

Международный  
журнал  
интервенционной  
кардиоангиологии

International Journal  
of Interventional  
Cardioangiology

ISSN 1727-818X (Print)  
ISSN 2587-6198 (Online)

№ 65  
2021

**Читайте в номере:**

Синергизм между методами  
диагностики и лечения болезней  
сердечно-сосудистой системы

Л.С. Уанн, В.Е. Синицын

**Read in this issue:**

Synergy between imaging  
and therapeutics  
in cardiovascular medicine

L.S. Wann, V.E. Sinitsyn



# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОАНГИОЛОГИИ

**№ 65-2021**

Научно-практическое  
издание Российского  
научного общества  
интервенционных  
кардиоангиологов.  
Год основания – 2002

**Подписка**  
по интернет-версии  
Объединенного каталога  
«Пресса России» на сайтах  
[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru)  
Подписной индекс E82182

**Адрес в Интернете:**  
[www.ijic.ru](http://www.ijic.ru)

**Адрес редакции:**  
101000 Москва,  
Сверчков пер., 5  
Тел. (495) 624 96 36  
Факс (495) 624 67 33

**Переводы статей:**  
Бюро переводов МЕДТРАН

**Оригинал-макет:**  
Издательство ВИДАР

**Верстка:**  
Ю.А. Кушель

**Корректор:**  
Т.И. Луковская

Редакция выражает  
особую признательность  
доктору и художнику  
Георгию Гигинейшвили  
за предоставленную  
возможность размещения  
на обложке журнала его  
работы “Интервенционная  
кардиоангиология”

ISSN 1727-818X



9 771727 818001

**Главный редактор** Д.Г. Иоселиани

**Заместители главного редактора:**

А.В. Азаров (Москва)  
А.М. Бабунашвили (Москва) – председатель РНОИК  
С.П. Семитко (Москва)

**Члены редколлегии**

Д.А. Асадов (Москва)	А.Г. Колединский (Москва)
Э.Н. ДеМария (Сан-Диего, США)	А.Н. Самко (Москва)
В.В. Демин (Оренбург)	Ю.В. Суворова (Санкт-Петербург)
Д.В. Кандыба (Санкт-Петербург)	Н.В. Церетели (Москва)
И.А. Ковальчук (Москва)	Б.Е. Шахов (Нижний Новгород)
Я. Ковач (Лейчестер, Великобритания)	А. Эрглис (Рига, Латвия)

**Редакционный совет**

Ю.В. Белов (Москва)	Д.С. Куртасов (Москва)
С.А. Бирюков (Рязань)	В.В. Кучеров (Обнинск)
П.А. Болотов (Москва)	Б. Майер (Берн, Швейцария)
И.З. Борукаев (Нальчик)	В.В. Майсков (Москва)
И.В. Бузаев (Уфа)	С. Мета (Майами, США)
А. Ваханян (Париж, Франция)	Ж. Марко (Тулуза, Франция)
Ю.Д. Волынский (Москва)	А.Б. Миронков (Москва)
Ж.-Ш. Верне (Бордо, Франция)	Б.Л. Миронков (Москва)
С.Л. Грайнс (Нью-Йорк, США)	М.К. Морис (Париж, Франция)
Д.Г. Громов (Москва)	А.Г. Осиев (Москва)
К. ДиМарио (Флоренция, Италия)	С.-Дж. Парк (Сеул, Республика Корея)
Б.И. Долгушин (Москва)	А.В. Покровский (Москва)
Х. Зиверт (Франкфурт-на-Майне, Германия)	Ш. Сайто (Камакура, Япония)
И.П. Зырянов (Тюмень)	П. Серраюс (Роттердам, Нидерланды)
В.А. Иванов (Красногорск)	В.Е. Синицын (Москва)
В.Н. Ильин (Москва)	И.И. Ситкин (Москва)
О.Г. Каракулов (Пермь)	В.К. Сухов (Санкт-Петербург)
М. Келтаи (Будапешт, Венгрия)	О.Е. Сухоруков (Москва)
Т.В. Кислухин (Самара)	Л.С. Уанн (Милуоки, США)
С.Б. Кинг (Атланта, США)	Ж. Фажаде (Тулуза, Франция)
К.Л. Козлов (Санкт-Петербург)	А.Ф. Хамидуллин (Казань)
Л.С. Коков (Москва)	И.Е. Чернышева (Москва)
А. Коломбо (Милан, Италия)	В.Н. Шиповский (Москва)

