеваний [49].

На сегодняшний день одним из возможных вариантов применения Н-FABP, по-видимому, является диагностирование ранних стадий ишемии и воспаления сердца. Н-FABP можно использовать в качестве инструмента скрининга, например, при плановых медицинских осмотрах, поскольку данные лабораторные тесты недороги и легко исполнимы. T. Takahashi et al. [50] продемонстрировали сильные положительные корреляции между повышением уровня пульсового давления, BNP и Н-FABP у 3504 человек при ежегодном медицинском осмотре. С другой стороны, быстрое обнаружение ишемии может ускорить выявление пациентов с острой ишемией как основной причиной ОСН на ранней стадии. Поскольку было показано, что уровни Н-FABP в сыворотке хорошо коррелируют с размером зоны некроза у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [51], измерение Н-FABP может позволить своевременно назначить процедуры реваскуляризации и, следовательно, даже предотвратить развитие СН в отдаленном периоде. Вследствие того, что Н-FABP и сердечные тропонины демонстрируют разную кинетику высвобождения [51], соотношение Н-FABP/тропонин может быть полезным для дифференциации острой ишемии от хронического повреждения миокарда у пациентов с декомпенсированной СН.

Поскольку сильная и независимая корреляция Н-FABP с индивидуальным прогнозом была показана в нескольких исследованиях, его можно использовать при среднесрочном и долгосрочном планировании лечения. Это может быть особенно полезно при применении инвазивных и дорогостоящих подходов, таких как имплантируемые устройства для повторной синхронизации сердца, замена клапана или механические устройства кровообращения. Например, M. Cabiati et al. [52] продемонстрировали связь между высокими концентрациями Н-FABP и плохим прогнозом у пациентов, которым было имплантировано желудочковое вспомогательное устройство (LVAD).

Таким образом, на сегодняшний день в биомедицинской практике доступно большое количество биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения процессов воспаления и формирования фиброзной ткани в серд-

це, а также характера поражения других органов и систем человеческого организма [7]. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки H-FABP. Ожидается, что дальнейшие исследования дадут ответ на вопрос о возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных ССС у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

### Литература/References

- Kayki-Mutlu G., Papazisi O., Palmen M. et al. Cardiac and vascular  $\alpha$ 1-adrenoceptors in congestive heart failure: a systematic review. *Cells*. 2020;9(11):2412. DOI: 10.3390/cells9112412.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366.
- Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- Taylor C.J., Ordóñez-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population-based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223. DOI: 10.1136/bmj.l223.
- Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101–108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
- [Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333–345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- [Alieva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- Demissei B.G., Valente M.A., Cleland J.G. et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):269–280. DOI: 10.1002/ehf.443.
- Bass N.M. The cellular fatty acid binding proteins: aspects of structure, regulation, and function. *Int Rev Cytol*. 1988;111:143–184. DOI: 10.1016/s0074-7696(08)61733-7.
- Schaap F.G., van der Vusse G.J., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem*. 1998;180(1–2):43–51.
- Das U.N. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J*. 2016;68(1):16–18. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.030.
- Li A., Wu L., Wang X. et al. Tissue expression analysis, cloning and characterization of the 5'-regulatory region of the bovine FABP3 gene. *Mol Biol Rep*. 2016;43(9):991–998. DOI: 10.1007/s11033-016-4026-7.
- Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*. 2006;47(1):39–48. DOI: 10.1007/BF03194597.
- Liebetrau C., Nef H.M., Dörr O. et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart*. 2014;100:652–657. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305253.
- Yoshimoto K., Tanaka T., Somiya K. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessel*. 1995;10:304–309. DOI: 10.1007/BF02911388.
- Varrone F., Gargano B., Carullo P. et al. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):88–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1003.
- Fischer T.A., McNeil P.L., Khakee R. et al. Cardiac myocyte membrane wounding in the abruptly pressure-overloaded rat heart under high wall stress. *Hypertension*. 1997;30(5):1041–1046. DOI: 10.1161/01.hyp.30.5.1041.
- Ye X.D., He Y., Wang S. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1155–1163. DOI: 10.1038/aps.2018.37.
- Binas B., Erol E. FABPs as determinants of myocellular and hepatic fuel metabolism. *Mol Cell Biochem*. 2007;299(1–2):75–84. DOI: 10.1007/s11010-005-9043-0.
- Tang M.K., Kindler P.M., Cai D.Q. et al. Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell Tissue Res*. 2004;316(3):339–347. DOI: 10.1007/s00441-004-0881-y.
- Wang S., Zhou Y., Andreyev O. et al. Overexpression of FABP3 inhibits human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation but enhances their survival in hypoxia. *Exp Cell Res*. 2014;323(1):56–65. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.015.
- Zhu C., Hu D.L., Liu Y.Q. et al. Fabp3 inhibits proliferation and promotes apoptosis of embryonic myocardial cells. *Cell Biochem Biophys*. 2011;60(3):259–266. DOI: 10.1007/s12013-010-9148-2.
- Liu Y.Q., Song G.X., Liu H.L. et al. Silencing of FABP3 leads to apoptosis-induced mitochondrial dysfunction and stimulates Wnt signaling in zebrafish. *Mol Med Rep*. 2013;8(3):806–812. DOI: 10.3892/mmr.2013.1586.
- Zhuang L., Li C., Chen Q. et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H971–H984. DOI: 10.1152/ajpheart.00360.2018.
- Zhang Y., Huang R., Zhou W. et al. MiR-192–5p mediates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via targeting of FABP3. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(4). DOI: 10.1002/jbt.21873.
- Chen K., Chen Q.J., Wang L.J. et al. Increment of HFABP Level in Coronary Artery In-Stent Restenosis Segments in Diabetic and Nondiabetic Minipigs: HFABP Overexpression Promotes Multiple Pathway-Related Inflammation, Growth and Migration in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res*. 2016;53(1–2):27–38. DOI: 10.1159/000446652.
- Goel H., Melot J., Krinock M.D. et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Ann Med*. 2020;52(8):444–461. DOI: 10.1080/07853890.2020.1800075.
- Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I. et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem*. 1996;29(6):587–594. DOI: 10.1016/s0009-9120(96)00105-1.
- Glatz J.F.C., Renneberg R. Added value of H-FABP as plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clin Lipidol*. 2014;9(2):205–220. DOI: 10.2217/clp.13.87.
- Benkestock K., Van Pelt C.K., Akerud T. et al. Automated nano-electrospray mass spectrometry for protein-ligand screening by noncovalent interaction applied to human H-FABP and A-FABP. *J Biomol Screen*. 2003;8(3):247–256. DOI: 10.1177/1087057103008003002.
- Schoenenberger A.W., Stallone F., Walz B. et al. Incremental value of heart-type fatty acid-binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(2):185–192. DOI: 10.1177/2048872615571256.
- Glatz J.F., Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clin Lipidol*. 2014;9:205–220. DOI: 10.2217/clp.13.87.
- Hoffmann U., Espeter F., Weiß C. et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure — diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:50. DOI: 10.1186/s12872-015-0026-0.
- Ho S.K., Wu Y.W., Tseng W.K. et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14410. DOI: 10.1038/s41598-018-32210-x. Erratum in: *Sci Rep*. 2019;9(1):4838.

35. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ. J.* 2005;69:922–927. DOI: 10.1253/circj.69.922.
36. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2008;72:109–114. DOI: 10.1253/circj.72.109.
37. Jirak P., Fejzic D., Paar V. et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1189–1196. DOI: 10.1038/aps.2017.167.
38. Sun Y.P., Wei C.P., Ma S.C. et al. Effect of Carvedilol on Serum Heart-type Fatty Acid-binding Protein, Brain Natriuretic Peptide, and Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):480–484. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000217.
39. Kazimierczyk E., Kazimierczyk R., Harasim-Symbor E. et al. Persistently elevated plasma heart-type fatty acid binding protein concentration is related with poor outcome in acute decompensated heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2018;487:48–53. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.004.
40. Lichtenauer M., Jirak P., Wernly B. et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2017;44:31–38. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.027.
41. Kutsuzawa D., Arimoto T., Watanabe T. et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2012;60(6):454–461. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.06.006.
42. Dinh W., Nickl W., Füh R. et al. High sensitive troponin T and heart fatty acid binding protein: novel biomarker in heart failure with normal ejection fraction? A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:41. DOI: 10.1186/1471-2261-11-41.
43. Otaki Y., Arimoto T., Takahashi H. et al. Prognostic value of myocardial damage markers in patients with chronic heart failure with atrial fibrillation. *Intern Med.* 2014;53(7):661–668. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1293.
44. Sun Y.P., Wang W.D., Ma S.C. et al. Changes of heart-type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(2):99–101.
45. Sun Y.P., Wei C.P., Ma S.C. et al. Effect of Carvedilol on Serum Heart-type Fatty Acid-binding Protein, Brain Natriuretic Peptide, and Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):480–484. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000217.
46. Kadowaki S., Watanabe T., Otaki Y. et al. Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure. *World J Cardiol.* 2017;9(5):457–465. DOI: 10.4330/wjc.v9.i5.457.
47. Ding R., Cheng Q., Tian P., Guli B., Xu C. Diagnostic value of heart-type fatty acid-binding protein combined with echocardiography in sepsis with cardiac insufficiency. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020;32(4):478–482 (in Chin.). DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191111-00064.
48. Lu Y.C., Lee T.L., Hsuan C.F. et al. Elevated plasma fatty acid-binding protein 3 is related to prolonged corrected QT interval and reduced ejection fraction in patients with stable angina. *Int J Med Sci.* 2021;18(9):2076–2085. DOI: 10.7150/ijms.54508.
49. Rezar R., Jirak P., Gschwandtner M. et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020;9(1):164. DOI: 10.3390/jcm9010164.
50. Takahashi T., Shishido T., Watanabe K. et al. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(9):1319–1326. DOI: 10.1111/jch.13349.
51. Uitterdijk A., Sneep S., van Duin R.W. et al. Serial measurement of hFABP and high-sensitivity troponin I post-PCI in STEMI: how fast and accurate can myocardial infarct size and no-reflow be predicted? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(7):H1104–P110. DOI: 10.1152/ajpheart.00447.2013.
52. Cabiati M., Caselli C., Caruso R. et al. High peripheral levels of h-FABP are associated with poor prognosis in end-stage heart failure patients with mechanical circulatory support. *Biomark Med.* 2013;7(3):481–492. DOI: 10.2217/bmm.13.6.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Алиева Амина Магомедовна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

**Байкова Ирина Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0886-6290.

**Резник Елена Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

**Пинчук Татьяна Витальевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7877-4407.

**Шнахова Лидия Мухамедовна** — врач ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 8, стр. 2.

**Валиев Рамиз Камрадинович** — к.м.н., заведующий онкохирургическим отделением № 2 ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1613-371.

**Сарыев Мухамметсахет Нурбердиевич** — онколог ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1794-9258.

**Рахаев Алик Магомедович** — д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, д. 173.

**Ковтюх Ирина Владимировна** — заведующая кардиологическим отделением, врач-кардиолог ЦКБ РАН; 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, д. 1А; ORCID iD 0000-0002-9176-1889.

**Никитин Игорь Геннадиевич** — д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

**Контактная информация:** e-mail: amisha\_alieva@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.11.2021.**

**Поступила после рецензирования 01.12.2021.**

**Принята в печать 24.12.2021.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Amina M. Alieva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

**Irina E. Baykova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0886-6290.

**Elena V. Reznik** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; general practitioner, cardiologist, physician of functional diagnostics and ultrasound diagnostics, City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

**Tatiana V. Pinchuk** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7877-4407.

**Lidia M. Shnakhova** — doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

**Ramiz K. Valiev** — C. Sc. (Med.), Head of Department of Oncosurgery No. 2, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1613-371.

**Mukhammetsakhmet N. Saryev** — oncologist, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1794-9258.

**Alik M. Rakhaev** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation.

**Irina V. Kovtyukh** — Head of the Cardiology Department, cardiologist, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A, Litovskii boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9176-1889.

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

**Contact information:** Amina M. Alieva, e-mail: amisha\_alieva@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no **conflict of interests**.

**Received** 08.11.2021.

**Revised** 01.12.2021.

**Accepted** 24.12.2021.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

реклама



# IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

22–23 ИЮНЯ 2022 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-12-20

## Применение ингибиторов АПФ у полиморбидного пациента: фокус на фозиноприл

И.В. Фомин

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

### РЕЗЮМЕ

Изменение структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в современном мире, пренебрежение простыми профилактическими мероприятиями, использование низких доз лекарственных средств — все это приводит к росту количества полиморбидных пациентов. Данная проблема встает перед любым врачом и в начале подбора медикаментозной терапии, и непосредственно в процессе лечения. Чем тяжелее пациент, тем сложнее выбор приоритетных препаратов, что приводит к полипрагмазии и снижению эффективности терапии. Основным законом терапии полиморбидного пациента — использование лекарственных препаратов наиболее изученных, безопасных и стратегически эффективных в плане контроля гемодинамических показателей и качества жизни, а самое главное, о чем мы иногда забываем, — это улучшение прогноза на всех этапах формирования полиморбидного состояния. Применение препаратов из класса ингибиторов АПФ в оптимальных дозах, с максимальным профилем безопасности является приоритетом лечения полиморбидного пациента. По данным, приведенным в рекомендациях по амбулаторной практике США 2019 г. и KDIGO 2021 г., фозиноприл имеет максимальные преимущества в плане безопасности у полиморбидного пациента из всех ингибиторов АПФ, применяемых в реальной клинической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ингибиторы АПФ, фозиноприл, полиморбидный пациент, лечение, хроническая сердечная недостаточность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Фомин И.В. Применение ингибиторов АПФ у полиморбидного пациента: фокус на фозиноприл. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):12–20. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-12-20.

## ACE inhibitors in a multimorbid patient: focus on fosinopril

I.V. Fomin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

### ABSTRACT

Changes in the profile of risk factors, the neglect of simple preventive measures and the use of low doses of medication lead to the appearance of numerous multimorbid patients. Each practitioner faces this issue, both at the start of drug selection and during treatment. The more difficult a patient is, the more difficult it is to select medications of choice. This translates into polypharmacy and reduced therapeutic effectiveness. The basic rule of multimorbid patient treatment is the use of the most studied, safe and strategically efficient agents to improve hemodynamic parameters and quality of life. Meanwhile, the most important goal (sometimes overlooked) is to improve the prognosis at each stage of multimorbidity. ACE inhibitors in optimal dosages with a maximum safety profile are preferred drugs in multimorbid patients. According to the U.S. Ambulatory Guidelines (2019) and KDIGO 2021, of the ACE inhibitors used in daily practice, fosinopril is the safest medication in multimorbid patients.

**KEYWORDS:** ACE inhibitors, fosinopril, multimorbid patients, treatment, congestive heart failure.

**FOR CITATION:** Fomin I.V. ACE inhibitors in a multimorbid patient: focus on fosinopril. Russian Medical Inquiry. 2022;6(1):12–20 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-12-20.

### ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается тенденция к старению населения. В середине XX в. лиц пожилого возраста насчитывалось около 600 млн человек. В соответствии с динамикой старения населения в середине XXI в. число лиц старше 60 лет достигнет 2 млрд. Это ставит новые задачи перед обществом, наукой и медициной — в частности, задачу разработки мер, направленных на лечение и профилактику инвалидизации и ранней смертности среди пожилых пациентов [1]. Известно, что с возрастом увеличивается риск развития некоторых заболеваний, что кардинально меняет стратегические и тактические задачи лечения, контроля и реабилитации пожилых пациентов.

Проблема полиморбидности с медицинской точки зрения включает в себя три основных направления деятельности: создание стройной системы борьбы с основными факторами риска, формирование окружающей среды для пациента с максимальными приоритетами психического и физического благополучия, определение наиболее эффективного и безопасного медицинского сопровождения [2–4]. Еще 30 лет назад в реальной клинической практике мы выделяли основное заболевание и старались максимально изменить его течение в целях улучшения прогноза. Сегодня изменилось само понятие эффективности лечения, так как у полиморбидного пациента более сложные медицинские потребности, которые

включают в себя лечение множественных заболеваний и сложные схемы лечения [4].

Врач старается в целях сохранения безопасности лечения назначить лекарственные средства в минимальных дозах без активной титрации, что в последующем становится огромной проблемой в плане достижения целевых показателей терапии любого состояния. Основными причинами становятся боязнь побочных эффектов при увеличении доз препаратов, непонимание возможностей препарата в плане действия на различные органы-мишени и отсутствие глубоких знаний по вопросу лекарственного взаимодействия используемого препарата.

Применению лекарственных средств фармакологической группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которая наиболее часто назначается пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), посвящается данная статья.

У амбулаторного врача на приеме чаще всего встречаются полиморбидные пациенты. Наличие 3 и более заболеваний диагностируется у 13–95% пациентов, выраженность полиморбидности зависит от возраста и наличия первого основного заболевания, которое запускает сердечно-сосудистый континуум [5, 6]. Наиболее часто в российской популяции встречается сочетание артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий (ФП), ишемической болезни сердца (ИБС). К указанным заболеваниям могут присоединиться хроническая болезнь почек (ХБП), патология легких или желудочно-кишечного тракта, а в возрасте старше 60–65 лет у пациентов резко увеличивается риск формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Последние 10 лет в структуре полиморбидности все чаще встречаются онкологические заболевания [12, 13]. С 2020 г. у полиморбидных пациентов выявляются осложнения после перенесенной коронавирусной инфекции [7–11]. Таким образом, чаще всего в реальной клинической практике встречается полиморбидный пациент с высоким риском обострения любого заболевания, увеличения выраженности побочных явлений при повышении дозы препарата и наличия лекарственных взаимодействий.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИАПФ у ПАЦИЕНТОВ с ССЗ и ХБП

Исследования ПИФАГОР IV [14] и ЭПОХА-АГ [15] установили, что в России для лечения основных ССЗ в качестве препаратов первой линии выбора используются ИАПФ, на долю которых приходится 25–35% фармацевтического рынка всех сердечно-сосудистых лекарственных средств. У больных АГ частота назначения ИАПФ достигает 65%. Какой же ИАПФ является наиболее безопасным и изученным на российской популяции?

Основной вопрос для практикующего врача: насколько препарат и его метаболиты опасны при высоких концентрациях для организма и его органов-мишеней на этапе выведения? Ответ напрашивается сам собой: когда у препарата несколько путей выведения, он является максимально безопасным. Наиболее изученный препарат среди всех ИАПФ, который имеет двойной путь выведения (50% — с желчью через печень, 50% — через почки), независимо от возраста, пола, — это фозиноприл и его метаболит фозиноприлат. Сравнительные исследования [16–19]

среди больных молодого возраста и пожилых пациентов показали наличие одинаковой скорости выведения метаболитов в обеих группах. Период его полувыведения составляет около 11,5 ч, а среди полиморбидных пациентов данный показатель достигает 14 ч [16]. При этом снижение выведения при наличии поражения одной из систем увеличивает активность элиминации через вторую систему [19].

Исследование [17] у наиболее тяжелых полиморбидных пациентов, имеющих ХСН II–IV функционального класса (ФК) и ХБП с клиренсом креатинина (CrCl) <30 мл/мин, показало, что увеличение дозы фозиноприла оказалось более безопасным по показателям площади под кривой (AUC) и индексу кумуляции по сравнению с таковым на фоне приема эналаприлата и лизиноприла. Большее накопление эналаприлата и лизиноприла у пациентов с ХСН и ХБП, ассоциированное с более высокими значениями индекса кумуляции, может свидетельствовать о необходимости коррекции дозы у полиморбидных пациентов, имеющих один превалирующий путь выведения. Двойная элиминация фозиноприлата, о чем свидетельствуют низкие значения индекса накопления препарата, позволяет избежать необходимости коррекции дозы даже у наиболее тяжелых пациентов. Данная тактика титрации ИАПФ нашла отражение в рекомендациях 2019 г. по ведению пациентов в амбулаторной практике [18] (табл. 1): только один ИАПФ — фозиноприл не требовал снижения терапевтической дозы даже при V стадии ХБП.

В 2021 г. вышли новые рекомендации KDIGO [20] по лечению АГ при ХБП II–IV стадий, наличии протеинурии A2–3-й степени, которые предусматривают для данной категории пациентов снижение артериального давления (АД) ниже 120/80 мм рт. ст. В целях уменьшения полипрагмазии предлагается увеличение дозы препаратов до максимально переносимой в соответствии с уровнем безопасности (табл. 2). В рекомендациях KDIGO 2021 г. доза фозиноприла увеличена до 80 мг/сут (в инструкцию препарата изменены данные о максимально допустимой суточной дозе еще не внесены) без корректировки дозы при любом уровне снижения CrCl. После принятия текста рекомендаций нефрологическими обществами США и стран Европы рекомендованную дозу будут назначать пациентам с ХБП V стадии. В РФ на сегодня инструкция препарата фозиноприл не изменена, поэтому возможно назначение только дозы 40 мг/сут в качестве максимальной. Практикующий врач должен понимать, что безопасность препарата настолько высока, что доза 40 мг может быть назначена при ХБП IV–V стадий.

Таким образом, эксперты пришли к выводу, что наиболее безопасным среди лекарственных средств группы ИАПФ является фозиноприл, который может применяться у полиморбидных пациентов со снижением СКФ любой степени.

## ПОКАЗАНИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛА

Современные антигипертензивные средства должны подтвердить свою эффективность снижения АД, органопroteкцию и профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Основными показаниями к применению фозиноприла являются АГ и ХСН. Международные исследования по безопасности препарата были проведены среди пациентов с АГ (FLIGHT) [21], включая пожилых (FOPS) [22],



**Таблица 1.** Профиль безопасности ИАПФ при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**Table 1.** Safety profile of ACE inhibitors in reduced glomerular filtration rate (GFR)

Препарат Medication	Дозировка при нормальной СКФ, мг/сут Dosage in normal GFR, mg/day	Дозировка при СКФ <10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Dosage in GFR <10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	
		% от рекомендованной суточной дозы % of recommended daily dose	Доза в мг/сут Dose, mg/day
Беназеприл / Benazepril	10–40	25	2,5–10
Эналаприл / Enalapril	5–40	25	1,25–10
Каптоприл / Captopril	25–50	50–75	12,5–37,5
Рамиприл / Ramipril	2,5–20	25	0,625–5
Фозиноприл / Fosinopril	10–40	75–100	7,5–40
Лизиноприл / Lisinopril	10–40	50	5–20
Квинаприл / Quinapril	10–80	25–50	2,5–40
Трандолаприл / Trandolapril	1–4	50	0,5–2
Мозексиприл / Moexipril	7,5–30	50	3,75–15
Периндоприл / Perindopril	4–16	20, через день	0,8–3,2, через день

**Таблица 2.** KDIGO 2021: рекомендации по применению ИАПФ при ХБП в целях достижения АД <120/80 мм рт. ст.**Table 2.** KDIGO 2021: Guidelines for using ACE inhibitors to achieve BP <120/80 mm Hg

Препарат Medication	Минимальная доза, кратность приема Minimal dose	Максимальная доза, мг Maximum dose, mg	Доза препарата в зависимости от CrCl Dose based on creatinine clearance
Эналаприл Enalapril	5 мг 1 р/сут 5 mg daily	40	При CrCl ≤30 мл/мин: уменьшить дозу до 2,5 мг 1 р/сут в дни диализа и дополнительно 2,5 мг после гемодиализа / CrCl ≤30 ml/min: reduce dose to 2.5 mg daily at days of dialysis plus additional 2.5 mg after dialysis Дозировка в дни без диализа должна быть скорректирована в зависимости от клинического ответа / Correct the dose depending on therapeutic response at days of dialysis
Каптоприл Captopril	25 мг 2 р/сут 25 mg twice daily	150	При CrCl 10–50 мл/мин: 75% обычной дозы каждые 12–18 ч / CrCl 10–50 ml/min: 75% of standard dose every 12–18 hours При CrCl <10 мл/мин: вводить 50% обычной дозы каждые 24 ч / CrCl <10 ml/min: 50% of standard dose every 24 hours В дни гемодиализа препарат вводят после диализа / At days of dialysis, take after dialysis Около 40% препарата выводится гемодиализом / 40% of medication is removed during dialysis
Фозиноприл Fosinopril	10 мг 1 р/сут 10 mg daily	80	Не требуется корректировка дозы / Dose correction is not required Плохо удаляется гемодиализом / Medication is poorly removed by dialysis
Лизиноприл Lisinopril	10 мг 1 р/сут 10 mg daily	40	При CrCl 10–30 мл/мин: снизить дозу на 50% / CrCl 10–30 ml/min: reduce dose by 50% При CrCl <10 мл/мин: уменьшить дозу до 2,5 мг 1 р/сут / CrCl <10 ml/min: reduce dose to 2.5 mg daily
Квинаприл Quinapril	10 мг 1 р/сут 10 mg daily	80	При CrCl 61–89 мл/мин: начать с 10 мг 1 р/сут / CrCl 61–89 ml/min: starting from 10 mg daily При CrCl 30–60 мл/мин: начать с 5 мг 1 р/сут / CrCl 30–60 ml/min: starting from 5 mg daily При CrCl 10–29 мл/мин: начать с 2,5 мг 1 р/сут / CrCl 10–29 ml/min: starting from 2.5 mg daily При CrCl <10 мл/мин: недостаточно данных / CrCl <10 ml/min: insufficient data Около 12% исходного соединения удаляется гемодиализом / 12% of medication is removed during dialysis
Рамиприл Ramipril	2,5 мг 1 р/сут 2.5 mg daily	20	При CrCl <40 мл/мин – 25% дозы / CrCl <40 ml/min: 25% of dose Минимально удаляется гемодиализом / Medication is minimally removed by dialysis
Трандолаприл Trandolapril	1 мг 1 р/сут 1 mg daily	4	При CrCl <30 мл/мин: уменьшить начальную дозу до 0,5 мг/сут CrCl <30 ml/min: reduce initial dose to 0.5 mg daily
Периндоприл Perindopril	2 мг 1 р/сут 2 mg daily	8	При CrCl <30 мл/мин назначать не рекомендуется / CrCl <30 ml/min: is not recommended Периндоприл и его метаболиты удаляются гемодиализом / Perindopril and its metabolites are removed by dialysis

или с наличием микро- и макропротеинурии (PREVENT-IT) [23]; больных СД (FASSET) [24] или с поражением почек (ESPIRAL) [25]. Также препарат изучался в комбинации со статинами в профилактике атеросклероза (PHYLLIS) [26], при остром инфаркте миокарда (FAMIS) [27] и ХСН (FHF study) [28] и (FEST) [29]. Полученные результаты показали высокую безопасность применения препарата, особенно среди пожилых пациентов, при очень низкой частоте клинических и лабораторных нежелательных явлений [30–32]. Важным преимуществом фозиноприла оказался факт более редкой частоты кашля по сравнению с таковой на фоне приема других препаратов группы ИАПФ. При смене ранее принимаемого ИАПФ на фозиноприл частота кашля оказалась значимо ниже [33, 34].

Многочисленные исследования [23–25, 35–38] подтвердили органопротекцию фозиноприла у пациентов с АГ, СД и протеинурией. Применение данного ИАПФ позволило замедлить прогрессирование заболевания у пациентов с III–IV стадией ХБП. При формирующейся микроальбуминурии (МАУ) у пациентов трудоспособного возраста с высоким нормальным АД и минимальным риском сердечно-сосудистых осложнений или СД (не более 3,0%) в исследовании PREVENT-IT [23] была подтверждена гипотеза о нефропротекции фозиноприла. У пациентов с выраженной МАУ >50 мг/сут длительная терапия (не менее 3 мес.) фозиноприлом приводила к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 45% ( $p=0,04$ ), а также к значимой профилактике прогрессирования протеинурии в течение всего периода наблюдения [37, 38]. Следует отметить, что у пациентов с МАУ <50 мг/сут значимой органопротекции не было обнаружено ни через 4 года, ни через 10 лет наблюдения [38].

В исследовании ESPIRAL [25] была продемонстрирована органопротекция на фоне терапии фозиноприлом у наиболее тяжелых пациентов с почечной патологией (первичный гломерулонефрит, нефросклероз и поликистоз почек) без СД. В еще одном исследовании [39] назначение фозиноприла привело к значимому снижению 2-кратного повышения уровня креатинина в сыворотке крови и потребности в диализе на 21% ( $p=0,01$ ), что было ассоциировано со снижением протеинурии на 53% ( $p=0,002$ ).

В исследовании [40], посвященном безопасности применения ИАПФ при гемодиализе, сравнивались 2 группы ИАПФ в зависимости от диализируемости: 1-я группа — препараты с низкой диализируемостью (фозиноприл и рамиприл), 2-я группа — с высокой диализируемостью (эналаприл, лизиноприл и периндоприл). Фозиноприл оказался сравнимым по уровню смертности от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года гемодиализа с ИАПФ высокой диализируемости ( $p=0,6$ ), также не был обнаружен эффект накопления препарата в крови в течение периода наблюдения.

Экспериментальные исследования [41, 42] на животных с СД, вызванным стрептозотоцином, показали, что использование фозиноприла снижало концентрации креатинина в крови, азота мочевины, белка в суточной моче, хемерина и белка фактора роста эпителия сосудов (ФРЭС). Исследователи [41] продемонстрировали, что фозиноприл может защищать почечную ткань при СД, подавляя экспрессию хемерина и белка ФРЭС. Также было выявлено профилактическое влияние на развитие тактильной аллодинии у крыс с СД, что позволяет предполагать: фозиноприл может снижать риски возникновения диабетической невропатической боли [42].

В исследовании PHYLLIS [26] фозиноприл усиливал эффекты статинов в плане замедления прогрессирования атеросклероза на основании изменения толщины комплекса интима-медиа. Замедление атеросклероза было установлено в группах использования фозиноприла, правастатина и их комбинации. Также была выявлена метаболическая нейтральность фозиноприла при тенденции к снижению уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. При комбинированном применении статина и фозиноприла снижение показателей липидограммы было значимо выражено, чем в группе монотерапии статином.

В недавнем исследовании [43] фозиноприл показал более существенное потенцирующее действие в профилактике судорожного синдрома с некоторыми противоэпилептическими препаратами, особенно с карбамазепином, фелбаматом, ламотриджином, топираматом и вальпроатом, по сравнению с эналаприлом, зофеноприлом, лизиноприлом. Эксперты пришли к выводу, что возможно использование ИАПФ, особенно фозиноприла, в целях увеличения терапевтической эффективности комбинированных противоэпилептических средств.

## ПРИМЕНЕНИЕ ФОЗИНОПРИЛА ПРИ ХСН

Наибольшее число исследований [27–29, 44–50] по изучению эффективности фозиноприла было проведено среди пациентов с ХСН. Положительное гемодинамическое действие препарата было выявлено в исследовании FAMIS [27] при острой сердечной недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда (ОИМ). Пациенты включались в исследование через 9 ч от начала ОИМ независимо от уровня системного АД. Титрация дозы фозиноприла начиналась с 2,5 мг 2 р/сут в случае диагностированной гипотонии, в последующем стабилизация основного патологического процесса дала возможность увеличить дозу фозиноприла до 40 мг/сут. Данная тактика приводила к улучшению гемодинамических показателей, повышению физической активности и увеличению реабилитационного потенциала в течение 2 лет. Применение высоких доз фозиноприла после ОИМ привело к снижению риска развития ХСН III–IV ФК в течение 2 лет на 34,1% ( $p=0,05$ ) и комбинированной точки (смертность или любая ХСН) на 29,1% ( $p=0,04$ ). Установлено сохранение конфигурации и объемов полостей миокарда на фоне терапии, что ассоциировано с улучшением прогноза [45].

Согласно рекомендациям специалистов по сердечной недостаточности [46, 47] у стабильных пациентов с ХСН и нормальным или высоким уровнем АД начальная доза фозиноприла составляет 10 мг/сут. При одновременном приеме диуретиков начальная доза не должна быть выше 5 мг/сут. Также специалисты рекомендуют осуществлять контроль за показателями гемодинамики в течение 2–6 ч после первого приема препарата. При отсутствии интенсивного снижения АД следует начать титрацию дозы фозиноприла, если отмечается гипотония — сохранить первоначальную дозу до стабилизации АД. Следующий шаг — снижение дозы диуретика в целях минимизации рисков гипотонии.

У пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ( $25\pm 7\%$ ) прием фозиноприла позволял значимо уменьшить клинические симптомы, увеличить ФВ и толерантность к физическим нагрузкам [48, 49]. Рандомизиро-

ванное исследование FEST [29] включало стабильных пациентов с ХСН и низкой ФВ ( $26,5 \pm 6,9\%$ ), которым в течение 12 нед. проводились велотренировки. Критерий исключения — способность выполнения тренировки на велотренажере более 10 мин. На фоне терапии фозиноприлом через 12 нед. время тренировки на велотренажере значимо увеличилось — более чем на 38 с ( $p=0,01$ ). Клиническая симптоматика (одышка, утомляемость, слабость) значимо уменьшилась, а риски прогрессирования ХСН и потребность в увеличении дозы диуретиков значимо снизились по сравнению с плацебо ( $p=0,001$ ). Была выявлена прямая корреляционная связь между снижением риска прогрессирования ХСН и увеличением дозы фозиноприла до 40 мг/сут. Аналогичная закономерность была выявлена среди пациентов с ХСН и низкой ФВ, не принимающих дигиталис [48].

Фозиноприл также исследовался у пациентов после трансплантации сердца. Полученные результаты показали безопасность комбинации фозиноприла с иммуносупрессивными препаратами, хорошую гипотензивную эффективность с суточным контролем АД и усиление действия статинов в плане достижения целевого уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. В послеоперационном периоде применение фозиноприла достоверно быстрее приводило к стабилизации почечной функции по сравнению с плацебо [50].

#### Доказательная база эффективности фозиноприла на российской популяции

В России фозиноприл был изучен в программе ТРИ-Ф [51]: у больных с неосложненной АГ (ФЛАГ [52]), с осложненной АГ (ФАГОТ [53]) и с ХСН (ФАСОН [54, 55]). Если в исследовании ФЛАГ [52] были включены пациенты с различной степенью повышения АД и не анализировалась полиморбидность, то в исследовании ФАГОТ [53] включались пациенты с АГ и с СД, ХСН, МАУ, ХБП, хронической обструктивной болезнью легких. Исследования [52, 53] были многоцентровыми и проводились в 20 различных регионах страны. Общее количество пациентов составило 4334. Интенсивность снижения АД зависела от дозы фозиноприла, степени АГ, наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний. Целевое АД было достигнуто у 62,1% пациентов на фоне низкодозовой терапии фозиноприлом (10 мг/сут). В группе пациентов, которые принимали фозиноприл в дозе 20–30 мг/сут, достижение целевого АД составило 86,4%. В среднем уровень снижения САД был равен 28,7 мм рт. ст., ДАД — 16,2 мм рт. ст. Использование фозиноприла в комбинации с тиазидным диуретиком оказалось более экономически выгодным по сравнению с любой другой комбинацией гипотензивных средств.

В исследовании ФАСОН [54], которое было посвящено определению эффективности и безопасности титрации фозиноприла до 20 мг/сут, включались пациенты с ХСН и ФВ <40%. Проводилась последующая фармакоэкономическая оценка лечения. Динамика клинической симптоматики, изменения ФВ и класса ХСН были аналогичными данным исследований FEST [29] и FHF study [28]. Суммарные затраты на лечение больных с ХСН снизились на 54% за счет уменьшения числа госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и числа принимаемых препаратов [55].

Программа ТРИ-Ф [51], включившая в себя 5779 пациентов, ответила на очень важный вопрос: каким пациентам

в первую очередь следует назначать фозиноприл? Это пациенты с наличием факторов риска и АГ, что соответствует начальной стадии ССЗ; пациенты с осложненной АГ с перенесенным ОИМ, с СД, ХБП, ХСН; больные с ХСН с различными показателями гемодинамики. Таким образом, исследовались пациенты с ССЗ всех стадий с различными поражениями органов-мишеней. Полученные результаты подтвердили высокую степень органопротекции фозиноприла, предсказуемую динамику снижения АД, улучшения качества жизни и низкую частоту побочных явлений (кашель на фоне приема ИАПФ, гипотония при быстрой титрации дозы).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные рекомендации [56, 57] предусматривают применение препаратов с разнонаправленностью фармакологического действия. Борьба с полипрагматизацией становится приоритетом современной стратегии лечения пациентов пожилого возраста, имеющих комбинацию различных заболеваний. Предпочтение отдают лекарственным средствам с хорошей доказательной базой у различных категорий пациентов, имеющим минимальные побочные эффекты и высокий уровень безопасности при одновременном применении в различных комбинациях.

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования доказали, что фозиноприл проявляет органопротекцию независимо от уровня снижения АД у коморбидных пациентов с СД, ХБП, асимптомным атеросклерозом, ХСН и после перенесенного ОИМ, что ассоциировалось со снижением риска развития инсульта и сердечно-сосудистых осложнений.

#### Литература

1. Population ages 65 and above (% of total population). World Bank staff estimates based on age/sex distributions of United Nations Population Division's World Population Prospects: 2019 Revision. (Electronic resource.) URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> (access date: 20.12.2021).
2. Salisbury C., Johnson L., Purdy S. et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;61(582):e12–e21. DOI: 10.3399/bjgp11X548929.
3. Cassell A., Edwards D., Harshfield A. et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(669):e245–e251. DOI: 10.3399/bjgp18X695465.
4. Smith S.M., Wallace E., O'Dowd T., Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD006560. DOI: 10.1002/14651858.CD006560.pub3.
5. Violan C., Boreu Q.F., Mateo G.F. et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.010214.
6. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(9S):29–38. DOI: 10.18087/cardio.256.
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4165. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4165.

8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Casas-Rojo J.M., Antón-Santos J.M., Millán-Núñez-Cortés J. et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(8):480–494. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003.
10. SeyedAlinaghi S., Afsahi A.M., MohsseniPour M. et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9(1):e14. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1058.
11. Klok F.A., Kruijff M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
12. Fowler H., Belot A., Ellis L. et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer*. 2020;20:2–15. DOI: 10.1186/s12885-019-6472-9.
13. Porta M.S., Greenland S., Last J.M. A dictionary of epidemiology: Oxford University press; 2014. (Electronic resource.) URL: [www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195314496.001.0001/acref-9780195314496-e-352?rsk=tmAwel&result=351](http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195314496.001.0001/acref-9780195314496-e-352?rsk=tmAwel&result=351) (access date: 10.12.2021).
14. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: Приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал*. 2015;1:59–66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
15. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
16. Levinson B., Sugarman A.A., Couchman T. et al. Advanced age per se no influence on the pharmacokinetics of the active diacid of fosinopril. *J Clin Pharmacol*. 1986;26:541–560.
17. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(1):23–31. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00103.x.
18. Lukela J.R., Van Harrison R., Jimbo M. et al. UMHS Chronic Kidney Disease Guideline, Guidelines for Clinical Care Ambulatory, July 2019. (Electronic resource.) URL: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf>. (access date: 04.12.2021).
19. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49:457–467.
20. Eknayan G., Lameire N., Wheeler D.C. et al. KDIGO 2021 Clinical practice Guideline for the management of blood pressure in CKD. *Kidney International*. 2021;99:S1–S87.
21. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1998;47(3):169–175. PMID: 9772944.
22. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*. 1997;10(Pt2):255S–261S. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00332-4.
23. Dierck G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of a Trial of Prevention of Cardiovascular and Renal Disease With Fosinopril and Pravastatin in Nonhypertensive, Nonhypercholesterolemic Subjects With Microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol*. 2000;86(6):635–638. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01042-0.
24. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597–603. DOI: 10.2337/diacare.21.4.597.
25. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001;19(10):1871–1876. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00023.
26. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS — a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807–2812. DOI: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59.
27. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post Acute Myocardial Infarction: The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens*. 1997;10(S7):247S–254S. DOI: 10.1016/S0895-7061(97)00331-2.
28. Blumenthal M. Treatment of congestive heart failure: experience with fosinopril. *Am J Hypertens*. 1997;10(Pt2):289S–298S. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00336-1.
29. Erhardt L., Maclean A., Ilgenfritz J. et al. The Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group: Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:1892–1899.
30. Bicket D.P. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician*. 2002;66(3):461–468. PMID: 12182524.
31. Rosolová H., Cech J., Sefrna F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. *Vnitr Lek*. 2001;47(12):834–839. PMID: 11826546.
32. Ferguson J.M., Minas J., Siapantass S. et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51(6):590–595. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817a8316.
33. David D., Jallad N., Germino F.W. et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor associated cough. *Am J Ther*. 1995;2:806–813.
34. Germino F.W., Lastra J., Pool P. et al. Evaluation of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with ACE inhibitor associated cough — A pilot study. *Curr Ther Res*. 1993;54:469–457.
35. Tong P.C., Ko G.T., Chan W.B. et al. The efficacy and tolerability of fosinopril in Chinese type 2 diabetic patients with moderate renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):342–347. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00514.x.
36. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. Effects of Fosinopril and Pravastatin on Cardiovascular Events in Subjects With Microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110:2809–2816. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.
37. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. Elevated urinary albumin excretion complements the Framingham Risk Score for the prediction of cardiovascular risk — response to treatment in the PREVEND IT trial. *IJC Heart & Vessels*. 2014;4:193–197. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.04.004.
38. Brouwers F.P., Asselbergs F.W., Hillege H.L. et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am Heart J*. 2011;161:1171–1178. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.028.
39. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001;19(10):1871–1876. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00023.
40. Weir M.A., Fleet J.L., Dixon S.N. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Dialyzability and Outcomes in Older Patients Receiving Hemodialysis. *Blood Purif*. 2015;40(3):232–242. DOI: 10.1159/000438821.

41. Huang H., Hu L., Lin J. et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11470–11474. PMID: 26617877.

42. Araiza-Saldaña C.I., Pedraza-Priego E.F., Torres-López J.E. et al. Fosinopril Prevents the Development of Tactile Allodynia in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model. *Drug Dev Res.* 2015;76(8):442–449. DOI: 10.1002/ddr.21280.

43. Sarro G.D., Paola E.D., Gratteri S. et al. Fosinopril and zofenopril, two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, potentiate the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res.* 2012;65(3):285–296. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.005.

44. Deedwania P. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE-inhibitor for the treatment of heart failure. *Heart Failure.* 1995;11(3):125–126.

45. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. *FAMIS Working Party. Am Heart J.* 1998;136(2):213–225. DOI: 10.1053/hj.1998.v136.89745.

46. Yancy C.W., Jessup M. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

47. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.

48. Brown E.J., Chew P.H., MacLean A. et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Am J Cardiol.* 1995;75:596–600. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80624-9.

49. Erhardt L., Maclean A., Ilgenfritz J. et al. The Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group: Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:1892–1899.

50. Almenar L., Osa A., Palencia M. et al. Effects of fosinopril on the blood pressure and lipid profile of patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(4):454–459. PMID: 9154957.

51. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект «ТРИ Ф» («ФЛАГ», «ФАГОТ», «ФАСОН»). *Сердечная недостаточность.* 2003;4(5):261–264.

52. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ.* 2001;9(10):406–410.

53. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. *Consilium Medicum.* 2002;4(11):596–598.

54. Ильина А.В., Мареев В.Ю., Герасимова В.В. и др. Эффективность терапии ИАПФ фозиноприлом больных ХСН в сочетании с СД 2 типа (по материалам исследования ФАГОТ). *Сердечная недостаточность.* 2005;6(5):181–184.

55. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАГОТ). *Сердечная недостаточность.* 2002;3(1):38–39.

56. Khezrian M., McNeil C.J., Murray A.D., Myint P.K. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741. DOI: 10.1177/2042098620933741.

57. Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443–452. DOI: 10.1007/s41999-021-00479-3.

## References

1. Population ages 65 and above (% of total population). World Bank staff estimates based on age/sex distributions of United Nations Population Division's World Population Prospects: 2019 Revision. (Electronic resource.) URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> (access date: 20.12.2021).
2. Salisbury C., Johnson L., Purdy S. et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;61(582):e12–21. DOI: 10.3399/bjgp11X548929.
3. Cassell A., Edwards D., Harshfield A. et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(669):e245–e251. DOI: 10.3399/bjgp18X695465.
4. Smith S.M., Wallace E., O'Dowd T., Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD006560. DOI: 10.1002/14651858.CD006560.pub3.
5. Violan C., Boreu Q.F., Mateo G.F. et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
6. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity are a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Cardiologia.* 2018;58(9S):29–38 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.256.
7. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4165 (in Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4165.
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Casas-Rojo J.M., Antón-Santos J.M., Millán-Núñez-Cortés J. et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):480–494. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003.
10. SeyedAlinaghi S., Afsahi A.M., Mohssenipour M. et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1058.
11. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
12. Fowler H., Belot A., Ellis L. et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer.* 2020;20:2–15. DOI: 10.1186/s12885-019-6472-9.
13. Porta M.S., Greenland S., Last J.M. A dictionary of epidemiology: Oxford University press; 2014. (Electronic resource.) URL: [www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195314496.001.0001/acref-9780195314496-e-352?rskey=TmAWeL&result=351](http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195314496.001.0001/acref-9780195314496-e-352?rskey=TmAWeL&result=351) (access date: 10.12.2021).
14. Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;1:59–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
15. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHA-CHF study. *Cardiologia.* 2021;61(4):4–14 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
16. Levinson B., Sugarman A.A., Couchman T. et al. Advanced age per se no influence on the pharmacokinetics of the active diacid of fosinopril. *J Clin Pharmacol.* 1986;26:541–560.
17. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(1):23–31. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00103.x.

18. Lukela J.R., Van Harrison R., Jimbo M. et al. UMHS Chronic Kidney Disease Guideline, Guidelines for Clinical Care Ambulatory, July 2019. (Electronic resource.) URL: <http://www.med.umich.edu/info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf>. (access date: 04.12.2021).
19. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49:457–467.
20. Eknayan G., Lameire N., Wheeler D.C. et al. KDIGO 2021 Clinical practice Guideline for the management of blood pressure in CKD. *Kidney International.* 2021;99:S1–S87.
21. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1998;47(3):169–175. PMID: 9772944.
22. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens.* 1997;10(Pt2):255S–261S. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00332-4.
23. Dierck G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of a Trial of Prevention of Cardiovascular and Renal Disease With Fosinopril and Pravastatin in Nonhypertensive, Nonhypercholesterolemic Subjects With Microalbuminuria (the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol.* 2000;86(6):635–638. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01042-0.
24. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(4):597–603. DOI: 10.2337/diacare.21.4.597.
25. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001;19(10):1871–1876. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00023.
26. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004;35(12):2807–2812. DOI: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59.
27. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post Acute Myocardial Infarction: The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens.* 1997;10(S7):247S–254S. DOI: 10.1016/S0895-7061(97)00331-2.
28. Blumenthal M. Treatment of congestive heart failure: experience with fosinopril. *Am J Hypertens.* 1997;10(Pt2):289S–298S. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00336-1.
29. Erhardt L., Maclean A., Ilgenfritz J. et al. The Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group: Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:1892–1899.
30. Bicket D.P. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician.* 2002;66(3):461–468. PMID: 12182524.
31. Rosolová H., Cech J., Sefrna F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. *Vnitr Lek.* 2001;47(12):834–839. PMID: 11826546.
32. Ferguson J.M., Minas J., Siapantas S. et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(6):590–595. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817a8316.
33. David D., Jallad N., Germino F.W. et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor associated cough. *Am J Ther.* 1995;2:806–813.
34. Germino F.W., Lastra J., Pool P. et al. Evaluation of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with ACE inhibitor associated cough — A pilot study. *Curr Ther Res.* 1993;54:469–457.
35. Tong P.C., Ko G.T., Chan W.B. et al. The efficacy and tolerability of fosinopril in Chinese type 2 diabetic patients with moderate renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):342–347. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00514.x.
36. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. Effects of Fosinopril and Pravastatin on Cardiovascular Events in Subjects With Microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110:2809–2816. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.
37. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. Elevated urinary albumin excretion complements the Framingham Risk Score for the prediction of cardiovascular risk — response to treatment in the PREVEND IT trial. *IJC Heart & Vessels.* 2014;4:193–197. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.04.004.
38. Brouwers F.P., Asselbergs F.W., Hillege H.L. et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am Heart J.* 2011;161:1171–1178. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.028.
39. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001;19(10):1871–1876. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00023.
40. Weir M.A., Fleet J.L., Dixon S.N. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Dialyzability and Outcomes in Older Patients Receiving Hemodialysis. *Blood Purif.* 2015;40(3):232–242. DOI: 10.1159/000438821.
41. Huang H., Hu L., Lin J. et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11470–11474. PMID: 26617877.
42. Araiza-Saldaña C.I., Pedraza-Priego E.F., Torres-López J.E. et al. Fosinopril Prevents the Development of Tactile Allodynia in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model. *Drug Dev Res.* 2015;76(8):442–449. DOI: 10.1002/ddr.21280.
43. Sarro G.D., Paola E.D., Gratteri S. et al. Fosinopril and zofenopril, two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, potentiate the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res.* 2012;65(3):285–296. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.005.
44. Deedwania P. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE-inhibitor for the treatment of heart failure. *Heart Failure.* 1995;11(3):125–126.
45. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J.* 1998;136(2):213–225. DOI: 10.1053/hj.1998.v136.89745.
46. Yancy C.W., Jessup M. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
47. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiologia.* 2018;58(6S):8–158 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
48. Brown E.J., Chew P.H., MacLean A. et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Am J Cardiol.* 1995;75:596–600. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80624-9.
49. Erhardt L., Maclean A., Ilgenfritz J. et al. The Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group: Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:1892–1899.

50. Almenar L., Osa A., Palencia M. et al. Effects of fosinopril on the blood pressure and lipid profile of patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(4):454–459. PMID: 9154957.
51. Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Russian programs for evaluating the effectiveness of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Project "THREE F" ("FLAG", "BASSON", "FASHION"). *Heart failure.* 2003;4(5):261–264 (in Russ.).
52. Karpov Yu.A. Fosinopril in the treatment of arterial hypertension (FLAG): a Russian program to assess the practical feasibility of blood pressure targets. *RMJ.* 2001;9(10):406–410 (in Russ.).
53. Chazova I.E. The first results of the FAGOT study. *Consilium Medicum.* 2002;4(11):596–598 (in Russ.).
54. Ilyina A.V., Mareev V.Yu., Gerasimova V.V. et al. The effectiveness of ACE inhibitor therapy with fosinopril in patients with CHF in combination with type 2 diabetes (based on the FASON study). *Heart Failure.* 2005;6(5):181–184 (in Russ.).
55. Mareev V.Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of an ACE inhibitor in the outpatient treatment of patients with heart failure (FASON). *Heart failure.* 2002;3(1):38–39 (in Russ.). DOI: 10.1177/2042098620933741.
56. Khezrian M., McNeil C.J., Murray A.D., Myint P.K. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741. DOI: 10.1177/2042098620933741.
57. Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443–452. DOI: 10.1007/s41999-021-00479-3.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Фомин Игорь Владимирович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0003-0258-5279.

**Контактная информация:** Фомин Игорь Владимирович, e-mail: fomin-i@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 11.01.2022.

**Поступила после рецензирования** 03.02.2022.

**Принята в печать** 01.03.2022.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Igor V. Fomin** — Dr. Sc. (Med.), Head of V.G. Vogralik Department of Hospital Therapy & General Medical Care, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0258-5279.

**Contact information:** Igor V. Fomin, e-mail: fomin-i@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 11.01.2022.

**Revised** 03.02.2022.

**Accepted** 01.03.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-21-25

# Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: технические аспекты и дальнейшие перспективы применения. Что нужно знать практикующему врачу?

И.В. Талибуллин, Н.Б. Лебедева, П.Г. Парфенов, С.Е. Мамчур

НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) актуальна как никогда: более половины всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) умирают внезапно, треть больных являются лицами молодого и среднего возраста. Основным методом профилактики ВСС на сегодняшний день является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), что объясняется отсутствием высокоэффективных, а главное, безопасных антиаритмических препаратов. После имплантации первого кардиовертера-дефибриллятора (КД) прошло более 40 лет, но ВСС становится исходом ССЗ у более чем 5 млн пациентов каждый год. Реальная потребность в ИКД значительно выше, чем количество выполненных имплантаций, а врачи первичного звена недостаточно осведомлены об этом методе профилактики. В настоящем обзоре рассматриваются современные подходы к применению КД для первичной и вторичной профилактики ВСС, в том числе варианты существующих КД и вопросы выбора места установки электродов, актуальные аспекты программирования КД для распознавания (детекции) и купирования аритмий с помощью антитахикардальной стимуляции или шокового разряда, стандарты амбулаторного наблюдения после имплантации КД, возможности удаленного мониторинга и телеметрии, а также дальнейшие перспективы применения КД-терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** внезапная сердечная смерть, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, удаленный мониторинг, перспективы применения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б., Парфенов П.Г., Мамчур С.Е. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: технические аспекты и дальнейшие перспективы применения. Что нужно знать практикующему врачу? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):21–25. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-21-25.

## Implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death: technical aspects and future perspectives. What a practitioner needs to know?

I.V. Talibullin, N.B. Lebedeva, P.G. Parfenov, S.E. Mamchur

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## ABSTRACT

Currently, the prevention of sudden cardiac death (SCD) is an urgent issue as never, i.e., more than a half of patients with cardiovascular disorders die suddenly, one third of patients are young and middle-aged adults. The primary preventive strategy of SCD is an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to the lack of highly effective and, more important, safe antiarrhythmics. Forty years after the first ICD insertion, SCD is still the cause of more than 5 million of deaths annually worldwide. Therefore, a real need for ICD is significantly higher than the number of insertions. Meanwhile, primary physicians are not aware of this preventive tool. This paper reviews current approaches to ICD use for the primary and secondary prevention of SCD, types of ICDs, selection of electrode insertion sites, relevant aspects of ICD programming to detect and addresses arrhythmias by antitachycardial pacing or shock discharge, standards for outpatient follow-up after ICD insertion, distant monitoring and telemetry, and future perspectives of ICD insertion.

**KEYWORDS:** sudden cardiac death, implantable cardioverter defibrillator, distant monitoring, perspectives.

**FOR CITATION:** Talibullin I.V., Lebedeva N.B., Parfenov P.G., Mamchur S.E. Implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death: technical aspects and future perspectives. What a practitioner needs to know? Russian Medical Inquiry. 2022;6(1):21–25 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-21-25.

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире от внезапной сердечной смерти (ВСС) умирают более 5 млн человек [1]. Вопросами профилактики ВСС занимаются аритмологи ведущих меди-

цинских учреждений мира. Поскольку основной механизм ВСС — развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, одним из основных методов ее профилактики является имплантация кардиовертера-дефибрилля-



тора (ИКД) [2]. С момента первой ИКД в 1980 г. показания для их применения существенно расширились благодаря развитию медицинских технологий и результатам крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) по анализу эффективности и безопасности ИКД [3, 4].

На сегодняшний день рекомендациям по предотвращению ВСС с помощью ИКД присвоен высокий уровень доказательности. Это обусловлено весомой доказательной базой [5–7]. Доказано, что применение КД достоверно снижает общую и аритмическую смертность среди различных категорий кардиологических пациентов. В настоящее время ИКД как для первичной, так и для вторичной профилактики ВСС считается «золотым стандартом» за счет эффективного снижения смертности и увеличения продолжительности жизни больных по сравнению с изолированным приемом медикаментозной антиаритмической терапии и/или катетерными процедурами, в связи с чем ежегодно отмечается увеличение количества имплантированных устройств [5].

## Выбор ИКД и позиционирования электродов

На сегодняшний день технология ИКД отработана и стандартизирована, ее модификации в основном касаются количества имплантируемых электродов, что определяет вид кардиовертера-дефибриллятора (КД) (одно- или двухкамерный), выбора мест их позиционирования, а также особенностей программирования.

Важно отметить, что большинство хорошо контролируемых РКИ и объединенные метаанализы не показали превосходства двухкамерного КД с точки зрения неадекватных шоков, госпитализации или выживания по сравнению с однокамерными системами [8]. Однокамерный КД может быть предпочтительнее двухкамерного устройства, за исключением тех пациентов, у которых есть симптомная брадикардия из-за синдрома слабости синусового узла, паузозависимая желудочковая тахикардия (ЖТ), и, возможно, тех, у кого более низкая частота ЖТ [9]. Кроме того, подходящими кандидатами для имплантации двухкамерного КД могут быть пациенты с пароксизмальной предсердной аритмией, в этом случае наличие предсердного электрода позволяет проводить более детальную диагностику для разграничения наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Двухкамерный КД имеет больше потенциальных рисков смещения и неисправности электродов, более высокие общие затраты и более низкую долговечность батареи. Таким образом, решение вопроса о двухкамерном КД должно быть основано на клинической необходимости двухкамерной стимуляции [7].

Основными местами позиционирования электродов являются апикальная и септальная позиции, при этом часть исследователей [10, 11] отдают предпочтение апикальному расположению. По данным С. Gerald et al. [12], размещение электрода в септальной позиции имеет эффективность, схожую с эффективностью при апикальном размещении. Недавно проведенный метаанализ [13] 4 РКИ не выявил существенных различий по времени выполнения процедуры установки КД, адекватных/неадекватных шоковых разрядов и смертности между пациентами с шоковыми электродами, имплантированными в апикальном и неапикальном положениях. У пациентов с кардиоресинхронизаторами

неапикальная позиция оказалась связана с более выраженным уменьшением ширины комплексов QRS, но без различий в уровне смертности [14].

Для снижения риска имплантации электрода в рубцовые и ишемизированные участки миокарда при ишемической болезни сердца было предложено первично оценивать жизнеспособность сердечной мышцы с помощью эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, перфузионной сцинтиграфии, однако большинство этих исследований пока не входит в стандарт обследования пациента перед ИКД [15].

С помощью анализатора проводится оценка адекватности положения электродов путем измерения амплитуды внутрисердечного потенциала, порога электрической стимуляции и электродного импеданса. Оптимально, когда перечисленные выше характеристики полностью соответствуют требованиям завода-изготовителя КД. Тестирование порога дефибрилляции (ПДФ) в первые годы развития технологии проводилось регулярно во время установки КД. В настоящее время в связи с улучшением методов имплантации и ускорением времени зарядки устройства ПДФ-тестирование стало менее актуальным. По данным двух РКИ — NORDIC ICD [16] и SIMPLE [17], на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено различий в эффективности первого шокового разряда и в частоте комбинированной конечной точки (неудачный обоснованный шоковый разряд и аритмическая смерть) в группах с тестированием ПДФ и без тестирования. После получения результатов этих РКИ рутинное ПДФ-тестирование больше не рекомендуется для пациентов при первичной установке КД. Следует отметить, что эти исследования не касались пациентов с факторами, которые могут приводить к более высокому ПДФ, такими как правостороннее расположение устройства или сопутствующее антиаритмическое лечение. Следовательно, вопрос о целесообразности проведения ПДФ-тестирования у конкретного пациента должен решаться хирургом-аритмологом, исходя из клинического сценария. ПДФ-тестирование может выполняться, например, для подтверждения эффективности дефибрилляции после ревизии системы у пациентов с неудачным КД-шоковым разрядом.

Интраоперационно после установки КД с помощью внутрисердечного электрофизиологического исследования проводится оценка положения электродов, эффективности детекции и купирования патологических аритмий (программирование «окон» фибрилляции желудочков и ЖТ — определенной частоты сердечных сокращений, которая будет расцениваться как та или иная аритмия). В настоящее время наиболее эффективным считается купирование ЖТ методом анитахикардической стимуляции (АТС), а не шокового разряда. Для применения АТС рекомендовано использование пролонгированной детекции [18, 19].

## Особенности программирования КД для распознавания и купирования аритмий

У предыдущих поколений КД упор делался на раннее выявление ЖТ и максимально быстрое выполнение шокового разряда в связи с длительным временем зарядки. После модификации устройств и появления большого количества данных о том, что необоснованные разряды КД могут привести к повреждению миокарда, рекомендации по про-

граммированию КД [7] были изменены в пользу пролонгирования детекции (увеличения времени распознавания) тахикардии с возможностью проведения АТС вместо шокового разряда. В 3 РКИ (MADIT-RIT [20], ADVANCE III [21] и PROVIDE [22]) изучались стратегии пролонгированной детекции тахикардии по сравнению с традиционными более короткими интервалами обнаружения. Во всех РКИ было продемонстрировано, что длительные интервалы детекции имеют прямую корреляционную связь с уменьшением количества шоковых разрядов. Кроме того, MADIT-RIT [20] и PROVIDE [22] также продемонстрировали более высокую выживаемость в группах с пролонгированной детекцией. На основании этих результатов в «Экспертном консенсусе по оптимальному программированию и тестированию КД» HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE 2015 г. [23] рекомендациям по программированию пролонгированной детекции присвоен уровень доказательности IA. В 2019 г. были опубликованы новые критерии программирования КД в обновлении Консенсуса экспертов HRS/EHRA/APHRS/APHRS 2019 г. [24], которые включают следующие основные положения:

1. Длительность детекции тахикардии должна быть запрограммирована так, чтобы тахикардия продолжалась не менее 6 с или 30 интервалов до завершения обнаружения; продолжительность детекции должна составлять 2,5 с для частоты сокращения желудочков  $\geq 250$  в минуту (опция высокоскоростной терапии); интервал детекции, равный 2,4 с, допускается, если не программируется 30-интервальная задержка.
2. Предел зоны медленной тахикардии должен быть запрограммирован между 185 и 200 ударами в минуту.
3. Должны быть запрограммированы дифференциальные алгоритмы распознавания наджелудочковой тахикардии от ЖТ при отсутствии полной блокады сердца.
4. АТС должна быть запрограммирована для всех желудочковых тахикардий, доступных для АТС-терапии.

По данным исследований [25–27], стандартное программирование КД по параметрам завода-изготовителя считается более безопасным и эффективным по сравнению с произвольным выбором программируемых параметров врачами [25]. В работе D.V. Kramer et al. [26] было продемонстрировано, что тщательная экстраполяция принципов программирования, согласно действующим рекомендациям [5], связана со снижением потребности в КД-терапии на 53% ( $p < 0,01$ ) и частоты шокового разряда КД на 50% ( $p = 0,02$ ), однако достоверного снижения смертности не было выявлено (6% против 11% в сравниваемых группах,  $p = 0,22$ ). В связи с этим в Консенсусе экспертов 2019 г. [24] прописаны стандартные параметры программирования для всех существующих моделей КД.

## ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НА ГОСПИТАЛЬНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ ПОСЛЕ ИКД

Послеоперационное наблюдение при ревматической и вторичной ИКД подразумевает назначение и регулярный прием оптимально подобранного пациенту медикаментозного лечения для контроля частоты ритма сердца и поддержания компенсированного состояния организма в целом, а также динамическое наблюдение хирургом-аритмологом [28]. В раннем послеоперационном периоде следует

уделить особое внимание профилактике и, при необходимости, устранению возможных специфических осложнений после ИКД: гемоперикарда (1:300–400 имплантаций), пневмоторакса (1:150–200), гемоторакса (1:150–200), дислокации электрода (1:100–150), гнойных осложнений (1:150), венозного тромбоза (1:200), пролежней КД (1:120–150) [29]. Следует отметить, что данные по частоте развития осложнений после ИКД существенно разнятся в РКИ и реальной клинической практике. Так, по данным РКИ, общая совокупная частота осложнений (без необоснованных шоковых разрядов) составила 9,1%, а по объединенным данным регистров, частота общих серьезных осложнений в 3 раза ниже — 3,08%, что может свидетельствовать о занижении показателей в регистрах [30].

На амбулаторном этапе у 25% пациентов возникает потребность во внеплановом контроле работы КД ввиду возникновения необоснованных шоковых разрядов, приводящих к преждевременному истощению батареи устройства, повреждению миокарда, прогрессированию сердечной недостаточности и, как следствие, росту смертности в 1,9–5,6 раза [28]. Кроме того, в 30% случаев возможно возникновение дисфункции аппарата или повреждение его электрода, распознаваемых как патологическая желудочковая активность (высокочастотный шум, артефакты), избыточная или недостаточная чувствительность (сенсинг) внутрисердечного сигнала, нарушения порога стимуляции [28, 29]. Таким образом, помимо диспансерного наблюдения у кардиолога с обязательным соблюдением всех рекомендаций по медикаментозной терапии, необходимы плановые проверки КД у хирурга-аритмолога 1 раз в год, а также внеплановые проверки КД после каждого его срабатывания.

Согласно исследованиям ALTITUDE [31] и TRUST [32], доказавшим преимущества удаленного мониторинга (УМ) перед традиционным наблюдением после ИКД, удаленная телеметрия и УМ призваны разрешить проблемы амбулаторного наблюдения за пациентами с имплантированными устройствами. В этих исследованиях были показаны существенные преимущества в выживаемости в течение первого года после ИКД или кардиоресинхронизирующей терапии (92% и 88% соответственно) в группах УМ, при этом именно дистанционное наблюдение ассоциировалось с высокой эффективностью КД и кардиоресинхронизирующей терапии ( $p < 0,0001$ ). УМ позволяет обеспечить непрерывную диагностику состояния пациентов с КД, что способствует сокращению количества визитов в клинику, обоснованию потребности в перепрограммировании при многократных срабатываниях и в принципе целесообразен для оценки качества работы КД и сроков службы его батареи [33]. Для обеспечения УМ в КД есть микроантенна, которая подает сигнал на внешний передатчик (трансмисмиттер), затем зашифрованные данные передаются в центральную базу данных производителя. Это происходит или по аналоговой телефонной сети, или с помощью технологии сотовой связи. В последующем данные передаются на соответствующую интернет-платформу клиники, которая может быть доступна врачу или квалифицированному персоналу. Лечащий врач может быть предупрежден по факсу, сотовому телефону или электронной почте о наступлении нежелательного события посредством уведомлений. Частоту опроса КД устанавливает врач, но не чаще, чем 1 раз в 21 день. Участие самого пациента не требуется, передача информации происходит ночью, когда пациент спит. Кроме того, есть возможность активной «незаплани-

рованной» передачи данных с помощью «телеметрической головки» с участием пациента.

Наряду с тем, что система УМ помогает оптимизировать наблюдение за пациентом с КД, она не позволяет перепрограммировать КД удаленно и имеет ряд нерешенных вопросов, в первую очередь связанных с отсутствием стандартов и клинических руководств по использованию УМ в России. Кроме того, проблемы с телемониторингом зачастую связаны с организационными аспектами, что не позволяет в полной мере реализовывать данную методику в различных субъектах РФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние 20 лет был достигнут огромный прогресс в применении КД-терапии для профилактики ВСС. В настоящее время существуют различные варианты выбора устройства, в том числе подкожные и носимые КД. В дальнейшем технологические достижения должны заключаться в интеграции экстравазального КД с кардиостимуляторами, использовании аккумуляторных батарей, в развитии и широком внедрении УМ и телемедицинских технологий, что позволит повысить эффективность применения КД в реальной клинической практике. Необходимо создание регистров и проведение их адекватного мониторинга и анализа данных, что позволит понять, насколько полно соблюдаются существующие клинические рекомендации по профилактике ВСС в реальной клинической практике, поможет выявить существующие проблемы отбора пациентов, их последующего амбулаторного наблюдения и определить пути оптимизации практического использования КД.

## Литература/References

- Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 2014;35(25):1642–1651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu176.
- Borne R.T., Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):859–865. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.428.
- Sweeney M.O., Sherfese L., Degroot P.J. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm.* 2010;7(3):353–360. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.11.027.
- Kadish A., Dyer A., Dautert J.P. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151–2158. DOI: 10.1056/NEJMoa033088.
- ACC/AHA/HRS guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):1–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.02.032.
- Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс; 2017. [Revishvili A.Sh., Boicov S.A., Davtjan K.V. Clinical practice guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. 3 ed. M.: MAKS Press; 2017 (in Russ.).]
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, 2017. Executive summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):e190–e252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.