**Ответственный секретарь**

Е.Д. Богатыренко (Москва)

# INTERNATIONAL JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOANGIOLOGY

**№ 65-2021**

**“International Journal  
of Interventional  
Cardioangiology”  
peer-reviewed scientific  
and practical journal.  
Founded in 2002**

**Address of the Editions:**

101000, Moscow,  
Sverchkov per., 5  
Phone (+7 495) 624 96 36  
Fax (+7 495) 624 67 33

**Website:** www.ijic.ru

**Translation:**

Translation bureau  
MEDTRAN

Prepared by:

**VIDAR Publishing House**

**Computer makeup:**

Yu. Kushel

**Corrector:**

T. Lukovskaya

Special gratitude to  
George Guigineishvili,  
doctor and artist,  
for the offered opportunity  
to put the photocopy  
of his painting  
“Interventional  
Cardioangiology”  
on the cover  
of the magazine

**Editor-in-Chief** D.G. Iosseliani

**Deputies Editors-in-Chief**

A.V. Azarov (Moscow)  
A.M. Babunashvili (Moscow) – President of RSICA  
S.P. Semitko (Moscow)

**Members of the Editorial Board**

D.A. Asadov (Moscow)	A.G. Koledinsky (Moscow)
A.N. DeMaria (San Diego, USA)	A.N. Samko (Moscow)
V.V. Demin (Orenburg)	Yu.V. Suvorova (St. Petersburg)
D.V. Kandyba (St. Petersburg)	B.E. Shakhov (Nizhny Novgorod)
I.A. Kovalchuk (Moscow)	N.V. Tsereteli (Moscow)
J. Kovac (Leicester, United Kingdom)	A. Erglis (Riga, Latvia)

**Editorial Council**

Yu.V. Belov (Moscow)	V.V. Kucherov (Obninsk)
S.A. Biriukov (Riazan)	B. Meier (Bern, Switzerland)
P.A. Bolotov (Moscow)	V.V. Mayskov (Moscow)
I.Z. Borukaev (Nalchik)	S. Mehta (Miami, USA)
I.V. Buzaev (Ufa)	J. Marco (Toulouse, France)
A. Vahanian (Paris, France)	A.B. Mironkov (Moscow)
Yu.D. Volynsky (Moscow)	B.L. Mironkov Б.Л. (Moscow)
J.Ch. Vernhet (Bordeaux, France)	M.C. Morice (Paris, France)
C.L. Grines (Atlanta, USA)	A.G. Osiev (Moscow)
D.G. Gromov (Moscow)	S.J. Park (Seoul, Republic of Korea)
C. Di Mario (Florence, Italy)	A.V. Pokrovsky (Moscow)
B.I. Dolgushin (Moscow)	S. Saito (Kamakura, Japan)
H. Sievert (Frankfurt –on-Main, Germany)	P.W. Serruys (Rotterdam, the Netherlands)
I.P. Zyrianov (Tiumen)	V.E. Sinitsyn (Moscow)
V.A. Ivanov (Krasnogorsk)	I.I. Sitkin (Moscow)
V.N. Ilyin (Moscow)	V.K. Sukhov (St. Petersburg)
O.G. Karakulov (Perm)	O.E. Sukhorukov (Moscow)
M. Keltai (Budapest, Hungary)	L.S. Wann (Milwaukee, USA)
T.V. Kislukhin (Samara)	J. Fajadet (Toulouse, France)
S.B. King III (Atlanta, USA)	A.F. Khamudullin (Kazan)
K.L. Kozlov (St. Petersburg)	I.E. Chernysheva (Moscow)
L.S. Kokov (Moscow)	V.N. Shipovsky (Moscow)
A. Colombo (Milan, Italy)	
D.S. Kurtasov (Moscow)	