- Zeitler E.P., Sanders G.D., Singh K. et al. Single vs. dual chamber implantable cardioverter-defibrillators or programming of implantable cardioverter-defibrillators in patients without a bradycardia pacing indication: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2018;20(10):1621–1629. DOI: 10.1093/eurpace/euy183.
- Kolb C., Sturmer M., Babuty D. et al. Relation between detection rate and inappropriate shocks in single versus dual chamber cardioverter-defibrillator — an analysis from the OPTION trial. *Sci Rep.* 2016;6:21748. DOI: 10.1038/srep21748.
- Amit G., Wang J., Connolly S.J. Apical versus non-apical lead: is ICD lead position important for successful defibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(5):581–586. DOI: 10.1111/jce.12952.
- Osorio A.P.S., Warpechowski S.N., Ley A.L.G. Analysis of Dysynchrony and ventricular function in right univentricular stimulation at different positions. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(6):492–497. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0056.
- Kaye G.C., Eng L.K., Hunt B.J. A comparison of right ventricular non-apical defibrillator lead position with traditional right ventricular apical position: a single center experience. *Heart Lung Circ.* 2015;24(2):179–184. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.08.008.
- Garg J., Chaudhary R., Shah N. et al. Right ventricular apical versus non-apical implantable cardioverter defibrillator lead: a systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2017;50(5):591–597. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.05.003.
- Irvine J., Dorian P., Baker B. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J.* 2002;144(2):282–289. DOI: 10.1067/mhj.2002.124049.
- Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И. и др. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник аритмологии.* 2018;91:5–10. [Atabekov T.A., Batalov R.E., Sazonova S.I. Selection of site of the defibrillating electrode implantation guided by myocardial perfusion scintigraphy in patients with coronary heart disease. *Journal of arrhythmology.* 2018;91:5–10 (in Russ.).]
- Bansch D., Bonnemeier H., Brandt J. et al. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2015;36(37):2500–2507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv292.
- Healey J.S., Hohnloser S.H., Glikson M. et al. Shockless IMPLant Evaluation [SIMPLE]. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet.* 2015;385(9970):785–791. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61903-6.
- Sanders P., Connolly A.T., Nabutovsky Y. Increased hospitalizations and overall healthcare utilization in patients receiving implantable cardioverter-defibrillator shocks compared with antitachycardia pacing. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(2):243–253. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.09.004.
- Zaman J.A.B., Chua K., Sovari A. Early diagnosis of defibrillation lead dislodgement. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(8):1075–1088. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.03.015.
- Moss A.J., Schuger C., Beck C.A. et al. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2275–2283. DOI: 10.1056/NEJMoa1211107.
- Gasparini M., Proclemer A., Klersy C. et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(18):1903–1911. DOI: 10.1001/jama.2013.4598.
- Saeed M., Hanna I., Robotis D. et al. Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(1):52–59. DOI: 10.1111/jce.12273.
- Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.

24. Stiles M.K., Fauchier L., Morillo C.A., Wilkoff B.L. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):e220–e228. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.02.034.
25. Wilkoff B.L., Fauchier L., Stiles M.K., Morillo C.A. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):50–80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.10.018.
26. Kramer D.B., Friedman P.A., Kallinen L.M., Morrison T.B. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):42–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.031.
27. Cronin E., Jones P., Seth M., Varma N. Right ventricular pacing increases risk of appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks asymmetrically. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(10):e004711. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004711.
28. Lampert R., Wang Y., Curtis J.P. Variation among hospitals in selection of higher-cost, higher-tech, implantable cardioverter-defibrillators: data from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) implantable cardioverter/defibrillators (ICD) registry. *Am Heart J*. 2013;165(6):1015–1023. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.003.
29. Sacher F., Tedrow U.B., Field M.E. Ventricular tachycardia ablation: evolution of patients and procedures over 8 years. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(3):153–161. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.769471.
30. Ezzat V.A., Lee V., Ahsan S. et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart*. 2015;2:e000198. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000198.
31. Beau S., Greer S., Ellis C.R. Performance of an ICD algorithm to detect lead noise and reduce inappropriate shocks. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45(2):225–232. DOI: 10.1007/s10840-015-0081-6.
32. Varma N., Epstein A., Irimpen A. TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation*. 2010;122(4):325–332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
33. Borne R.T., Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):859–865. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.428.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Талибуллин Ильяс Вильямович** — аспирант ФГБНУ НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0001-5790-1158.

**Лебедева Наталия Борисовна** — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации

НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-2769-3807.

**Парфенов Павел Геннадьевич** — ординатор-кардиолог НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-0019-766X.

**Мамчур Сергей Евгеньевич** — д.м.н., заведующий лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-8277-5584.

**Контактная информация:** Лебедева Наталия Борисовна, e-mail: lebenb@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 09.12.2021.**

**Поступила после рецензирования 10.01.2022.**

**Принята в печать 02.02.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ilyas V. Talibullin** — postgraduate student of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5790-1158.

**Nataliya B. Lebedeva** — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Rehabilitation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2769-3807.

**Pavel G. Parfenov** — resident of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0019-766X.

**Sergey E. Mamchur** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Abnormal Heart Rhythm and Electric Heart Stimulation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8277-5584.

**Contact information:** Nataliya B. Lebedeva, e-mail: lebenb@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 09.12.2021.**

**Revised 10.01.2022.**

**Accepted 02.02.2022.**



## Показания к применению:<sup>1</sup>

- Профилактика повторного инфаркта миокарда
- Нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия
- Профилактика повторного ишемического инсульта
- Профилактика повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА)
- Профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

# ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг  
таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, № 28 и № 100



**таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой**



**имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки<sup>1</sup>**



**можно купить в аптеке без рецепта врача**



**доступен каждому пациенту для длительной терапии**



**упаковки №28 и №100**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

реклама

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия  
Адрес: Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

RUS-GPS-THR-NON-01-2021-1565-updated

**BAUSCH** Health

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32

## Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение

В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова

ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

### РЕЗЮМЕ

Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), — трудный со всех точек зрения диагноз. Клинические проявления этой патологии могут быть неспецифичными либо стертыми, при этом неизвестны ее отдаленные последствия для пациента. Диагностические подходы сложны и практически неосуществимы в условиях ковидных клиник. Проводимая у пациентов с COVID-19 терапия несет потенциальную угрозу миокарду.

Целью настоящего обзора стало обобщение имеющейся на сегодняшний день информации о клинических аспектах и медикаментозном лечении воспалительного миокардиального повреждения при COVID-19. Проанализировано более 300 источников литературы соответствующей тематики, а наиболее значимая информация в свете обсуждаемой проблемы приведена в статье.

Результаты анализа актуальной мировой литературы продемонстрировали убедительные доказательства возможного развития миокардита в рамках новой коронавирусной инфекции. Значительные сложности представляет гистологическая верификация миокардиального повреждения, ассоциированного с COVID-19, так как в условиях тяжелого течения инфекции выполнение эндомиокардиальной биопсии не всегда возможно. В связи с этим статистические данные не отражают полной информации о распространенности миокардитов, ассоциированных с COVID-19. Медикаментозные подходы ввиду недостаточной изученности патогенеза воспалительных миокардиальных повреждений не разработаны и носят в основном эмпирический характер. Ввиду неоднозначности прогноза пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, требуется дальнейшее изучение проблемы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, миокардиальное повреждение, сердечно-сосудистая система, клинические проявления, лечение, медикаментозное влияние.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):26–32. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32.

## COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment

V.A. Sergeeva, T.E. Lipatova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

### ABSTRACT

Myocarditis associated with the novel coronavirus infection (COVID-19) is a challenging diagnosis. Clinical presentations of this disease are either non-specific or occult. Meanwhile, long-term outcomes are unknown. Diagnostic approaches are challenging and virtually impossible to be applied in the COVID-19 hospitals. In addition, therapy for the COVID-19 infection is potentially harmful to the myocardium.

This review article summarizes currently available published data on the clinical aspects and medical treatment for inflammatory myocardial damage in the COVID-19 infection. More than 300 publications were analyzed. This paper addresses the most relevant information.

International published data provide strong evidence of the potential development of myocarditis secondary to the COVID-19 infection. Histological verification of myocardial damage is associated with significant differences since endomyocardial biopsy is not always possible in the setting of severe infection course. As a result, statistical data do not fully represent the prevalence of COVID-19-associated myocarditis. Pharmacotherapeutic strategies are generally empirical due to the understudied pathogenesis of inflammatory myocardial damage. Further studies are needed, given a controversial prognosis of COVID-19-associated myocarditis.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, myocardial damage, cardiovascular system, clinical presentations, treatment, drug effects.

**FOR CITATION:** Sergeeva V.A., Lipatova T.E. COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(1):26–32 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32.

### ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Первичной мишенью вируса стала дыхательная система, однако по мере увеличения числа клинических наблюдений стало очевидным вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Миокардит — воспалительное заболевание сердца, при котором вирусы рассматриваются как наиболее вероятный этиологический фактор [1]. При этом патогенетические механизмы воздействия вирусов на сердце до конца не ясны. Известно как о прямом повреждающем действии вирусов на клетки миокарда, так и об иммуноопосредованном [2]. В настоящее время кардиотропность SARS-CoV-2 обсуждается. Прямое повреждающее

действие SARS-CoV-2 связывают с его проникновением в кардиомиоциты через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), что, вероятно, приводит к развитию миокардита. Иммуноопосредованное действие можно объяснить формированием патологического системного воспалительного ответа, называемого еще «цитокиновым штормом», при котором отмечается гиперпродукция цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) -6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др.), что приводит к повреждению ткани миокарда и полиорганной недостаточности [3, 4]. Дополнительную роль в повреждении миокарда могут играть поражение микроциркуляторного русла, связанное с прямым повреждающим действием вируса на клетки эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции, а также метаболический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [5]. Последнее нарушение обусловлено развитием гипоксемии на фоне повреждения легочной ткани и описанного некоторыми авторами прямого повреждающего воздействия вируса на эритроциты, при котором SARS-CoV-2 способен связываться с бета-цепью гидроксигемоглобина, в результате чего порфирин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии [6]. Существенная роль отводится дисбалансу в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), который развивается из-за снижения экспрессии рецепторов АПФ-2 при высокой вирусной нагрузке SARS-CoV-2. При этом падает уровень защитного ангиотензина (АТ) на фоне роста количества АТ II, который вызывает активацию симпатно-адреналовой системы, повышение артериального давления, увеличение потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикцию, развитие фиброза, активацию воспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза [4, 7]. Описанные патогенетические механизмы могут способствовать развитию миокардиального повреждения в рамках COVID-19, а также приводить к прогрессированию имеющихся у пациента сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельного обсуждения заслуживает кардиотоксичность используемых при лечении COVID-19 лекарственных средств как этиологический фактор развития миокардиального поражения. По мнению некоторых авторов [8, 9], применение определенных препаратов может инициировать развитие лекарственного миокардита.

Частота миокардитов, ассоциированных с COVID-19, точно не установлена. Диагностика миокардита представляет определенные сложности, особенно в условиях ведения пациентов с COVID-19. «Золотым стандартом» диагностики остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), проведение которой у пациентов с COVID-19 далеко не всегда представляется возможным [10]. Наиболее доступными методами инструментального обследования пациентов с предполагаемым поражением сердца в условиях ковидных клиник остаются электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ), а также лабораторные методы (тропонины, мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок и др.) [11, 12]. Однако результаты этих исследований не всегда напрямую свидетельствуют именно о воспалительном характере поражения миокарда. В этой связи в литературе часто используют термин «миокардиальное повреждение», а не «миокардит», подразумевая, что за этим понятием скрывается довольно большой круг патологий, включающий и воспалительное поражение миокарда [3, 4, 9, 13].

Проанализировав доступные литературные источники, содержащие результаты ЭМБ и аутопсий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, R. Kawakami et al. [5] пришли к выводу о том, что миокардит в рамках COVID-19 является достаточно редким клиническим проявлением; частота подтвержденного миокардита в образцах ткани миокарда суммарно составила 4,5%. Согласно другому источнику [14] около 7% смертей пациентов с COVID-19 обусловлено миокардитом. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца — информативный неинвазивный визуализирующий метод диагностики миокардита — к сожалению, тоже не является общедоступной. В этой связи накопление информации о клинических проявлениях миокардита приобретает первостепенное значение для клиницистов.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИОКАРДИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

Клинические проявления миокардита весьма разнообразны ввиду различия форм, характера течения заболевания, гендерных особенностей и наличия коморбидных состояний пациента [2, 15, 16]. Спектр клинических проявлений может варьировать от легких симптомов, таких как дискомфорт в груди, одышка и утомляемость, до более серьезных симптомов, связанных с право- и левожелудочковой недостаточностью, кардиогенным шоком, аритмией и внезапной сердечной смертью при фульминантном миокардите [15]. По данным крупного метаанализа [17] 10 исследований с участием 1995 пациентов с COVID-19, общими симптомами у них были лихорадка (88,5%), кашель (68,6%), миалгия или усталость (35,8%), кашель с мокротой (28,2%) и одышка (21,9%), а также головная боль или головокружение (12,1%), диарея (4,8%), тошнота и рвота (3,9%). Как было отмечено, фактическая частота миокардитов, ассоциированных с COVID-19, не установлена. Для сравнительной оценки клинических проявлений, возникающих у пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, приводим данные нескольких наиболее значимых метаанализов [18–21], в которые были включены клинические наблюдения пациентов с установленным диагнозом «миокардит» (см. таблицу).

Суммируя данные представленных метаанализов [18–21], можно сделать вывод, что у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, выявляются в основном неспецифичные жалобы: одышка, лихорадка, кашель. Эти клинические проявления ожидаемы и у пациентов без поражения сердца. Боли в грудной клетке, «перебои» в работе сердца не были ведущими симптомами. В своем обзоре K. Sawalha et al. [20] также отметили, что среди пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, часто регистрировались нарушения гемодинамики в виде шоков (64%), из которых 71% — кардиогенный, 29% — смешанный (кардиогенный и септический шок). Практически все метаанализы демонстрируют преобладание мужчин среди пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией. Возраст пациентов в выборках был различен, но большинство было старше 50 лет. Там, где имелась возможность установить коморбидность пациентов с COVID-19, у мужчин преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение. Среди женщин фертильного возраста у нескольких па-

**Таблица.** Клинические симптомы у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, по данным нескольких метаанализов**Table.** Clinical presentations COVID-19-associated myocarditis according to several meta-analyses

Источник, дата публикации References	Количество пациентов (жен./муж.) Number of patients (Women/men)	Медиана возраста, лет Median of age, years	Коморбидность, % Comorbidities, %	Встречаемость клинических проявлений, % Clinical presentations, occurrence, %
Pirzada A. et al. [18], 2020 г.	2/7	32/61	Нет информации No data	<p>Одышка / Dyspnea 100/85,7</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 50/28,6</p> <p>Кашель / Cough 50/71,4</p> <p>Мокрота / Sputum 50/14,3</p> <p>Лихорадка / Fever 50/28,6</p> <p>Диарея / Diarrhea 50/42,9</p> <p>Судороги / Seizures 50/0</p> <p>Утомляемость / Fatigue 0/42,9</p> <p>Рвота / Vomiting 0/14,3</p> <p>Тошнота / Nausea 0/14,3</p> <p>Потеря сознания / Loss of consciousness 0/14,3</p>
Çinar T. et al. [19], 2020 г.	6/10	45,8/49,6	<p>Артериальная гипертензия Hypertension 16,7/40</p> <p>Ожирение / Obesity 33,3/10</p> <p>Бронхиальная астма Asthma 0/10</p> <p>Саркоидоз / Sarcoidosis 0/10</p> <p>Эпилепсия / Epilepsy 0/10</p> <p>Беременность у 2 пациенток (сроки: 33 и 39 нед.) Pregnancy (two women, 33 weeks and 39 weeks)</p>	<p>Одышка / Dyspnea 50/80</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 33,3/30</p> <p>Кашель / Cough 33,3/20</p> <p>Лихорадка / Fever 16,7/40</p> <p>Рвота / Vomiting 16,7/0</p> <p>Диарея / Diarrhea 16,7/20</p> <p>Утомляемость / Fatigue 16,7/10</p> <p>Миалгия / Myalgia 0/30</p>
Sawalha K. et al. [20], 2021 г.	6/8	48,3/52	<p>Неишемическая кардиомиопатия (фракция выброса левого желудочка 40%) Non-ischemic cardiomyopathy (left ventricular ejection fraction 40%) 16,7/0</p> <p>Туберкулез лимфоузлов Lymph node tuberculosis 16,7/0</p> <p>Артериальная гипертензия Hypertension 16,7/37,5</p> <p>Мигрень / Migraine 16,7/0</p> <p>Аллергический кашель Allergic cough 0/12,5</p> <p>Курение / Smoking 0/12,5</p>	<p>Одышка / Dyspnea 66,7/75</p> <p>Кашель / Cough 66,7/50</p> <p>Лихорадка / Fever 66,7/62,5</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 50/50</p> <p>Боль в левом плече Left shoulder pain 16,7/0</p> <p>Утомляемость / Fatigue 16,7/0</p> <p>Диарея / Diarrhea 0/37,5</p> <p>Тошнота / Nausea 0/25</p> <p>Миалгия / Myalgia 0/12,5</p>



**Таблица (продолжение).** Клинические симптомы у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, по данным нескольких метаанализов

**Table (Continued).** Clinical presentations COVID-19-associated myocarditis according to several meta-analyses

Источник, дата публикации References	Количество пациентов (жен./муж.) Number of patients (Women/men)	Медиана возраста, лет Median of age, years	Коморбидность, % Comorbidities, %	Встречаемость клинических проявлений, % Clinical presentations, occurrence, %
Castiello T. et al. [21], 2021 г.	9/29	42,6/46,5	Сахарный диабет 1 типа / Type 1 diabetes 11,1/0	Одышка / Dyspnea 55,6/44,8
			Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes 0/10,3	Боль в грудной клетке Chest pain 44,4/20,7
			Бронхиальная астма / Asthma 11,1/6,9	Кашель / Cough 22,2/20,7
			Депрессия / Depression 11,1/0	Лихорадка / Fever 22,2/51,7
			Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease 11,1/0	Утомляемость / Fatigue 22,2/24,1
			Ожирение / Obesity 0/10,3	Потеря сознания Loss of consciousness 11,1/13,8
			Артериальная гипертензия / Hypertension 0/24,1	Сердцебиение / Palpitation 11,1/6,9
			Почечный трансплантат / Kidney transplant 0/3,4	Рвота / Vomiting 11,1/0
			Саркоидоз / Sarcoidosis 0/3,4	Диарея / Diarrhea 11,1/0
			Эпилепсия / Epilepsy 0/3,4	Летаргическое состояние Lethargy 11,1/0
			Дислипидемия / Dyslipidemia 0/3,4	Желудочно-кишечное расстройство Gastrointestinal distress 0/24,1
			Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation 0/3,4	Головная боль / Headache 0/6,9
			Инсульт / Stroke 0/3,4	Миалгия / Myalgia 0/6,9
			Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease 0/3,4	Головокружение / Dizziness 0/3,4
			Курение / Smoking 0/3,4	Одинофагия / Odynophagia 0/3,4
			Рак груди / Breast cancer 11,1/0	Бессимптомно / Asymptomatic 0/3,4
			Роды 1 мес. назад / Delivery 1 month ago 11,1	

**Примечание.** Через / указаны показатели для женщин и мужчин.

**Note.** Women/men.

циенток поражение миокарда развилось на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде, возможно, эти периоды могут быть опасны в плане развития воспалительного миокардиального повреждения [22]. По данным большинства исследователей [20, 23], летальность у пациентов с сочетанной патологией была выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний.

Опубликованные недавно результаты проспективного эпидемиологического когортного исследования CORONA Germany [24] продемонстрировали почти пятикратное увеличение риска смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 при манифестации клинических проявлений острых сердечно-сосудистых событий. Однако не стоит забывать, что существует категория пациентов, у которых симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствуют, при этом есть лабораторное подтверждение миокардиального повреж-

дения в виде повышения уровня сердечных тропонинов. Некоторые авторы [25, 26] связывают случаи внезапной сердечной смерти у пациентов с неотяжелым течением COVID-19, находящихся дома на амбулаторном лечении или карантине, с вероятным развитием желудочковой тахикардии и острого миокардита. Исследователи подчеркивают необходимость проведения МРТ-диагностики сердца пациентам с новой коронавирусной инфекцией даже после курса лечения и госпитализации ввиду того, что такие структурные изменения, как фиброз предсердий и желудочков, могут стать субстратом для жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Имеются публикации [18, 26, 27], согласно которым миокардит может быть случайной находкой на аутопсии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, не имевших клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы.

## МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИОКАРДИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Известно, что проникновение SARS-CoV-2 в организм пациента происходит опосредованно через рецепторы АПФ-2 [4, 7, 28]. Все больше публикаций [28, 29] подтверждают наличие внутриклеточного расположения вируса и возможности его прямого повреждающего действия на клетки миокарда. При этом нет понимания роли и механизмов влияния препаратов, блокирующих РААС. В настоящее время, если пациент получал препараты данной группы до заболевания новой коронавирусной инфекцией, то их прием рекомендовано продолжать [28]. Вероятно, у пациентов с миокардитом в рамках COVID-19, так же как и с миокардитом иной этиологии, препараты данной группы могут сыграть положительную роль в предотвращении развития или прогрессирования симптомов недостаточности кровообращения, однако следует ли их назначать пациентам с COVID-19, не получавшим их до этого, пока не ясно [30].

Рассматривая в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19 «цитокиновый шторм», практикующие врачи назначают значительно числу пациентов различные формы глюкокортикостероидов (ГКС) [18–20]. Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению миокардитов [2, 15] назначение ГКС требует разумного и взвешенного подхода: исключение острого периода инфекционного процесса, отсутствие положительного эффекта от проводимой терапии препаратами первого ряда (блокаторами РААС,  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками, антиаритмическими препаратами и пр.). Наибольшая эффективность ГКС описана у пациентов с миокардитами на фоне ревматических заболеваний [4]. Данные о влиянии ГКС на исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией противоречивы. Проведенный китайскими учеными метаанализ [31] 15 исследований с участием 5270 пациентов продемонстрировал, что наиболее часто ГКС назначаются при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Назначение препаратов этой группы ухудшает выживаемость, способствует увеличению продолжительности госпитализации, присоединению бактериальной коинфекции и гипокалиемии у пациентов с пневмонией. В то же время, по данным крупного клинического исследования RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY) [32], дексаметазон показал свое преимущество в снижении летальности у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оксигенотерапии, и в настоящее время включен в рекомендации по ведению пациентов с тяжелым течением COVID-19. Некоторые авторы [33] приводят собственный положительный клинический опыт использования ГКС при наблюдении fulminантных форм миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Другие исследователи [34] описывают наблюдения с благоприятным исходом острого течения миокардита без назначения ГКС. Таким образом, окончательная роль этих препаратов в лечении воспалительного процесса в сердечной мышце при COVID-19 остается неясной.

В качестве перспективного альтернативного лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 и клинической картиной «цитокинового шторма» врачами некоторых клиник [8, 9, 35] практикуется назначение тоцилизумаба — комбинационного гуманизированного моноклонального ан-

титела против ИЛ-6. Данный препарат предположительно положительно влияет на исходы у пациентов с тяжелым течением инфекции и снижает риски инвазивной ИВЛ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, однако число наблюдений невелико [35]. Также отсутствуют данные о влиянии препарата на течение миокардитов, ассоциированных с COVID-19.

В литературе [36, 37] все еще встречаются свидетельства применения при новой коронавирусной инфекции кардиотоксичных препаратов, обладающих слабыми иммуномодулирующими свойствами, таких как гидроксихлорохин, колхицин, а также антибиотиков (азитромицин, фторхинолоны). Известно, что их использование как самостоятельно, так и в составе комбинаций способствует увеличению продолжительности интервала QT, в результате чего может развиваться полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [8, 9]. Сходный побочный эффект отмечен у противовирусного препарата лопинавир (ритонавир) [8]. Нежелательными являются также лекарственные взаимодействия фавипиравира с антикоагулянтами, статинами, антиаритмическими препаратами [8, 9]. Описан прямой кардиотоксический эффект интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  [9]. Очевидно, что назначение этих препаратов в условиях предположительного или установленного диагноза миокардита является нежелательным. Некоторые авторы [9] подчеркивают, что назначение данных препаратов само по себе может способствовать развитию миокардиального повреждения и ухудшить прогноз у пациента.

С учетом развития эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции в условиях системного воспаления у пациентов с COVID-19, помимо препаратов, блокирующих РААС, в клинической практике применяются статины, антикоагулянты, дезагреганты [37, 38].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не показаны при воспалительном миокардиальном повреждении, их применение возможно при наличии сопутствующего перикардита [15]. Есть данные, свидетельствующие, что они способны повышать экспрессию АПФ-2-рецепторов на мембранах клеток, что теоретически может увеличивать проникающую способность SARS-CoV-2 внутрь клеток [39]. В противовес этому, есть публикация [40] о снижении синтеза РНК SARS-CoV-1 *in vitro* вне зависимости от активности циклооксигеназы на фоне приема индометацина. Учитывая противоречивые данные о применении НПВП, исследования эффективности и безопасности этих препаратов при новой коронавирусной инфекции следует продолжать. Один из препаратов данной группы (парацетамол) Европейское агентство лекарственных средств [41] считает наиболее предпочтительным выбором для купирования лихорадки и боли при инфекциях дыхательной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время идет накопление информации о внелегочных полиорганных проявлениях новой коронавирусной инфекции. Очевидно, что пациенты, имеющие исходно сочетанную патологию, находятся в зоне риска в отношении благоприятного прогноза течения заболевания [42–44]. Миокардиальное повреждение, развивающееся на фоне COVID-19, находится в зоне особого внимания исследователей, так как обуславливает увеличение

летальности [45]. Предположительно имеется несколько патогенетических механизмов, ответственных за развитие миокардита, ассоциированного с COVID-19. Наиболее вероятен иммунопосредованный механизм, возникающий вследствие «цитокинового шторма». Однако продолжается обсуждение и прямого цитопатического воздействия вируса на кардиомиоциты. Также свой вклад вносят эндотелиальная дисфункция, нарушение работы РААС, негативное медикаментозное воздействие препаратов, используемых для лечения инфекции SARS-CoV-2.

Установление диагноза «миокардит» с учетом особенностей клинической картины и неспецифичности симптоматики представляет значительные трудности. Термин «миокардиальное повреждение», базирующийся, по данным литературы, на определении повышения уровня сердечного тропонина, является, по сути, более емким понятием, чем «миокардит», так как может включать также состояния, обусловленные ишемией миокарда, и кардиомиопатию Такоцубо [46]. Для подтверждения диагноза «миокардит» необходимы дополнительные диагностические манипуляции: ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и в конечном итоге эндомикардиальная биопсия, проведение которых не всегда возможно в условиях ковидного стационара [47].

Медикаментозная терапия пациентов с воспалительным поражением миокарда, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, не разработана. По данным нескольких метаанализов, пациенты получают лечение согласно протоколам ведения COVID-19, при этом неизвестно о влиянии большинства препаратов на течение миокардита. Многие препараты, используемые для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, имеют потенциально негативное влияние на миокард и могут сами по себе спровоцировать миокардиальное повреждение.

Ответы на многие вопросы могут быть получены в рамках проведения эпидемиологического исследования пациентов с миокардитами, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией.

### Литература/References

- Dominguez F, Kuhl U, Pieske B. et al. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:178–187. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.10.018.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение миокардитов. 2020 (Электронный ресурс.) URL: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Miokardit.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf) (дата доступа: 09.10.2021). [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of myocarditis. 2020 (Electronic resource.) URL: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Myokardit.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Myokardit.pdf) (access date: 09.10.2021) (in Russ.)].
- Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. *Eur Heart J.* 2020;2:1–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
- Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):314–325. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.
- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism (Electronic resource.) URL: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d> (access date: 15.10.2021). DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v8.
- Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
- Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Long B., Brady W.J., Koifman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;18:1–4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y. et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49(6):681–685. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
- Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E. et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):299–305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
- Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography (Electronic resource.) URL: [http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance\\_English-1.pdf](http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf) (access date: 15.10.2021).
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intens Care Med.* 2020;6:1–4. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
- Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
- Сергеева В.А., Шмойлова А.С. Клинические проявления инфекционного миокардита у мужчин и женщин. *Клиницист.* 2017;11(4–1):45–49. [Sergeeva V.A., Shmoylova A.S. Clinical manifestations of infectious myocarditis in men and women. *Klinicist.* 2017;11(4–1):45–49 (in Russ.)].
- Li L., Huang T., Wang Y. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
- Pirzada A., Mokhtar A.T., Moeller A.D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open.* 2020;2(4):278–285. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
- Cinar T., Hayiroglu M.I., Cicek V. et al. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Méd Bras.* 2020;66(2):48–54. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.48.
- Sawalha K., Abozenah M., Kadado A.J. et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;23:107–113. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
- Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2021;27(1):251–261. DOI: 10.1007/s10741-021-10087-9.
- Сергеева В.А., Елисеева С.П., Журавлева Е.В. Перипартальная кардиомиопатия: 10-летнее клиническое наблюдение. *Фарматека.* 2018;6(359):80–83. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.80-83. [Sergeeva V.A., Elisseeva S.P., Zhuravleva E.V. Peripartum cardiomyopathy: 10-year clinical follow-up. *Farmateca.* 2018;6(359):80–83 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.80-83.
- Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E. et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):299–305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
- Gunawardene M.A., Gessler N., Wohlmuth P. et al. Prognostic Impact of Acute Cardiovascular Events in COVID-19 Hospitalized Patients — Results from the CORONA Germany Study. *J Clin Med.* 2021;10(17):3982. DOI: 10.3390/jcm10173982.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
- Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-nCoV infection (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

27. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
28. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med.* 2020;46:586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
29. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2440–2447. DOI: 10.1002/ehf2.12805.
30. Goha A., Mezue K., Edwards P. et al. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol.* 2020;43(11):1216–1222. DOI: 10.1002/clc.23406.
31. Yang Z., Liu J., Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):13–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
32. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
33. Doyen D., Mocerri P., Ducreux D., Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet.* 2020;395(10235):1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0.
34. Garot J., Amour J., Pezel T. et al. SARS-CoV-2 Fulminant Myocarditis. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1342–1346. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.060.
35. Liu B., Li M., Zhou Z. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS). *J Autoimmun.* 2020;111:102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
36. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E. et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–163. DOI: 10.1080/14787210.2020.1813024.
37. Trivedi N., Verma A., Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12593–12608. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24057.
38. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655.
39. Qiao W., Wang C., Chen B. et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97–106. DOI: 10.1159/000375362.
40. Amici C., di Caro A., Ciucci A. et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther.* 2006;11(8):1021–1030.
41. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 (Electronic resource.) URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-antiinflammatories-covid-19> (access date: 01.09.2021).
42. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76:428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
43. Guo L., Shi Z., Zhang Y. et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108346. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108346.
44. Angeli F., Masnaghetti S., Visca D. et al. Severity of COVID-19: The importance of being hypertensive. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90:1372. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1372.
45. Bonow R.O., Fonarow G.C., O’Gara P.T., Yancy C.W. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–753. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
46. Giustino G., Croft L.B., Oates C.P. et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):628–629. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.068.
47. D’Andrea A., Di Giannuario G., Marrazzo G. et al. The role of multimodality imaging in COVID-19 patients: from diagnosis to clinical monitoring and prognosis. *G Ital Cardiol.* 2020;21:345–353.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сергеева Виктория Алексеевна** — к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0003-3517-8231.

**Липатова Татьяна Евгеньевна** — д.м.н., заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-7401-9930.

**Контактная информация:** Сергеева Виктория Алексеевна, e-mail: [viktoria sergeeva@mail.ru](mailto:viktoria sergeeva@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 17.11.2021.**

**Поступила после рецензирования 10.12.2021.**

**Принята в печать 11.01.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Victoria A. Sergeeva** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Therapy with the Courses of Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3517-8231.

**Tatjana. E. Lipatova** — D. Sc. (Med.), Head of Department of Therapy with the Courses of Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7401-9930.

**Contact information:** Victoria A. Sergeeva, e-mail: [viktoria sergeeva@mail.ru](mailto:viktoria sergeeva@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 17.11.2021.**

**Revised 10.12.2021.**

**Accepted 11.01.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-33-38

## Новый взгляд на применение препарата эсцината натрия у пациентов с постковидным синдромом

З.Х. Шугушев<sup>1,2</sup>, А.А. Акулова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия<sup>2</sup>ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с ее полисистемным поражением, развитием долгосрочных осложнений — так называемым постковидным синдромом, снижением работоспособности и качества жизни населения, отсутствием единой схемы лечения привело к необходимости поиска новых препаратов или расширения показаний уже существующих препаратов. Эсцин (активный компонент *Aesculus hippocastanum*, или конского каштана) известен на фармакологическом рынке как флеботропный препарат. В обзоре представлены недавние фармакологические и клинические данные о противоотечном, противовоспалительном и антиоксидантном действии препарата эсцината натрия у пациентов с постковидным синдромом. Противовоспалительное и противовирусное действие эсцината натрия заключается в том, что он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1 $\beta$ , в липополисахаридных стимулированных макрофагальных клетках RAW264.7. В России эсцин входит в состав препарата, созданного на основе экстракта семян конского каштана и тиамин (витамин B<sub>1</sub>). С учетом эффективности эсцината натрия в ряде экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, а также его противовирусных и противовоспалительных свойств данный препарат может назначаться в составе терапии при развитии осложнений после перенесенного COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эсцинат натрия, постковидный синдром, противовоспалительное действие, флеботропный препарат, SARS-CoV-2.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шугушев З.Х., Акулова А.А. Новый взгляд на применение препарата эсцината натрия у пациентов с постковидным синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):33–38. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-33-38.

## New look on the use of sodium escinate in patients with post-COVID conditions

Z.Kh. Shugushev<sup>1,2</sup>, A.A. Akulova<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Central Clinical Hospital RZD-Meditsina, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The emergence of the COVID-19 infection associated with multisystem disorders, long-term-complications (post-COVID conditions), low productivity and reduced quality of life, the lack of a unified treatment resulted to the search of novel agents and expansion of indication for use of pre-existing medications. Escine is an active ingredient of *Aesculus hippocastanum* (horse chestnut) which is well-known in the phlebological pharmaceutical market. This paper reviews recent pharmacological and clinical data on anti-edematous, anti-inflammatory, and antioxidant effects of sodium escinate in post-COVID conditions. The anti-inflammatory and antiviral effects of sodium escinate involve inhibiting the secretion of proinflammatory cytokines (including tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 1 $\beta$ ) by LPS-induced RAW264.7 macrophages. In Russia, escine is a component of a combined formulation based on horse chestnut seed extract and thiamine (vitamin B<sub>1</sub>). Given efficacy of sodium escinate (based on the results of *in vitro* and *in vivo* experimental studies) and its antiviral and anti-inflammatory properties, this agent can be prescribed for the COVID-19 complications.

**KEYWORDS:** sodium escinate, post-COVID conditions, anti-inflammatory effects, phlebological agent, SARS-CoV-2.

**FOR CITATION:** Shugushev Z.Kh., Akulova A.A. New look on the use of sodium escinate in patients with post-COVID conditions. Russian Medical Inquiry. 2022;6(1):33–38 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-33-38.

### ВВЕДЕНИЕ

Практически каждый пациент, перенесший инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, сталкивается с так называемым постковидным синдромом (ПКС). Еще одно название ПКС — «длительный COVID-синдром», он включает симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжают более 3 нед. и не объясняются альтернативным диагнозом [1]. Данный синдром включает

широкий спектр жалоб, что требует назначения различных лекарственных препаратов и витаминов.

Накопленные ранее данные свидетельствуют о том, что эсцинат натрия (эсцин) оказывает не только противоотечное действие, но и мощное противовоспалительное и противовирусное действие. Он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , в липопо-

лисахаридных стимулированных макрофагальных клетках RAW264.7 [2]. В клиническом центре Китая эсцинат натрия зарегистрировали как препарат для лечения пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Понимание патогенеза SARS-CoV-2-инфекции позволяет расширить показания к применению препарата эсцината натрия и использовать его в качестве дополнительного лекарственного средства растительного происхождения, позволяющего устранить симптомы у пациентов с ПКС.

С сентября 2020 г. ПКС кодируется по международной классификации болезней 10-го пересмотра как «U09.9» и определяется как состояние после COVID-19 [3]. Распространенность ПКС достигает 35% [4], кроме того, такие жалобы, как повышенная усталость, тревога и депрессия наблюдаются практически у половины перенесших COVID-19 [5].

## ПАТОГЕНЕЗ ПКС

В патогенезе ПКС участвуют несколько процессов: подавление экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), нарушение эндотелиальной функции, повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , повышение продукции ангиотензина II, склонность к тромбообразованию.

Имеются данные [6], что SARS-CoV-2 выявляется в обонятельном нейроэпителии у пациентов до 6 мес. после первичного инфицирования COVID-19. SARS-CoV-2 тропен к АПФ-2, а ствол мозга, в свою очередь, имеет наиболее высокую экспрессию АПФ-2 по сравнению с другими отделами головного мозга. Также нейропептин-1, корецептор SARS-CoV-2, экспрессируется в стволе мозга. Таким образом, длительная атака вируса на ствол мозга может проявляться в виде синдрома хронической усталости, мигрени, мышечной боли. В развитии фибромиалгии принимают участие и провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [7]. В ответ на системное воспаление эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги и моноциты продуцируют IL-6, который активизирует каскад коагуляции, эндотелиальную дисфункцию, экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП). В литературе имеются данные [6], что на функ-

цию тромбоцитов также влияют TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8. Учитывая влияние провоспалительных цитокинов на нервную и сердечно-сосудистую системы, T. Greenhalgh et al. [1] предложили классифицировать пациентов по тяжести осложнений: артериальные тромбозы, тромбоэмболические осложнения — серьезные, астения и одышка — неспецифические проявления, и осложнения, требующие интенсивного лечения (табл. 1).

Гипергликемия и IL-6 синергически увеличивают экспрессию MMP-1 в мононуклеарных фагоцитах U937, что важно учитывать у пациентов с сахарным диабетом (СД) [8]. Было доказано, что у пациентов с СД, перенесших COVID-19, в сыворотке крови уровень провоспалительных цитокинов выше, чем у пациентов без СД, и они более подвержены гиперцитокинемии [9].

Таким образом, SARS-CoV-2 оказывает влияние на многие органы-мишени, что проявляется многогранностью жалоб. Широкий спектр симптомов и длительность ПКС заставляют ученых и врачей задуматься о назначении наиболее безопасного и эффективного лечения, а также о разработке междисциплинарного подхода к данной проблеме.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСЦИНА

В 1960-х годах D. Lorenz и M.L. Marek [10] обнаружили, что семена конского каштана (*Aesculus hippocastanum*) содержат фракцию, состоящую из смеси тритерпеновых сапогенинов, которую можно было выделить химическим путем без денатурации. Пентациклические тритерпеновые сапогенины были идентифицированы как протозэцигенин и баррингтогенол, а фракция была названа эсцином [11]. Эсцин включает трисахарид, связанный с остатком 3-ОН (глюкоза, ксилоза и галактоза), а домены C21 и C22 этерифицированы органической кислотой (например, ангелиевой, тиглиновой или уксусной кислотой) [12]. Основными изомерами эсцина являются  $\beta$ -эсцин (основа фармакологических препаратов) и криптоэсцин;  $\beta$ -эсцин относительно нерастворим в воде, в то время как криптоэсцин легко растворяется в воде, но значительно менее активен, чем  $\beta$ -эсцин.

**Таблица 1.** Клинические проявления ПКС

**Table 1.** Clinical symptoms of post-COVID conditions

Органы и системы Organs and systems	Симптомы и заболевания Symptoms and disorders
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Миокардит, перикардит, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, аритмии, тромбоз и тромбоемболия легочной артерии Myocarditis, pericarditis, heart failure, myocardial infarction, arrhythmias, pulmonary occlusion and embolism
Центральная нервная система Central nervous system	Головная боль, головокружение, синдром хронической усталости, спутанность сознания, anosmia, дисгевзия, инсомния, нарушение памяти, депрессия Headache, dizziness, chronic fatigue syndrome, confusion, anosmia, dysgeusia, insomnia, memory impairment, depression
Дыхательная система Respiratory system	Дыхательная недостаточность Respiratory failure
Мочевыделительная система Urinary system	Острое повреждение почек Acute kidney injury
Кожа и волосы Skin and hairs	Сыпь, выпадение волос Rash, hair loss

Эсцин проявляет противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, респираторно-синцитиального вируса (RSV) и некоторых других вирусов (табл. 2). В инфицированных SARS-CoV-2 клетках Vero E6 полумаксимальная эффективная концентрация эсцина против SARS-CoV-2 составляла 6 мкМ [13]. Кроме того, он усиливает эффект глюкокортикоидов, оказывая мощное противовоспалительное действие. При системном воспалении β-эсцин (3 мкМ) в эндотелиальных клетках человека блокирует ядерную транслокацию р50 и р65, что способствует уменьшению высвобождения IL-6 [2].

Значительной противовирусной активностью эсцин обладает в дозировке 5 мкг/мл и 25 мкг/мл в пересчете на концентрацию экстракта семян конского каштана, снижая уровень TNF-α и IL-6 путем активизации транскрипционного ядерного фактора карра-В (NF-κB), активирующего белка-1 и цитокинов [14, 15].

Имеется сообщение [16], что в эксперименте с крысами эсцин способствует регрессу непатогенного повреждения легких. Он снижает вызванное олеиновой кислотой острое повреждение легких путем модуляции уровней супероксиддисмутазы, малонового диальдегида и MMPs в плазме и легочной ткани.

В представленных клинических наблюдениях [17–19] указывается на противовоспалительное и антиэкссудативное действие эсцина в отношении заболеваний органов дыхания (табл. 3). Кроме того, отмечено влияние эсцина на респираторную функцию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической дыхательной недостаточностью за счет ингибирования высвобождения цитокинов [20].

Эсцин является лекарственным средством, обладающим противовоспалительными, противоотечными и антиоксидантными свойствами, венотонизирующим действием [21].

**Таблица 2.** Противовирусный эффект β-эсцина

**Table 2.** Antiviral effects of β escine

Вирус Virus	Эффект β-эсцина Effect of β escine	EC50	Клетки-мишени Target cells
SARS-CoV	Противовирусный Antiviral	6 мкМ 6 μMol	Vero E6
Респираторно-синцитиальный вирус Respiratory syncytial virus (RSV)	Противовирусный Antiviral	1,6 мкг/мл 1.6 μg/ml	HEp-2
		2,4 мкг/мл 2.4 μg/ml	A549
		1,5 мкг/мл 1.5 μg/ml	Vero
	Вирулицидный Virucidal	14,5 мкг/мл 14.5 μg/ml	-
Респираторно-синцитиальный вирус типа A2 Respiratory syncytial virus type A2	Противовирусный Antiviral	1,4 мкг/мл 1.4 μg/ml	HEp-2
		1,8 мкг/мл 1.8 μg/ml	A549
		2,6 мкг/мл 2.6 μg/ml	Vero
	Вирулицидный Virucidal	15,1 мкг/мл 15.1 μg/ml	-
Вирус простого герпеса 1 типа Herpes simplex virus type 1	Противовирусный Antiviral	1,5 мкг/мл 1.5 μg/ml	HCLE
		2,4 мкг/мл 2.4 μg/ml	NHC
		1,9 мкг/мл 1.9 μg/ml	Vero
	Вирулицидный Virucidal	15,9 мкг/мл 15.9 μg/ml	-
Семейство энтеровирусов, вызывающих везикулярный стоматит Enteroviruses causing vesicular stomatitis	Противовирусный Antiviral	10 мкг/мл 10 μg/ml	Vero

**Примечание.** EC50 (half maximal effective concentration) — половина максимальной эффективной концентрации, A54 (human lung carcinoma cell line) — клеточная линия карциномы легкого человека, HCLE (human corneal cells) — клетки роговицы человека, HEp-2 (human epidermoid cancer cell line) — клеточная линия эпидермоидного рака человека, NHC (human conjunctival cells) — клетки конъюнктивы человека.

**Note.** EC50, half maximal effective concentration; A549, human non-small cell lung cancer cell line; HCLE, human corneal-limbal epithelial cell line; HEp-2, human larynx epidermoid cells; NHC, human conjunctival cell line.

В семенах конского каштана содержание эсцина достигает 13%, кроме этого, присутствуют кумарины (эскулин, эскулетин, фраксин и фраксетин) и флавоноиды (кверцитрин, изокверцитрин, кверцетин, кемпферол) [22].