**Executive Editor**

E.D. Bogatyrenko

ISSN 1727-818X



# Правление Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов

## **Председатель**

Бабунашвили А.М., Москва

## **Заместители председателя**

Иоселиани Д.Г., Москва  
Шахов Б.Е., Нижний Новгород

## **Члены правления**

Азаров А.В., Москва  
Араблинский А.В., Москва  
Арустамян С.Р., Москва  
Асадов Д.А., Москва  
Балацкий О.А., Саратов  
Бирюков С.А., Рязань  
Бобков Ю.А., Москва  
Болотов П.А., Москва  
Борукаев И.З., Нальчик  
Волков С.В., Москва  
Волынский Ю.Д., Москва  
Ганюков В.И., Кемерово  
Громов Д.Г., Москва  
Демин В.В., Оренбург  
Долгушин Б.И., Москва  
Ерошкин И.А., Одинцово  
Жолковский А.В., Ростов-на-Дону  
Зырянов И.П., Тюмень  
Иванов А.В., Красногорск  
Иванов В.А., Красногорск  
Иванов П.А., Чита  
Каракулов О.Г., Пермь  
Кислухин Т.В., Самара  
Клестов К.Б., Ижевск  
Коваленко И.Б., Белгород  
Ковальчук И.А., Москва  
Козлов К.Л., Санкт-Петербург

Козлов С.В., Екатеринбург  
Коков Л.С., Москва  
Колединский А.Г., Москва  
Коротков Д.А., Сыктывкар  
Куртасов Д.С., Москва  
Кучеров В.В., Москва  
Лопотовский П.Ю., Красногорск  
Мазаев В.П., Москва  
Майсков В.В., Москва  
Матчин Ю.Г., Москва  
Миронков А.Б., Москва  
Миронков Б. Л., Москва  
Осиев А.Г., Москва  
Павлов П.И., Ханты-Мансийск  
Петросян К.В., Москва  
Плеханов В.Г., Иваново  
Поляков К.В., Хабаровск  
Пурсанов М.Г., Москва  
Самко А.Н., Москва  
Семитко С.П., Москва  
Ситкин И.И., Москва  
Столяров Д.П., Красноярск  
Суворова Ю.В., Санкт-Петербург  
Сухов В.К., Санкт-Петербург  
Сухоруков О.Е., Москва  
Таразов П.Г., Санкт-Петербург  
Тедеев А.К., Беслан  
Хамидуллин А.Ф., Казань  
Чеботарь Е.В., Нижний Новгород  
Чернышева И.Е., Москва  
Честухин В.В., Москва  
Шарабрин Е.Г., Нижний Новгород  
Шиповский В.Н., Москва  
Шукуров Б. М., Волгоград

**101000 Москва, Сверчков пер., 5**

**Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии  
(секретарь РНОИК Е.Д. Богатыренко)**

**Тел.: +7 (495) 624-96-36, +7 (495) 625 32 16**

**Факс: +7 (495) 624-67-33**

**E-mail : elenita712@gmail.com**

**www.rnoik.ru**

## ПОЧЕТНЫЕ ЧЛЕНЫ Российского научного общества интервенционной кардиоангиологии

ВАХАНЯН Алек	Париж (Франция)
ВОЛЫНСКИЙ Юрий	Москва (РФ)
ГРАЙНС Синди Л.	Детройт (Мичиган, США)
ДЕМАРИЯ Энтони Н.	Сан-Диего (Калифорния, США)
ДОРРОС Джеральд	Феникс (Аризона, США)
ИОСЕЛИАНИ Давид	Москва (РФ)
КАТЦЕН Барри Т.	Майами (Флорида, США)
КИНГ Спенсер Б., III	Атланта (Джорджия, США)
КОЛОМБО Антонио	Милан (Италия)
КОНТИ Ч. Ричард	Гейнсвил (Флорида, США)
ЛЮДВИГ Йозеф	Эрланген (Германия)
МАЙЕР Бернхард	Берн (Швейцария)
МОРИС Мари-Клод	Париж (Франция)
ПРОКУБОВСКИЙ Владимир	Москва (РФ)
РИЕНМЮЛЛЕР Райнер	Грац (Австрия)
СЕРРАЮС Патрик В.	Роттердам (Нидерланды)
СИГВАРТ Ульрих	Женева (Швейцария)
СИМОН Рюдигер	Киль (Германия)
СУХОВ Валентин	Санкт-Петербург (РФ)
ФАЖАДЕ Жан	Тулуза (Франция)
ХОЛМС Дэвид Р.-мл.	Рочестер (Миннесота, США)
ШАХНОВИЧ Александр	Нью-Йорк (Нью-Йорк, США)
ЭРГЛИС Андрейс	Рига (Латвия)