В России эсцин входит в состав препарата Эскузан®, созданного на основе экстракта семян конского каштана и тиамин (витамин В<sub>1</sub>). Химическая формула эсцина представлена в двух формах —  $\alpha$  и  $\beta$ , но именно  $\beta$ -эсцин

обладает лечебным эффектом [23]. Наиболее часто данный препарат используют при лечении хронической венозной недостаточности. Терапевтический эффект достигается за счет уменьшения концентрации лизосомальных ферментов, которые, в свою очередь, снижают распад мукополисахаридов в стенках капилляров. Таким образом, препарат снижает проницаемость сосудов и способствует регрессу отека [24]. Благодаря капельной форме пре-

**Таблица 3.** Применение эсцина при повреждениях легких человека [20]

**Table 3.** The use of escine for human lung injury [20]

Форма эсцина Escine formulation	Дозировка; длительность терапии Dose, treatment duration	Заболевание Condition	Терапевтический эффект Therapeutic effect
Эсцинат натрия Sodium escinate	20 мг/сут; 10 сут 20 mg/day; 10 days	SARS	Уменьшение воспалительной экссудации в легких Reduction in pulmonary inflammatory exudation
Эсцин Escine	20 мг/сут; 6 сут 20 mg/day; 6 days	Травматическое острое повреждение легких Traumatic acute lung injury	Ингибирование TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 в сыворотке крови; улучшение легочной функции, включая PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Inhibits serum TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 Improves lung function (including PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )
$\beta$ -эсцинат натрия Sodium $\beta$ escinate	0,4 мг/кг; 7 сут 0.4 mg/kg; 7 days	Травматическое острое повреждение легких Traumatic acute lung injury	Улучшение функции легких, включая SpO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , FEV1, FVC, PEF, MMEF Improves lung function (including SpO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , FEV1, FVC, PEF, MMEF)
$\beta$ -эсцинат натрия Sodium $\beta$ escinate	20 мг/сут; 14 сут 20 mg/day; 14 days	Ушиб легкого Lung contusion	Снижение заболеваемости легочной инфекцией, ОРДС, смертности Reduces lung infection and acute respiratory distress syndrome morbidity and mortality
$\beta$ -эсцинат натрия Sodium $\beta$ escinate	20 мг/сут; 20 сут 20 mg/day; 20 days	Острый лучевой пневмонит Acute radiation pneumonitis	Снижение частоты радиационно-индуцированных поражений легких; улучшение функции легких, включая PaO <sub>2</sub> , MVV, FEV/FVC Reduces the rate radiation-induced lung injury; Improves lung function (including PaO <sub>2</sub> , MVV, FEV/FVC)
Эсцинат натрия Sodium escinate	20 мг/сут; 12 сут 20 mg/day; 12 days	Торакотомия Thoracotomy	Уменьшение плеврального выпота Reduces pleural exudation
Эсцинат натрия Sodium escinate	10 мг/сут; 10 сут 10 mg/day; 10 days	Плевропневмония Pleuropneumonia	Уменьшение плеврального выпота; улучшение легочной функции, включая FEV1, FVC Reduces pleural exudation; Improves lung function (including FEV1, FVC)
Эсцинат натрия Sodium escinate	10 мг/сут; 14 сут 10 mg/day; 14 days	Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	Ингибирование TNF- $\alpha$ и IL-6 в сыворотке; улучшение функции легких, включая PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , FEV/FVC Inhibits serum TNF- $\alpha$ and IL-6; Improves lung function (including PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , FEV/FVC)
$\beta$ -эсцинат натрия Sodium $\beta$ escinate	20 мг/сут; 10 сут 20 mg/day; 10 days	Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	Улучшение функции легких, в том числе FEV/FVC Improves lung function (including FEV/FVC)
Эсцинат натрия Sodium escinate	20 мг/сут; 10 сут 20 mg/day; 10 days	Хроническая сердечно-легочная недостаточность Chronic cardiopulmonary failure	Уменьшение периферических отеков; улучшение легочной функции, включая PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> Reduces peripheral edema; Improves lung function (including PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> )

**Примечание.** ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, FiO<sub>2</sub> (fraction of inspiration O<sub>2</sub>) — доля вдоха O<sub>2</sub>, FEV1 (forced expiratory volume in the first second) — форсированная емкость легких за 1-ю секунду, FVC (forced vital capacity) — форсированная жизненная емкость легких, MMEF (maximum midexpiratory flow) — максимальный поток в середине выдоха, MVV (maximum ventilatory volume) — максимальный вентиляционный объем, PaCO<sub>2</sub> (arterial partial pressure of CO<sub>2</sub>) — артериальное парциальное давление CO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> (arterial partial pressure of O<sub>2</sub>) — артериальное парциальное давление O<sub>2</sub>, PEF (peak expiratory flow) — пиковая скорость выдоха, SARS (severe acute respiratory syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром, SpO<sub>2</sub> (pulse oxygen saturation) — пульсовое насыщение кислородом.

**Note.** FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; FEV1, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; MMEF, mid-maximum expiratory flow; MVV, maximal voluntary ventilation; PaCO<sub>2</sub>, partial pressure of carbon dioxide; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; PEF, peak expiratory flow; SARS, severe acute respiratory syndrome; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation.



парата Эскузан® его действующее вещество — эсцин быстрее всасывается в желудочно-кишечном тракте, быстро абсорбируется, преимущественно из двенадцатиперстной кишки, что позволяет повысить биодоступность активного вещества.

В Китае проводится рандомизированное параллельное контролируемое исследование, цель которого — оценить эффективность и безопасность инъекций эсцина натрия при лечении пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, по сравнению с традиционным лечением у пациентов с COVID-19.

Принимая во внимание эффекты эсцина в отношении патофизиологии и воспалительной реакции при COVID-19, есть основания полагать, что данный препарат в сочетании с противовирусными препаратами может быть эффективным в лечении пациентов с COVID-19 и назначаться при ПКС. Представленные выше результаты исследований позволяют рекомендовать использование данного препарата при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время многие практикующие врачи различных специальностей сталкиваются с проблемами при лечении ПКС, так как поражение многих органов и систем, разнообразие симптомов вынуждают клиницистов назначать большое количество лекарственных средств, что приводит к полипрагмазии. В отличие от исключительно симптоматических препаратов, не имеющих доказательной базы при лечении ПКС, эффекты препарата Эскузан® подтверждены данными клинических исследований, которые продемонстрировали не только противоотечное действие эсцина, но и противовоспалительное и антиоксидантное действие на различные органы-мишени при COVID-19. Кроме того, эсцин блокирует ядерную транслокацию p50 и p65, что способствует уменьшению высвобождения IL-6, тем самым напрямую влияет на каскад коагуляции, эндотелиальную дисфункцию, экспрессию MMPs. Данные свойства эсцина позволяют сделать вывод, что препарат может назначаться в составе терапии при развитии осложнений после COVID-19.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Эспарма ГмбХ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

## Acknowledgments

The authors and Editorial Board are grateful to ESPARMA GmbH for providing full-text foreign articles required to write the review.

## Литература/References

- Greenhalgh T., Knight M., A'Court M. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;11(370):m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
- Xin W., Zhang L., Sun F. et al. Escin exerts synergistic antiinflammatory effects with low doses of glucocorticoids in vivo and in vitro. *Phytomedicine*. 2011;18(4):272–277. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.013.
- ICD-10 — International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. (Electronic resource.) URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (access date: 10.12.2021).

- Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
- Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16: e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590.
- Simmonds P., Williams S., Harvala H. Understanding the outcomes of COVID-19 — does the current model of an acute respiratory infection really fit? *J Gen Virol*. 2021;102(3):10–15. DOI: 10.1099/jgv.0.001545.
- Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L. et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021;7(3):e001735. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
- Li Y., Samuvel D.J., Sundararaj K.P. et al. IL6 and high glucose synergistically upregulate MMP1 expression by U937 mononuclear phagocytes via ERK1/2 and JNK pathways and cJun. *J Cell Biochem*. 2010;110(1):248–259. DOI: 10.1002/jcb.22532.
- Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
- Lorenz D., Marek M.L. The active therapeutic principle of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Part 1. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung*. 1960;10:263–272 (in German).
- Pietta P., Mauri P.J. High-performance liquid chromatographic analysis of  $\beta$ -escin. *J Chromatogr*. 1989;478:259–263. DOI: 10.1016/S0021-9673(01)84394-6.
- European Medicines Agency. Assessment report on *Aesculus Hippocastanum* L., semen; 2009. (Electronic resource.) URL: <http://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/assessment-report-aesculus-hippo-castanum-l-semenen> (access date: 30.11.2021).
- Wu C.Y., Jan J.T., Ma S.H. et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(27):10012–10017. DOI: 10.1073/pnas.0403596101.
- Salinas F.M., Vazquez L., Gentilini M.V. et al. *Aesculus hippocastanum* L. seed extract shows virucidal and antiviral activities against respiratory syncytial virus (RSV) and reduces lung inflammation in vivo. *Antiviral Res*. 2019;164:1–11. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.01.018.
- Michelini F.M., Alche L.E., Bueno C.A. Virucidal, antiviral and immunomodulatory activities of beta-escin and *Aesculus hippocastanum* extract. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(11):1561–1571. DOI: 10.1111/jphp.13002.
- Wang B., Mao X., Zhu J. beta-aescin alleviates acute lung injury induced by lipopolysaccharide by inhibiting lipid peroxidation and inflammation in mice. *Chinese J Cell Mol Immunol*. 2018;34(7):600–604.
- Wang Z., Zhao F., Jiang G. et al. Clinical study of hyperthermia combined with Aescinate Sodium for Injection in treating pneumonia-like pleural effusion. *China Med Herald*. 2019;16(8):113–116.
- Zhang K., Lu Y., Li D., Liang S. The effect of Shunqi Huoxue decoction combined with  $\beta$ -sodium aescinate in the treatment of acute lung injury caused by thoracic trauma and influences on serum ferritin superoxide dismutase and lung function. *Shaanxi J Trad Chinese Med*. 2018;39(12):1798–1801.
- Liu W., Liang Y., Wang L. et al. Effect of  $\beta$ -sodium aescinate on 35 cases of pulmonary contusion. *Hebei Med J*. 2009;31(22):3074–3075.
- Tang S., Gong F., Wu Z. Clinical trial of  $\beta$ -sodium aescinate injection in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pneumocardial disease and heart failure. *Chin J Clin Pharmacol*. 2019;35(21):2651–2654.
- Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3425–3437. DOI: 10.2147/DDDT.S207720.
- Шемерянкина Т.Б., Жарова О.Г., Сокольская Т.А. и др. Совершенствование методов контроля и критериев стандартизации качества семян и сухого очищенного экстракта из семян конского каштана обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) Вопросы биологической, медицинской, фармацевтической химии. 2012;3:3–11. [Shemeryankina T.B., Zharova O.G., Sokolskaya T.A. Improvement of control methods and criteria for standardization of the quality of seeds and dry purified extract from the seeds of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2012;3:3–11 (in Russ.).]

23. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В. Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:19-25. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25.

[Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Jenina O.V. Aescusan: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic characteristics. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1-2:19-25 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25.

24. Демехова М.Ю. Гормональная контрацепция и венозные тромбозные осложнения у женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(12):884-888.

[Demekhova M.Yu. Hormonal contraception and venous thromboembolic complications in women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;25(12):884-888 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Шугушев Заурбек Хасанович** — д.м.н., заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный кардиолог Центральной дирекции здравоохранения, руководитель Центра сердечно-сосудистой патологии, заведующий отделением ЦКБ «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 84; ORCID iD 0000-0002-5335-5062.

**Акулова Анастасия Андреевна** — заведующая отделением сосудистой хирургии ЦКБ «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 84; ORCID iD 0000-0003-2820-2432.

**Контактная информация:** Акулова Анастасия Андреевна, e-mail: akulovanastya@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.01.2022.**

**Поступила после рецензирования 03.02.2022.**

**Принята в печать 01.03.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Zaurbek Kh. Shugushev** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; Chief Cardiologist of the Central Directorate of Healthcare, Head of the Center of Cardiovascular Disorders, Head of the Department, Central Clinical Hospital RZD-Meditsina; 84, Volokolamskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5335-5062.

**Anastasiya A. Akulova** — Head of the Department of Vascular Surgery, Central Clinical Hospital RZD-Meditsina; 84, Volokolamskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2820-2432.

**Contact information:** Anastasiya A. Akulova, e-mail: akulovanastya@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 11.01.2022.**

**Revised 03.02.2022.**

**Accepted 01.03.2022.**

# Эскузан

## НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРАДИЦИОННОГО ПРЕПАРАТА ОТ ХВН

Известные фармакологические механизмы эсцина – основного действующего компонента препарата Эскузан, позволяют применять Эскузан не только по традиционным показаниям при хронических заболеваниях вен, но и в комплексной терапии других патологических состояний, протекающих с нарушениями микроциркуляции, включая последствия новой коронавирусной инфекции.



- ОКАЗЫВАЕТ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И УЛУЧШАЕТ ГЕМОРЕОЛОГИЮ
- ОКАЗЫВАЕТ КОМПЛЕКСНОЕ ФЛЕБОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- НОРМАЛИЗУЕТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ
- ИНГИБИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ

В традиционной терапии варикоза Эскузан на основе эсцина показал высокую противоотечную эффективность, сопоставимую с применением компрессионного трикотажа.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44

# Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников

И.М. Окунев<sup>1,2</sup>, А.М. Кочергина<sup>1,3</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «КККД», Кемерово, Россия<sup>3</sup>НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) — жизнеугрожающее состояние, ухудшающее прогноз и снижающее качество жизни пациента. Низкая приверженность лечению и рекомендациям врача повышает риск возникновения ОДСН.

**Цель исследования:** изучить клинико-anamnestические данные пациентов с ОДСН и оценить приверженность медикаментозному лечению на основании анализа различных опросников.

**Материал и методы:** в исследование было включено 50 пациентов, госпитализированных с ОДСН в отделение неотложной кардиологии № 2 ГБУЗ «КККД» в 2021 г. Средний возраст — 70,9±12 лет, мужчины составили 34%. В стационаре после стабилизации состояния пациентам был предложен для заполнения набор анкет, включающий опросники Мориски — Грина (MMAS-4 и MMAS-8), ARMS, SEAMS, НОДФ-1, КОП-25, для оценки приверженности пациентов терапии на догоспитальном этапе.

**Результаты исследования:** приверженность медикаментозной терапии на догоспитальном этапе была недостаточной: β-адреноблокаторы и статины получали 42% (n=21) пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 16% (n=8), сартаны — 26% (n=13), петлевые диуретики — 46% (n=23), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 22% (n=11). Из 18 пациентов с известным диагнозом сахарного диабета 2 типа 11,15% (n=2) не получали лечение, пероральные сахароснижающие препараты принимали 55,55% (n=10), инсулинотерапию получали 22,2% (n=4). Только 3 пациента (6% от всей выборки) были вакцинированы от COVID-19, а 13 (26%) уже переболели новой коронавирусной инфекцией. Вакцинопрофилактика гриппа не проводилась ни одному пациенту.

Доля пациентов, демонстрирующих максимальную приверженность, по результатам разных опросников варьировала от 4% до 50%: наиболее «лояльным» к низкой приверженности пациентов оказался опросник MMAS-4, наиболее «строгим» — SEAMS.

**Заключение:** максимальный уровень (50%) комплаентности пациентов отмечен при использовании опросника MMAS-4, минимальный уровень (4%) — при использовании опросника SEAMS. Наиболее близкий к фактическому результат получен с помощью опросников ARMS и КОП-25.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечная недостаточность, повторная госпитализация, приверженность лечению, опросники.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):39–44. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44.

## Complex assessment of the adherence to medical therapy in acute decompensated heart failure using various scales

I.M. Okunev<sup>1,2</sup>, A.M. Kochergina<sup>1,3</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>L.S. Barbarash Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation<sup>3</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** acute decompensated heart failure (ADHF) is a potentially fatal condition that worsens prognosis and decreases quality of life. Poor adherence to treatment and recommendations increases the risk of ADHF.

**Aim:** to study the clinical anamnestic data of patients with ADHF and assess adherence to medical treatment on the basis of various scales.

**Patients and Methods:** this study enrolled 50 patients (mean age 70.9±12 years, 34% were men) with ADHF who were admitted to the Department of Emergency Cardiology in 2021. After stabilization, all patients filled a set of questionnaires, e.g., the 4-item and 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4 and MMAS-8), ARMS, SEAMS, National Society of Evidence-based Pharmacotherapy (NSEP-1), and Complex Adherence Assessment (CAA-25), to evaluate pre-hospital adherence to treatment.

**Results:** prehospital adherence to medical treatment was poor, i.e., 21 patients (42%) received β blockers and statins, 8 patients (16%) received ACE inhibitors, 13 patients (26%) received angiotensin II receptor antagonists (sartans), 23 patients (46%) received loop diuretics, and 11 patients (22%) received mineralocorticoid receptor antagonists. Among 18 patients with established type 2 diabetes, 2 patients (11.15%)

received no treatment, 10 patients (55.55%) received peroral glucose-lowering medications, and 4 patients (22.2%) received insulin therapy. Only 3 patients (6%) have been immunized against COVID-19, while 13 patients (26%) have been infected with COVID-19. None of the participants were immunized against the flu. The proportion of patients with maximum treatment adherence was 4% to 50%, meaning the most "loyal" scale was MMAS-4 and the most "strict" scale was SEAMS.

**Conclusion:** MMAS-4 demonstrated maximum (50%) adherence to medical treatment, while SEAMS demonstrated minimum (4%) adherence to medical treatment. ARMS and CAA-25 produced the most realistic results.

**KEYWORDS:** heart failure, re-hospitalization, adherence, scales.

**FOR CITATION:** Okunev I.M., Kochergina A.M., Kashtalov V.V. Complex assessment of the adherence to medical therapy in acute decompensated heart failure using various scales. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(1):39–44 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44.

## ВВЕДЕНИЕ

Социально-экономические и медицинские затраты на лечение и реабилитацию больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неуклонно растут, что является значимым стимулом для исследований по оптимизации ведения пациентов с данным заболеванием [1–3]. Известно, что главным критерием эффективности терапии ХСН является снижение риска смерти и частоты повторных госпитализаций по поводу ее декомпенсации [4]. Пациенты, госпитализированные с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН), в течение 90 дней после выписки характеризуются высоким риском неблагоприятного исхода и повторной госпитализации [5]. Повторная госпитализация, в свою очередь, является независимым фактором риска общей смертности у пациентов с ХСН, наряду с пожилым возрастом, мужским полом, низкими значениями систолического артериального давления, скорости клубочковой фильтрации, гемоглобина и фракции выброса левого желудочка, а также отсутствием назначения  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5].

Хорошо известно, что недостаточная приверженность пациентов с ХСН назначенному лечению является одной из независимых причин повторных госпитализаций больных с ОДСН [6]. По данным некоторых исследований, представленных в обзоре В.Н. Лариной и соавт. [6], до 60% пациентов с ХСН не следуют врачебным рекомендациям, что сопряжено с неблагоприятным течением заболевания, снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением качества жизни, высоким риском госпитализаций и летальности.

Существуют прямые и косвенные методы оценки приверженности пациентов назначенной терапии. К прямым методам относятся непосредственное наблюдение и врачебный контроль приема пациентом лекарственного препарата в его количественном измерении, оценка концентрации препаратов и их метаболитов в различных биологических жидкостях пациента (моча, кровь, слюна), мониторинг приема лекарственных препаратов микросенсором. Это позволяет врачу отслеживать соблюдение режима приема препаратов, а также, при необходимости, создать систему напоминания для пациента, срабатывающую при пропуске приема лекарства. К косвенным способам оценки приверженности относятся: анкетирование, опросы, интервьюирование, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата в упаковках, учет выписанных и реализованных рецептов, оценка ответа различных функциональных и биохимических маркеров-мишеней для лекарственных препаратов и клинического ответа пациентов, использование встроенных электронных чипов в упаковки препарата (система pop-it sense). Пря-

мые методы имеют определенные преимущества, такие как точность или объективность, в то же время они являются дорогостоящими и трудновоспроизводимыми в условиях рутинной практики [7].

К сожалению, «золотого стандарта» оценки комплаентности с высоким уровнем специфичности на данный момент не существует. Не регламентирован опросник для оценки приверженности медикаментозной терапии у пациентов с ХСН. Среди десятка методов диагностики и контроля того, как пациенты соблюдают врачебные рекомендации по приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни, нет ни одного, лишённого недостатков, и с высокой точностью дающего ответы на данные вопросы.

**Цель исследования:** изучить клинико-anamnestические данные пациентов с ОДСН и оценить приверженность медикаментозному лечению на основании анализа различных опросников.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН, госпитализированных в связи с ОДСН в отделение неотложной кардиологии № 2 ГБУЗ «КККД» в 2021 г. Исследование одобрено этическим комитетом (выписка из протокола № 255 от 11.11.2020), все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил  $70,9 \pm 12$  лет, доля больных мужского пола — 34% ( $n=17$ ).

В стационаре после стабилизации состояния на фоне назначенного лечения пациентам было предложено заполнить комплект анкет, включающий опросники Мориски — Грина (MMAS-4 [8] и MMAS-8 [9]), ARMS [10], SEAMS [11], НОДФ-1 [12], КОП-25 [13], для оценки приверженности пациентов терапии на догоспитальном этапе. Для данного исследования были отобраны опросники, разработанные и валидизированные для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Характеристика использованных опросников приведена в таблице.

Анализ полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 6 и специальных программных продуктов с приложениями MS Office. Для количественной характеристики исследуемых показателей использовали значения средней ( $M$ ) и ее ошибки ( $m$ ). Проверка на нормальность распределения измеряемых переменных осуществлялась на основе теста Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий изучаемых показателей в сравниваемых группах устанавливали по критерию Стьюдента ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Статистическая значимость различий оценивалась по непарному  $t$ -критерию Стьюдента. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимались уровни статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Таблица.** Сравнительная характеристика опросников**Table.** Comparative characteristics of questionnaires

Шкала, год создания Scale, year	Количество вопросов No. of questions	Критерии лучшей приверженности Score of maximum adherence	Выборка, на которой валидизирован опросник Patient cohort
MMAS-4 (4-item Morisky Medication Adherence Scale), 1986	4	4	Пациенты с АГ, ИБС / Hypertension, CHF
MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale), 2008	8	8	Пациенты с АГ, ИБС, СД, психическими заболеваниями, подагрическим артритом, остеопорозом Hypertension, CHF, diabetes, psychic disorders, gout, osteoporosis
ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale), 2009	14	≤19	Пациенты с ИБС, АГ / Hypertension, CHF
SEAMS (Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale), 2007	12	27–39	Пациенты с СД 2 типа, ИБС, остеопорозом, дислипидемией. Позволяет определить барьеры приверженности, особенно связанные с самим пациентом T2D, CHF, osteoporosis, dyslipidemia Determines limits of adherence, particularly patient-related
НОДФ-1 (Национальное общество доказательной фармакотерапии), 2019 / National Society of Evidence-based Pharmacotherapy (NSEP-1), 2019	4	4	Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий Nonvalvular atrial fibrillation
КОП-25 (Комплексная оценка приверженности), 2008 Complex Adherence Assessment (CAA-25), 2008	25	≥75%	Пациенты с АГ. Позднее модифицирован до универсального Hypertension Later, CAA-25 was modified to the universal one

**Примечание.** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

**Note.** CHF, congestive heart failure; T2D, type 2 diabetes.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании наиболее частыми причинами ОДСН у пациентов были тахисистолическая форма фибрилляций предсердий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) — 62%, декомпенсированные пороки клапанов сердца — 14% и острые формы ИБС без сопутствующих нарушений ритма сердца — 8%, на прочие причины пришлось 16% всех случаев.

В анамнезе у 45 (90%) пациентов была артериальная гипертензия (АГ), 12 (25%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения было у 9 (18%) пациентов, тромбоэмболию легочной артерии перенес 1 (2%) больной. Наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являлись: сахарный диабет (СД) 2 типа — 36% (n=18), язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки — 6% (n=3), хроническая обструктивная болезнь легких — 10% (n=5), онкологическое заболевание зарегистрировано у 4% (n=2). Более трети (34%) пациентов при поступлении в стационар имели признаки железодефицитной анемии разной степени тяжести. Активными курильщиками на момент поступления являлись 8% всех включенных в исследование пациентов с ОДСН.

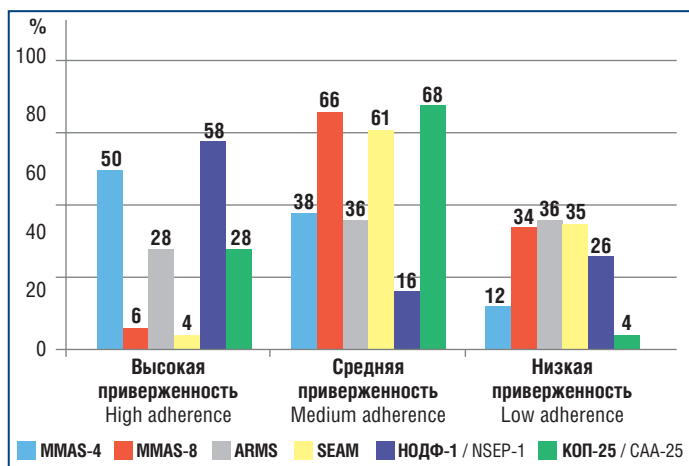
По результатам анализа опросников приверженность медикаментозной терапии на догоспитальном этапе до развития ОДСН, послужившей поводом для госпитализации пациентов, была недостаточной. Так, β-адреноблокаторы и статины получали лишь 42% пациентов (n=21), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / сартаны — 42% (n=21), петлевые диуретики — 46% (n=23), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 22%

(n=11). Препараты группы ингибиторов SGLT2 принимали только 3 пациента: 1 — в качестве терапии СД 2 типа, 2 — в составе комплексной терапии ХСН. Из 18 пациентов с ранее установленным диагнозом СД 2 типа 11,15% (n=2) не получали регулярной медикаментозной терапии, пероральные сахароснижающие препараты принимали 55,55% (n=10), инсулинотерапия проводилась 22,2% (n=4).

Важным аспектом в оценке приверженности пациентов проводимому лечению является доля лиц, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции. В настоящем исследовании только 3 пациента (6% от всей выборки) были вакцинированы, а 13 (26%) уже перенесли новую коронавирусную инфекцию. Вакцинопрофилактику гриппа не получал ни один из участников данного исследования.

Доля пациентов, демонстрирующих максимальную приверженность проводимой терапии, варьировала от 4% до 58%: наиболее «лояльными» к низкой комплаентности пациентов оказались опросники MMAS-4 и НОДФ-1, наиболее «строгим» — SEAMS (рис. 1).

Также был проведен анализ фактической приверженности в наиболее распространенной нозологической подгруппе пациентов с ОДСН: ФП в сочетании с ИБС (n=31, 62%). Пациентам с данным диагнозом в большинстве случаев необходим прием антикоагулянтов, ИАПФ/сартанов, β-адреноблокаторов, статинов. При регулярном приеме всех 4 групп препаратов до поступления в стационар пациент считался приверженным лечению. Из 31 пациента такими были 7 больных, что соответствует 22,6%. Однако при интерпретации опросников пациентов данной подгруппы были получены разные результаты (рис. 2).



**Рис. 1.** Приверженность пациентов лечению по результатам различных опросников

**Fig. 1.** Adherence to treatment on the basis of various scales

Соответствующий фактическому приему лекарственных препаратов результат был получен с помощью опросников ARMS и КОП-25. Согласно остальным опросникам уровень максимальной комплаентности значительно отличался от уровня фактической комплаентности.

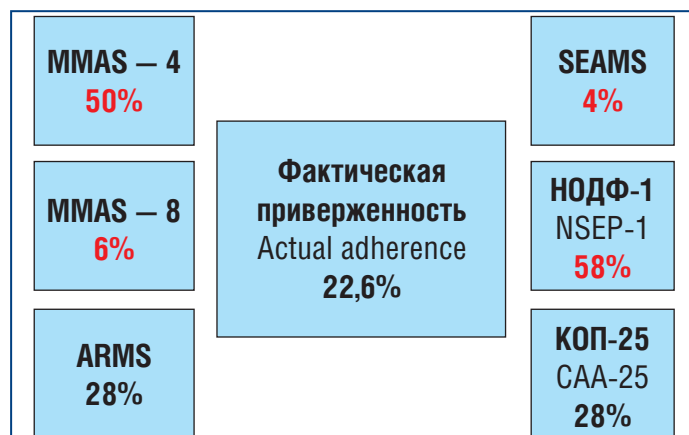
## ОБСУЖДЕНИЕ

Низкая приверженность пациентов с ХСН назначенному лечению является глобальной проблемой. В нашем исследовании было показано, что применение различных опросников оценки приверженности медикаментозной терапии привело к получению противоречивых результатов.

Недавно было проведено исследование [14], направленное на оценку приверженности у больных, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, оказывающем неотложную помощь пациентам с АГ, ФП и ХСН. По результатам данного исследования у больных с ХСН (n=178) приверженность лекарственной терапии, оцениваемая с помощью опросника КОП-25, соответствовала низкому уровню в 26,4% случаев, среднему уровню — в 42,1%, высокому уровню — в 31,5%. В нашей работе были получены сопоставимые результаты — высокий уровень комплаентности по данным опросника КОП-25 отмечен у 28% больных.

Пилотные данные российского наблюдательного исследования COMPLIANCE [15] показали, что приверженность больных ХСН назначенной терапии в целом была неплохой. При оценке комплаентности выявлено, что общая приверженность больных по шкале НОДФ оказалась существенно ниже, чем приверженность конкретным препаратам. Ниже всего была приверженность приему ИАПФ (71%) и антагонистам минералокортикоидных рецепторов (77%), более высокая — приему β-адреноблокаторов (86%).

Результаты проспективного многоцентрового observationalного исследования the Adherence to guideline-directed medical and device Therapy in outpatients with HFREF (ATA) [16], проведенного в 24 центрах в 2019 г., свидетельствуют, что из 1462 обследованных больных с ХСН доля пациентов, получавших целевые дозы лекарственных препаратов, составила 24,6% для ИАПФ/сартанов, 9,9% — для β-адреноблокаторов, 10,5% — для антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В этой работе не использовался



**Рис. 2.** Сравнение фактической и максимальной приверженности лечению по данным разных опросников

**Fig. 2.** Actual and maximum adherence to treatment on the basis of various scales

конкретный опросник, а регистрировался факт приема препарата. Также было отмечено, что около 40% пациентов после выписки из стационара пропускают назначаемую в течение 14 дней явку к врачу, что затрудняет процесс формирования и закрепления приверженности лечению.

Важно отметить, что в большинстве случаев комплаентность оценивается в рамках клинических исследований и ее рутинная оценка в повседневной практике не проводится, в том числе и по той причине, что она не включена в критерии качества оказания медицинской помощи при ХСН и при оформлении медицинской документации [17, 18].

Анкетирование пациентов с ХСН в отношении приверженности приема лекарственных препаратов может осуществляться средним медицинским персоналом амбулаторного звена, а также проводиться посредством электронных опросов, в том числе с применением автоматизации (система автодозвона, голосовой помощник, чат-бот). Своевременное выявление пациентов с низкой комплаентностью позволит индивидуализировать подход к их ведению, разработать персонализированные профилактические, образовательные и мотивационные мероприятия и, таким образом, улучшить отдаленный результат лечения.

Основные перспективные методы повышения комплаентности пациентов с ХСН можно разделить на 4 группы:

1. Повышение информированности пациентов о цели принимаемой терапии.
2. Оптимизация режима приема лекарственных препаратов.
3. Улучшение доступности медицинской помощи и сокращение ее ожидания за счет развертывания сети амбулаторных кабинетов ХСН.
4. Формирование доверительных отношений врача и пациента, обеспечивающих высокую степень партнерства в достижении общих целей [7].

Также эффективными инструментами повышения комплаентности являются следующие:

1. Обучение пациентов (Школы по заболеваниям, информирование больных лечащим врачом; специальная литература для пациентов).
2. Вовлечение пациента в процесс лечения и контроля его эффективности, безопасности (дневник давления и пульса, гликемии, диуреза).

3. Внедрение принципов ответственного контролируемого самолечения.
4. Поощрение и поддержка со стороны семьи, друзей (повышает вовлеченность пациента и уровень самоконтроля).
5. Формирование и закрепление представлений пациента о значимости немедикаментозного лечения (модификация образа жизни: отказ от вредных привычек, рациональное питание, регулярная физическая нагрузка, нормализация сна) [7].

Особое внимание стоит уделить амбулаторным кабинетам для пациентов с ХСН, которые становятся дополнительным усилением поликлинического звена. Основной задачей сотрудников кабинета является в том числе и телефонный опрос больных, находящихся на диспансерном учете. Развитие сети кабинетов ХСН позволит избежать повторных госпитализаций и снизит нагрузку на стационарное звено. Значимая роль в этой модели оказания медицинской помощи отводится самим больным с ХСН, которые обучаются управлению своим заболеванием в формате школ, групповых занятий по физической реабилитации, переходя от патерналистской модели общения с врачом к партнерской.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают, что пациенты с ОДСН имеют низкий уровень приверженности проводимой терапии на догоспитальном этапе. Наименьшие показатели комплаентности отмечены в отношении прогноз-модифицирующей терапии. Регулярно принимали петлевые диуретики 46% пациентов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 22%, ингибиторы SGLT2 — всего 6%. Применение различных опросников оценки приверженности приема лекарственных препаратов привело к получению разнородных результатов. Максимальный уровень комплаентности был отмечен при использовании опросника MMAS-4, минимальный уровень — при использовании опросника SEAMS. Проведенный дополнительный анализ выявил только 22,6% комплаентных пациентов с ХСН на фоне ИБС и ФП. Близкий к фактическому результат получен с помощью опросников ARMS и КОП-25.

Таким образом, необходимо разработать единый опросник оценки приверженности проводимой терапии у пациентов с ОДСН, способный максимально достоверно отражать комплаентность данной группы больных.

## Литература

1. Gallagher A.M., Lucas R., Cowie M.R. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):3–9. DOI: 10.1002/ehf2.12363.
2. Ketildottir A., Ingadottir B., Jaarsma T. Self-reported health and quality of life outcomes of heart failure patients in the aftermath of a national economic crisis: a cross-sectional study. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):111–121. DOI: 10.1002/ehf2.12369.
3. Tomasoni D., Adamo M., Anker M.S. et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3505–3530. DOI: 10.1002/ehf2.13124.
4. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Kitakata H., Kohno T., Kohsaka S. et al. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: a report from a Japanese multicenter registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014949. DOI: 10.1161/JAHA.119.014949.

6. Ларина В.Н., Леонова М.В., Бондаренкова А.А., Ларин В.Г. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2398. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2398.
7. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Методические рекомендации. Приверженность лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):2042–2060. DOI: 10.17116/profmed20202303242.
8. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986;24:67–73. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
9. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
10. Kripalani S., Risser J., Gatti M.E., Jacobson T.A. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health.* 2009;12(1):118–123. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
11. Risser J., Jacobson T.A., Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas.* 2007;15(3):203–219. DOI: 10.1891/106137407783095757.
12. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):864–872. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
13. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика.* 2016;1:50–59.
14. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):38–42. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2665.
15. Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. Рациональная фармакология в кардиологии. 2020;16(4):571–578. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-1.
16. Kocabaş U., Kıvrak T., Yılmaz Öztekin G.M. et al. Adherence to guideline-directed medical and device Therapy in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: The ATA study. *Anatol J Cardiol.* 2020;24(1):32–40. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.91771.
17. Wirtz H.S., Sheer R., Honarpour N. et al. Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015042. DOI: 10.1161/JAHA.119.015042.
18. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. и др. Новости конгресса Американского колледжа кардиологов в 2020 году. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):29–37. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-29-37.

## References

1. Gallagher A.M., Lucas R., Cowie M.R. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):3–9. DOI: 10.1002/ehf2.12363.
2. Ketildottir A., Ingadottir B., Jaarsma T. Self-reported health and quality of life outcomes of heart failure patients in the aftermath of a national economic crisis: a cross-sectional study. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):111–121. DOI: 10.1002/ehf2.12369.
3. Tomasoni D., Adamo M., Anker M.S. et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3505–3530. DOI: 10.1002/ehf2.13124.



4. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Kitakata H., Kohno T., Kohsaka S. et al. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: a report from a Japanese multicenter registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014949. DOI: 10.1161/JAHA.119.014949.
6. Larina V.N., Leonova M.V., Bondarenkova A.A., Larin V.G. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2398 (in Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2398.
7. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Methodological recommendations: Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations. *Prof Med*. 2020;23(3):2042–2060 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed20202303242.
8. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care*. 1986;24:67–73. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
9. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
10. Kripalani S., Risser J., Gatti M.E., Jacobson T.A. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118–123. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
11. Risser J., Jacobson T.A., Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007;15(3):203–219. DOI: 10.1891/106137407783095757.
12. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864–872 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
13. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Zhrebilov V.V. Quantitative assessment of treatment adherence in clinical medicine: Protocol, procedure, interpretation. *Quality clinical practice*. 2016;1:50–59 (in Russ.).
14. Bunova S.S., Zhernakova N.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):38–42 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2665.
15. Martsevich S.Yu., Guseynova E.T., Kutishenko N.P. et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):571–578 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-1.
16. Kocabaş U., Kıvrak T., Yılmaz Öztekin G.M. et al. Adherence to guideline-directed medical and device Therapy in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: The ATA study. *Anatol J Cardiol*. 2020;24(1):32–40. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.91771.
17. Wirtz H.S., Sheer R., Honarpour N. et al. Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015042. DOI: 10.1161/JAHA.119.015042.
18. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalov V.V. et al. The Congress of the American College of Cardiology in review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):29–37 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-29-37.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Окунев Игорь Михайлович** — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650036, Россия, г. Кемерово,

ул. Ворошилова, д. 22А; врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии № 2 ГБУЗ «КККД»; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0001-9619-3123.

**Кочергина Анастасия Михайловна** — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650036, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; научный сотрудник отдела клинической кардиологии лаборатории патологии кровообращения НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3998-7028.

**Кашталов Василий Васильевич** — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650036, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Контактная информация:** Кочергина Анастасия Михайловна, e-mail: noony88@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.01.2022.**

**Поступила после рецензирования 04.02.2022.**

**Принята в печать 28.02.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Igor M. Okunev** — postgraduate student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; cardiologist of the Department of Emergency Cardiology No. 2, L.S. Barbarash Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9619-3123.

**Anastasiya M. Kochergina** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; researcher of the Division of Clinical Cardiology of the Laboratory of Blood Circulation Disorders, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3998-7028.

**Vasily V. Kashtalov** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; Head of the Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Contact information:** Anastasiya M. Kochergina, e-mail: noony88@mail.ru.

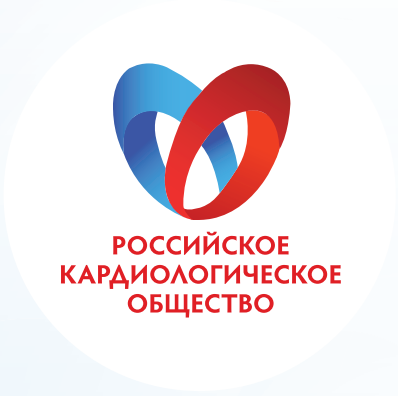
**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 12.01.2022.**

**Revised 04.02.2022.**

**Accepted 28.02.2022.**



# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2022



29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | КАЗАНЬ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-45-51

# Оптимальная медикаментозная терапия сердечной недостаточности: возможности применения эплеренона на госпитальном этапе (на примере клинического наблюдения)

Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

## РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является значимой проблемой современного общества. Возрастающее количество пациентов, повторные госпитализации из-за декомпенсации заболевания и инвалидизация больных — все это приводит к значительным экономическим затратам и высокой нагрузке на врачей как амбулаторного, так и стационарного звена. В настоящей работе подчеркивается практическая важность своевременного назначения на стационарном и амбулаторном этапах антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в частности селективного препарата эплеренона, эффективность и клинико-лабораторная переносимость приема которого подтверждена результатами крупных исследований. Эплеренон является препаратом, официально включенным в клинические рекомендации Минздрава России, национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества и Российского научно-медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН. Прием данного препарата показан всем больным с умеренной и тяжелой недостаточностью кровообращения независимо от генеза заболевания и величины фракции выброса левого желудочка. Доказанная безопасность эплеренона позволяет применять его пациентам с высокой коморбидностью. Представленный клинический пример демонстрирует эффекты применения биоэквивалентного эплеренона (Эспиро) в стабилизации состояния пациента после декомпенсации ХСН с промежуточным снижением фракции выброса левого желудочка.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Оптимальная медикаментозная терапия сердечной недостаточности: возможности применения эплеренона на госпитальном этапе (на примере клинического наблюдения). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):45–51. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-45-51.

## Optimal medical therapy for heart failure: eplerenon in a hospital setting (case report)

D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## ABSTRACT

Heart failure (HF) is a major issue in the modern society. A growing number of users, re-hospitalizations due to decompensation and disability cause significant economic costs and a high workload for both in-patient and out-patient practitioners. This article highlights the practical importance of timely prescription of mineralocorticoid receptor antagonists (specifically, eplerenone, a selective drug) in inpatient and outpatient settings. The efficacy and tolerability of this drug are established through the results of large studies. Eplerenone is included in the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation, national guidelines on acute heart failure of the Russian Cardiological Society and Russian Therapeutic Society guidelines on HF diagnosis and treatment. It is recommended for all patients with moderate and severe HF, irrespective of the origin and LV ejection fraction. The established safety of eplerenone allows for its use in multimorbid patients. This case report demonstrates the effects of bioequivalent eplerenone (Espiro) for stabilizing the condition after HF decompensation with a transient decrease in LV ejection fraction.

**KEYWORDS:** heart failure, decompensation, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenon.

**FOR CITATION:** Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Optimal medical therapy for heart failure: eplerenon in a hospital setting (case report). Russian Medical Inquiry. 2022;6(1):45–51 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-45-51.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современного здравоохранения в силу сопряженности этого осложнения сердечно-сосудистых заболеваний с общей коморбидностью и возрастом

пациентов, их общей клинической тяжестью и в целом неблагоприятным прогнозом (смертность и инвалидизация). Необходимо отметить также глобальное увеличение затрат систем здравоохранения на оплату повторных госпитализаций больных ХСН [1].

Согласно эпидемиологическим данным за 16 лет (1998–2014 гг.) число больных ХСН во всем мире возросло почти в 1,5 раза (с 4,9% до 8,5%), при этом абсолютное количество пациентов с тяжелой ХСН III–IV функциональных классов (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) увеличилось с 1,8% до 3,1% (до 4,5 млн) [2, 3]. В Российской Федерации, по данным исследований ЭПОХА-ХСН [4] и ЭПОХА-О-ХСН [5], выполненных в 2003–2006 гг., распространенность ХСН в общей популяции составляет 7–10%. Следует отметить, что наряду с постепенным старением населения регистрируется тенденция к увеличению этого показателя.

Все возрастающее количество пациентов с ХСН делает потребность в рациональном распределении медико-социальных ресурсов для лечения и реабилитации таких больных как никогда актуальной. По данным исследования QUALIFY [6], имеется явно недостаточная приверженность врачей в отношении применения оптимальной терапии ХСН. Так, неназначение пациентам базового медикаментозного лечения выявлено у 22% обследованных пациентов, что ассоциировалось с повышенным риском общей смертности (относительный риск (ОР) 2,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–3,44;  $p=0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,27, 95% ДИ 1,36–3,77;  $p=0,003$ ), а также смертности от ХСН (ОР 2,26, 95% ДИ 1,21–4,2;  $p=0,032$ ) и повторными госпитализациями (ОР 1,35, 95% ДИ 1,08–1,69;  $p=0,013$ ) в течение 6 мес. Таким образом, назначение оптимальной медикаментозной терапии ХСН является актуальной задачей врача на любом этапе лечения пациента, что позволит не только повысить качество жизни больного, предотвратить осложнения и улучшить прогноз, но и снизить экономические затраты.

В основе патогенеза ХСН лежит нарушение нейрогуморальной регуляции симпатоадреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом именно гиперпродукция альдостерона — финального звена активации системы РААС связана с тяжестью реализации отрицательных клинических эффектов в виде задержки натрия и экстрацеллюлярной жидкости, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и его фибрирования, и, как следствие, с рисками декомпенсации ХСН, повторных сердечно-сосудистых событий, внезапной сердечной смерти [7]. Повышенная выработка альдостерона выявляется у 38% пациентов с ХСН независимо от исходной дозировки препаратов-антагонистов РААС: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) и  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), что получило название «эффект ускользания альдостерона». Высокий уровень альдостерона является причиной формирования полиорганной недостаточности / дисфункции при ХСН и ухудшения прогноза из-за высокого риска внезапной смерти [8].

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3], антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона, АМКР) показаны всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  для снижения риска повторной госпитализации из-за декомпенсации сердечной недостаточности и смерти. АМКР должны при-

меняться как во время стационарного лечения, так и на амбулаторном этапе, однако реализация такого подхода в реальной клинической практике остается недостаточной.

На сегодняшний день для клинического применения доступны два представителя класса АМКР: спиронолактон и эплеренон. В отношении длительного использования спиронолактона у врачей имеются обоснованные опасения из-за риска развития побочных эффектов. На фоне применения спиронолактона могут развиваться гиперкалиемия, эректильная дисфункция и гинекомастия у мужчин, боли в области молочных желез, нарушения менструального цикла, гирсутизм у женщин. Это связано с неселективным действием спиронолактона на глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы. Результаты исследования RALES [9], включившего 1663 пациента с ХСН тяжелой степени и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , показали, что применение спиронолактона ассоциировалось со снижением показателей общей смертности в течение 24 мес. наблюдения на 30% (ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,82;  $p<0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности — на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82;  $p<0,001$ ). Однако терапия спиронолактоном была сопряжена с развитием побочных эффектов: тяжелая гиперкалиемия отмечалась у 2% пациентов (1% в группе плацебо,  $p=0,42$ ), около 10% больных в группе терапии спиронолактоном отмечали «эндокринные» побочные эффекты — гинекомастию и боль в области грудных желез у мужчин (в группе плацебо не зарегистрировано,  $p<0,001$ ).

Эплеренон является высокоселективным препаратом в отношении минералокортикоидных рецепторов. Эффективность препарата в средней дозе 42,6 мг/сут подтверждена в исследовании EPHEsus [10] в течение 16 мес. наблюдения у 6632 пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  и/или появлением симптомов ХСН в течение 3–14 дней после инфаркта миокарда (ИМ). Так, смертность от всех причин в группе эплеренона была меньше на 15% ( $p=0,008$ ), сердечно-сосудистая смертность — на 13% ( $p=0,005$ ), внезапная сердечная смертность — на 21% ( $p=0,030$ ), чем в группе стандартной терапии (ингибиторы РААС, БАБ). Различий в обеих группах в отношении принимаемой пациентами базисной терапии, кроме эплеренона, не было: 75% больных принимали БАБ, 87% — ИАПФ, 88% — ацетилсалициловую кислоту, 60% — диуретики. Эплеренон продемонстрировал свою эффективность с первого месяца применения, что нашло отражение в значимом снижении частоты развития конечных точек в группе эплеренона. Препарат хорошо переносился: не было зафиксировано случаев гинекомастии, развития эректильной дисфункции у мужчин, дисменореи и болезненности в области молочных желез у женщин. Дальнейшие субанализы исследования EPHEsus [11, 12] не выявили снижения эффективности эплеренона после проведения реваскуляризации миокарда, а также продемонстрировали отсутствие корреляции между его эффектом и типом острого коронарного синдрома. Долгосрочный прием эплеренона достоверно ассоциировался со снижением средней продолжительности госпитализации по поводу ХСН на 1,6 сут (9,2 сут по сравнению с 10,8 сут в группе плацебо;  $p=0,019$ ) и сокращением общей продолжительности госпитализации в связи с развитием декомпенсации ХСН на 3,6 сут (13,3 сут по сравнению с 16,9 сут в группе плацебо;  $p=0,0006$ ).

В отличие от спиронолактона, который не показал преимуществ в исследовании ALBARTOSS [13] у пациентов с ИМ, эплеренон в исследовании EPHEsus [10] достоверно

и значимо снижал риск смертности, при этом «эндокринные» побочные эффекты отмечались лишь у 0,5–0,9% пациентов, а гиперкалиемия — у 1,65% пациентов. В исследовании REMINDER [14] эплеренон в дозе 25–50 мг/сут был назначен уже в первые 24 ч от развития ИМ с подъемом сегмента ST. Исследование было завершено досрочно через 10,5 мес., поскольку было показано, что назначение эплеренона снизило частоту первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, повторная госпитализация, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция предсердий) на 42% ( $p < 0,0001$ ), что несомненно обосновывает пользу более раннего назначения эплеренона в условиях стационара пациентам после перенесенного ИМ.

Одним из основополагающих доказательств эффективности эплеренона у пациентов с ХСН являются результаты исследования EMPHASIS-HF [15], в которое были включены 2737 пациентов с ХСН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . В течение 21 мес. в группе эплеренона выявлено достоверное снижение общей смертности на 24% ( $p = 0,008$ ), частоты госпитализаций — на 23% ( $p < 0,001$ ). Что особенно важно с точки зрения врача стационарного звена, терапия эплереноном снижала риск повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 42% ( $p < 0,001$ ). Субанализ исследования EMPHASIS-HF [16] показал, что частота новых случаев фибрилляции или трепетания предсердий значительно снижалась при приеме эплеренона: 2,7% пациентов в группе эплеренона по сравнению с 4,5% в группе плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,35–0,96;  $p = 0,034$ ).

Помимо влияния на показатели смертности и повторной госпитализации, в отдельных исследованиях [17–20] был доказан кардиопротективный эффект эплеренона — уменьшение степени гипертрофии миокарда ЛЖ за счет антиальдостеронового действия. В одной из работ [21] эплеренон характеризовался благоприятным влиянием на показатели ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ) и глобальной продольной деформации ЛЖ ( $p = 0,044$ ). В исследовании [22] пациентов после коронарного шунтирования с ХСН I–III ФК по NYHA, получавших эплеренон 25 мг/сут, к окончанию периода наблюдения отмечено не только достоверное увеличение ФВ ЛЖ с  $32,4 \pm 1,5\%$  до  $39,6 \pm 2,4\%$  и уменьшение конечно-систолического и диастолического объемов ЛЖ ( $p < 0,05$ ), но и увеличение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы с  $265 \pm 25$  м до  $312 \pm 21$  м ( $p < 0,05$ ). В этой же работе у 92,4% пациентов выявлено улучшение качества жизни в виде повышения их социальной активности, энергичности, способности к физическому функционированию, более быстрого исчезновения отека и разрешения застоя в малом круге кровообращения.

Исследования [23–26] с одновременным применением АМКР и ингибиторов РААС с целью профилактики ремоделирования миокарда ЛЖ и связанных с ним неблагоприятных исходов доказали эффективность такого подхода, однако для спиронолактона всегда остается открытым вопрос о возникновении «эндокринных» побочных эффектов при длительном назначении.

Практикующему врачу важно не забывать, что при назначении любого АМКР необходимо контролировать электролитные показатели крови (калий, кальций, натрий) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почек [27]. В исследовании A. Kashyap et al. [28] эплеренон незначительно снижал СКФ (на 2,9%), тогда как спиронолактон снижал СКФ на 15,2% ( $p < 0,03$ ). В работе M. Yamaji et al. [29] было

доказано отсутствие влияния эплеренона на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и кортизола, а спиронолактон повышал уровень HbA1c на 3,4% ( $p = 0,0001$ ) и кортизола на 30% ( $p = 0,003$ ).

Данные рассмотренных выше крупных исследований послужили основанием для включения препарата эплеренон в клинические рекомендации Минздрава России [2], национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества [3] и Российского научно-медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН [30] для применения у всех больных с умеренной и тяжелой степенью недостаточности кровообращения независимо от ее генеза и изменения ФВ ЛЖ в целях уменьшения симптоматики, смертности, частоты госпитализаций, а также улучшения клинических и биохимических показателей. Подобная позиция отражена и в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г. [31], в которых АМКР присвоен IA класс доказательности как препаратам первой линии, обязательного класса препаратов для лечения ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Несмотря на то, что на сегодняшний день доказательные данные об эффективности лекарственной терапии у пациентов с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) немногочисленны, так как такие больные крайне редко включались в крупные рандомизированные клинические исследования, эксперты Европейского общества кардиологов считают [31], что в таких случаях у пациентов имеется преимущественно систолическая дисфункция ЛЖ с элементами диастолической дисфункции. Исходя из такого предположения, есть все основания для рекомендаций применения у пациентов с СНпФВ средств, эффективность которых доказана у пациентов с СНнФВ, включая применение АМКР, в том числе эплеренона.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 70 лет, в январе 2022 г. обратилась на амбулаторный прием к кардиологу с жалобами на появление в последнюю неделю одышки в покое и отеков нижних конечностей. Была госпитализирована по экстренным показаниям в ГБУЗ «КККД».

Из анамнеза заболевания известно, что на протяжении 25 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением цифр артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., адаптирована к 130/80 мм рт. ст. В течение 5 лет — стабильная стенокардия напряжения II ФК по Канадской классификации. В 2018 г. проводилась плановая коронароангиография: выявлен стеноз 20% огибающей артерии. С 2018 г. по данным электрокардиограммы (ЭКГ) регистрируется нарушение ритма сердца — фибрилляция предсердий. Попыток восстановления синусового ритма медикаментозно или электроимпульсным путем не предпринималось. В 2020 г. пациентка впервые была госпитализирована с проявлениями декомпенсации ХСН. По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), выполненного в стационаре, выявлено: ФВ ЛЖ — 48%, гипертрофия миокарда ЛЖ — до 1,3 см. После выписки принимала следующую терапию: дабигаатран 300 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут. Рекомендованные спиронолактон 25 мг и торасемид 10 мг добавляла к лечению исключительно при нарастании отеков и/или усилении одышки.

Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, ремиссия; дивертикул пищевода. Травмы, операции, аллергические реакции и гемотрансфузии пациентка отрицает. Не курит. Наследственность отягощена по сахарному диабету, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС).

*При осмотре:* состояние тяжелое. Масса тела — 80 кг. Рост — 165 см. Индекс массы тела — 32,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, умеренно влажные. Периферические отеки до уровня верхней трети голени, симметричные. АД — 138/85 мм рт. ст. Тоны сердца аритмичные, глухие, частота сердечных сокращений — 96 в 1 мин. Частота дыхания — 20 в 1 мин. Сатурация без кислорода — 96%. Аускультативно билатеральные хрипы, преимущественно в нижних отделах легких. Определяется положительный симптом флюктуации передней брюшной стенки. Органы брюшной полости — без особенностей. Физиологические отправления не нарушены.

*Лабораторно-инструментальное обследование:* в общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме — без выраженных изменений. Регистровался уровень калия крови 4,5 ммоль/л. По данным ЭКГ: ритм — фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 78–102 в 1 мин, косвенные признаки дилатации левого предсердия, гипертрофии ЛЖ. При ЭхоКГ выявлены снижение ФВ ЛЖ до 45%, гипертрофия миокарда, относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 2-й степени, легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии — 28 мм рт. ст.), признаки гидроперикарда. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: застой в малом круге кровообращения 2-й степени, гидроторакс с двух сторон, расширение границ сердца. Таким образом, COVID-19, ИМ, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии в качестве причин одышки исключены.

Выставлен *диагноз:* ИБС: стенокардия ФК II. Постоянная форма фибрилляции предсердий. ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка 2Б степени, ФК IV по NYHA. Легочная гипертензия. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Гидроперикард. Двусторонний гидроторакс. Асцит. Сердечная астма.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Гипертрофия левого желудочка. Ожирение 1-й степени.

Сопутствующие заболевания: Хронический панкреатит, ремиссия. Дивертикул пищевода.

*Проводимая терапия.* На фоне назначения торацемида до 40 мг/сут купирована сердечная астма, уменьшился отечный синдром, разрешен гидроторакс и гидроперикард, достигнуты целевые показатели пульса и АД. После разрешения застойных явлений по обоим кругам кровообращения проведена замена БАБ (назначен бисопролол) и ИАПФ; назначен АМКР эплеренон (препарат Эспиро) в начальной дозе 25 мг/сут с указанием на обязательную необходимость титрации доз на амбулаторном этапе; назначен нефропротективный блокатор кальциевых каналов; для достижения целевых значений липидов крови была увеличена доза статина.

Пациентка выписана в стабильном удовлетворительном состоянии для амбулаторной реабилитации после обучающей беседы, разъяснения мероприятий по самоконтролю

состояния, принципов модификации образа жизни (диета, режим физической активности, психоэмоциональные ограничения, снижение веса). Врачом рекомендована следующая терапия: дабигатран 300 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут с последующим увеличением дозы до 50 мг/сут через 2–4 нед. под контролем уровня калия крови, креатинина и СКФ, лерканидипин 10 мг/сут, торацемид 20 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут.

Декомпенсация ХСН у данной пациентки развилась вследствие недостаточного врачебного контроля за медикаментозной терапией. В данном случае эффективный ресурс для улучшения прогноза и качества жизни за счет назначения селективного АМКР эплеренона не был использован долгое время. Инициация терапии эплереноном проведена на госпитальном этапе сразу после стабилизации проявлений декомпенсации ХСН.

*Через 1 мес. после выписки* пациентка обратилась к кардиологу для диспансерного наблюдения и коррекции проводимой терапии. На фоне общего улучшения самочувствия и объективных изменений была снижена доза торацемида до 5 мг/сут, увеличена доза эплеренона до 50 мг/сут. Пациентке дополнительно рекомендован прием эмпаглифлозина 10 мг/сут. Повторная рентгенография органов грудной клетки показала, что застойных явлений в легких и выпота в плевральных полостях нет. Физикально признаки асцита и отеков нижних конечностей не определяются. Уровень калия был 4,6 ммоль/л. На ЭКГ: ритм — фибрилляция предсердий с тенденцией к нормосистолии, без отрицательной динамики. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ — 46%, толщина межжелудочковой перегородки прежняя, зон нарушения локальной сократимости нет, в остальном — без отрицательной динамики.

*Через 6 мес.* от развития декомпенсации ХСН пациентка отмечает общее улучшение самочувствия, увеличение переносимости легких и умеренных физических нагрузок, полную переносимость горизонтального положения в течение ночи, отсутствие отеков. Кардиологом рекомендовано продолжать терапию в прежнем объеме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение акцентирует внимание практикующих врачей на том, что комплексное медикаментозное лечение пациентов с ХСН в обязательном порядке должно включать назначение АМКР, в частности эплеренон. В России одним из популярных препаратов эплеренона стал Эспиро, который характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности: в ходе выполнения исследований с Эспиро подтверждена биоэквивалентность оригинальному эплеренону [32]. На стационарном этапе ведения пациента роль врача заключается не только в своевременном назначении наиболее подходящего, селективного и безопасного АМКР, но и в первичной оценке переносимости терапии, в частности в определении уровня калия и других параметров. Именно на госпитальном этапе целесообразно разъяснять пациентам важность приема оптимальной медикаментозной терапии в полном объеме, без перерывов в лечении, а также возможные последствия отмены терапии. В дальнейшем на каждом амбулаторном визите следует оценивать приверженность пациента с ХСН лечению, что, несомненно, будет

способствовать улучшению качества жизни и прогноза у больных, а также снижению затрат на повторные госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН. ▲

### Литература

- Сумин А.Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. РМЖ. 2018;11(1):71–75.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016. Общество специалистов по сердечной недостаточности, Российское кардиологическое общество. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.cardioc.ru/specialistam/rec/doc/2016%20XCH.pdf> (дата обращения: 15.12.2021).
- Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность ХСН в Европейской части РФ — данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006;7(1):112–115.
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2005;5(1):4–7.
- Komajda M., Cowie M.R., Tavazzi L. et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1414–1423. DOI: 10.1002/ejhf.887.
- Nagarajan V., Chamsi-Pasha M., Tang W.H. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. *Cleve Clin J Med.* 2012;79(9):631–639. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12014.
- Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med.* 1999;341(10):709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
- Pitt B., Remme W.J., Zannad F. et al. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction". *New Engl J Med.* 2003;348:1309–1321. DOI: 10.1056/NEJMoa030207.
- Iqbal J., Fay R., Adlam D. et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEUS trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(6):685–691. DOI: 10.1002/ejhf.88.
- Gheorghide M., Khan S., Blair J.E. et al. The effects of eplerenone on length of stay and total days of heart failure hospitalization after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 2009;158(3):437–443. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.07.003.
- Beygui F., Cayla G., Roule V. et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1917–1927. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
- Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2295–2302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu164.
- Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598–1603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
- Girerd N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2310–2317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv273.
- Schneider A., Schwab J., Karg M.V. et al. Low-dose eplerenone decreases left ventricular mass in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(5):1086–1092. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001264.
- Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108(15):1831–1838. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E.
- Ademi Z., Pasupathi K., Krum H. et al. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(3):209–216. DOI: 10.1007/s40256-014-0066-3.
- Nabati M., Tabiban S., Khani A. et al. The Effects of Spironolactone and Eplerenone on Left Ventricular Function Using Echocardiography in Symptomatic Patients With New-Onset Systolic Heart Failure: A Comparative Randomised Controlled Trial. *Heart Lung Circ.* 2021;30(9):1292–1301. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.02.005.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Ворсин О.Э., Юдин В.Е., Чурсина Т.В. и др. Применение эплеренона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших аортокоронарное шунтирование. *CardioСоматика.* 2015;S1. (Электронный ресурс.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-eplerenona-v-lechenii-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-perenessih-aortokoronarnoe-shuntirovanie> (дата обращения: 28.12.2021).
- Carrillo S., Zhang Y., Fay R. et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction — differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHEUS trial. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(3):149–157. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.01.010.
- Bender S.B., DeMarco V.G., Padilla J. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2015;65(5):1082–1088. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04912.
- Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):838–844. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00796-8.
- Shah K.B., Rao K., Sawyer R. et al. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):845–849. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.010.
- Juurink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543–551. DOI: 10.1056/NEJMoa040135.
- Kashyap A., Dezellem S., Vardeny O. A Retrospective Evaluation of Spironolactone Versus Eplerenone on Potassium Homeostasis and Renal Function. *J Cardiac Fail.* 2013;19(8):S2. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.06.095.
- Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915–921. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.04.024.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность, 2020. (Электронный ресурс.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) (дата обращения: 25.12.2021).
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. (Electronic resource.) URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure> (access date: 28.12.2021).
- Отчет об исследовании сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эспиро и Инспра. Внутренние данные АО «Польфарма».

### References

- Sumin A.N. Optimal drug therapy for chronic heart failure: the role of mineralocorticoid receptor antagonists. *RMJ.* 2018;11(1):71–75 (in Russ.).
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(6S):8–158 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.

3. Clinical recommendations. Chronic heart failure, 2016. Society of Heart Failure Specialists, Russian Society of Cardiology (Electronic resource.) URL: <https://www.cardioc.ru/specialistam/rec/doc/2016%20XCH.pdf> (access date: 15.12.2021) (in Russ.).
4. Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. et al. The prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation — data from the EPOCH-CHF. Heart Failure. 2006;7(1):112–115 (in Russ.).
5. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Patients with CHF in Russian outpatient practice (based on the EPOHA-O-CHF study). Heart Failure. 2005;5(1):4–7 (in Russ.).
6. Komajda M., Cowie M.R., Tavazzi L. et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1414–1423. DOI: 10.1002/ejhf.887.
7. Nagarajan V., Chamsi-Pasha M., Tang W.H. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. Cleve Clin J Med. 2012;79(9):631–639. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12014.
8. Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone. Consilium Medicum. 2019;21(1):51–55 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260.
9. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
10. Pitt B., Remme W.J., Zannad F. et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction". New Engl J Med. 2003;348:1309–1321. DOI: 10.1056/NEJMoa030207.
11. Iqbal J., Fay R., Adlam D. et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEsus trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(6):685–691. DOI: 10.1002/ejhf.88.
12. Gheorghide M., Khan S., Blair J.E. et al. The effects of eplerenone on length of stay and total days of heart failure hospitalization after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J. 2009;158(3):437–443. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.07.003.
13. Beygui F., Cayla G., Roule V. et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2016;67(16):1917–1927. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
14. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. Eur Heart J. 2014;35(34):2295–2302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu164.
15. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(18):1598–1603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
16. Girerd N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. Eur Heart J. 2015;36(34):2310–2317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv273.
17. Schneider A., Schwab J., Karg M.V. et al. Low-dose eplerenone decreases left ventricular mass in treatment-resistant hypertension. J Hypertens. 2017;35(5):1086–1092. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001264.
18. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation. 2003;108(15):1831–1838. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E.
19. Ademi Z., Pasupathi K., Krum H. et al. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(3):209–216. DOI: 10.1007/s40256-014-0066-3.
20. Nabati M., Tabiban S., Khani A. et al. The Effects of Spironolactone and Eplerenone on Left Ventricular Function Using Echocardiography in Symptomatic Patients With New-Onset Systolic Heart Failure: A Comparative Randomised Controlled Trial. Heart Lung Circ. 2021;30(9):1292–1301. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.02.005.
21. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
22. Vorsin O.E., Yudin V.E., Chursina T.V. et al. The use of eplerenone in the treatment of patients with chronic heart failure who underwent coronary artery bypass grafting. CardioSomatika. 2015;S1 (Electronic resource.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-eplerenona-v-lechenii-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-perenessih-aortokoronarnoe-shuntirovaniye> (access date: 28.12.2021) (in Russ.).
23. Carillo S., Zhang Y., Fay R. et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction — differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHEsus trial. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(3):149–157. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.01.010.
24. Bender S.B., DeMarco V.G., Padilla J. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. Hypertension. 2015;65(5):1082–1088. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04912.
25. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;36(3):838–844. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00796-8.
26. Shah K.B., Rao K., Sawyer R. et al. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):845–849. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.010.
27. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543–551. DOI: 10.1056/NEJMoa040135.
28. Kashyap A., Dezellem S., Vardeny O. A Retrospective Evaluation of Spironolactone Versus Eplerenone on Potassium Homeostasis and Renal Function. J Cardiac Failure. 2013;19(8):S28. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.06.095.
29. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with chronic heart failure. Am Heart J. 2010;160(5):915–921. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.04.024.
30. Clinical guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation. Chronic heart failure, 2020 (Electronic resource.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) (access date: 25.12.2021) (in Russ.).
31. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>. (Electronic resource.) URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure> (access date: 28.12.2021).
32. Report on the study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of drugs ESPIRO and Inspira. Internal data of Polpharma JSC (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Седых Дарья Юрьевна** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Кашталап Василий Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Барбараш Ольга Леонидовна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4642-3610.

**Контактная информация:** Седых Дарья Юрьевна, e-mail: [md-sedih@mail.ru](mailto:md-sedih@mail.ru).



**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 07.02.2022.

Поступила после рецензирования 18.02.2022.

Принята в печать 28.02.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Darya Yu. Sedykh** — C. Sc. (Med.), researcher of the Division of Clinical Cardiology of the Laboratory of Blood Circulation Disorders, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Vasiliy V. Kashtalap** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Olga L. Barbarash** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding member of the RAS, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4642-3610.

**Contact information:** Darya Yu. Sedykh, e-mail: md-sedih@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

Received 07.02.2022.

Revised 18.02.2022.

Accepted 28.02.2022.



## Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает риск смертности  
у пациентов с сердечной  
недостаточностью  
и перенесших инфаркт  
миокарда<sup>1</sup>

\*в дополнение к стандартной терапии



- Снижает внезапную смертность на 1/3<sup>2</sup>
- Снижает количество госпитализаций<sup>3</sup>
- Повышает фракцию выброса  
левого желудочка<sup>4</sup>

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



Производитель - фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша  
АО «АКРИХИН», Россия, Московская область, Богородский городской округ,  
город Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29 телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эспиро. 2. Pitt Bet. Eur. J Heart Fail. 2006;8:295-301. 3. Zannad et al. N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492). November 14, 2010. 4. Nabati M. et al. Heart, Lung and Circulation, 2021 ;30(9):1292-1301.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).



# 24–26 МАЯ

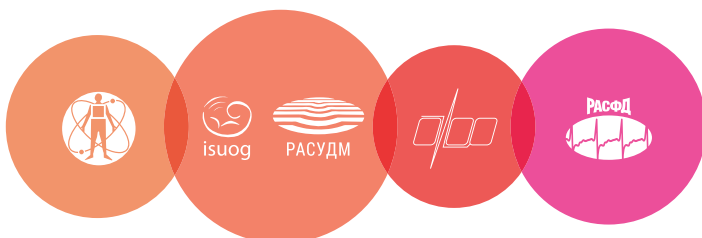
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,  
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022



Регистрация  
и подробная информация  
на сайте [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)



## В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и RASUDM  
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорádiологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов  
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорádiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе  
Организационный комитет национального конгресса  
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии

[radiolog@inbox.ru](mailto:radiolog@inbox.ru)

+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции  
«Функциональная диагностика – 2022»

**Анна Плясункова**

+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта

**Светлана Ранская**

[svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке  
«МедФармДиагностика – 2022»

**Анна Романова**

[romanova@mediexpo.ru](mailto:romanova@mediexpo.ru)

+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)

+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов

**Николай Скибин**

[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ  
авиа- и ж/д билетов

**Елена Лазарева**

[lazareva@mediexpo.ru](mailto:lazareva@mediexpo.ru)

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

**Ольга Еремеева**

[pr@mediexpo.ru](mailto:pr@mediexpo.ru)

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

+7 (926) 611-23-59

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!