# Board of the Russian Society of Interventional Cardioangiology

## **President**

Babunashvili A.M., Moscow

## **Vice-Presidents**

Iosseliani D.G., Moscow

Shakhov B.E., Nizhny Novgorod

## **Members**

Azarov A.V., Moscow

Arablinsky A.V., Moscow

Arustamian S.P., Moscow

Asadov D.A., Moscow

Balatsky O.A., Saratov

Biriukov S.A., Riazan

Bobkov Yu.A., Moscow

Bolotov P.A., Moscow

Borukaev I.Z., Nalchik

Volkov S.V., Moscow

Volynsky Yu.D., Moscow

Ganiukov V.I., Kemerovo

Gromov D.G., Moscow

Demin V.V., Orenburg

Dolgushin B.I., Moscow

Eroshkin I.A., Odinstovo

Zholkovsky A.V., Rostov-on-Don

Zyrianov I.P., Tiumen

Ivanov A.V., Krasnogorsk

Ivanov V.A., Krasnogorsk

Ivanov P.A., Chita

Karakulov O.G., Perm

Kislukhin T.V., Samara

Klestov K.B., Izhevsk

Kovalenko I.B., Belgorod

Kovalchuk I.A., Moscow

Kozlov K.L., St. Petersburg

Kozlov S.V., Yekaterinburg

Kokov L.S., Moscow

Koledinsky A.G., Moscow

Korotkov D.A., Syktyvkar

Kurtasov D.S., Moscow

Kucherov V.V., Moscow

Lopotovsky P.Yu., Krasnogorsk

Mazaev V.P., Moscow

Mayskov V.V., Moscow

Matchin Yu.G., Moscow

Mironkov A.B., Moscow

Mironkov B.L., Moscow

Osiev A.G., Moscow

Pavlov P.I., Khanty-Mansiysk

Petrosian K.V., Moscow

Plekhanov V.G., Ivanovo

Polyakov K.V., Khabarovsk

Pursanov M.G., Moscow

Samko A.N., Moscow

Semitko S.P., Moscow

Sitkin I.I., Moscow

Stolyarov D.P., Krasnoyarsk

Suvorova Yu.V., St. Petersburg

Sukhov V.K., St. Petersburg

Sukhorukov O.E., Moscow

Tarazov P.G., St. Petersburg

Tedeev A.K., Beslan

Khamidullin A.F., Kazan

Chebotaev E.V., Nizhny Novgorod

Chernysheva I.E., Moscow

Chestukhin V.V., Moscow

Sharabrin E.G., Nizhny Novgorod

Shipovsky V.N., Moscow

Shukurov B.M., Volgograd

**Russia, 101000, Moscow, Sverchkov per., 5  
Moscow City Center of Interventional Cardioangiology  
(Secretary of RSICA E. Bogatyrenko)**

**Phone: +7 (495) 624 96 36, +7 (495) 625 32 16**

**Fax+7 (495) 624-67-33**

**E-mail : elenita712@gmail.com**

**Website: www.rnoik.ru**

## HONORARY MEMBERS of Russian Society of Interventional Cardioangiologiy

COLOMBO Antonio	Milan, Italy
CONTI, C.Richard	Gainesville, Florida, USA
DEMARIA Anthony N.	San-Diego, California, USA
DORROS Gerald	Phoenix, Arizona, USA
ERGLIS Andrejs	Riga, Latvia
FAJADET Jean	Toulouse, France
GRINES Cindy L.	Detroit, Michigan, USA
HOLMES David R., Jr.	Rochester, Minnesota, USA
IOSSELIANI David	Moscow, Russian Federation
KATZEN, Barry T.	Miami, USA
KING Spencer B., III	Atlanta, Georgia, USA
LUDWIG Josef	Erlangen, Germany
MEIER Bernhard	Bern, Switzerland
MORICE Marie-Claude	Paris, France
PROKUBOVSKY Vladimir	Moscow, Russian Federation
RIENMULLER Rainer	Graz, Austria
SERRUYS Patrick W.	Rotterdam, Netherlands
SHAKNOVICH Alexander	New York, New York, USA
SIGWART Ulrich	Geneva, Switzerland
SIMON Rudiger	Kiel, Germany
SUKHOV Valentin	St.Petersburg, Russian Federation
VAHANIAN Alec	Paris, France
VOLYNSKY Youry	Moscow, Russian Federation

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Оригинальная методика коррекции посткатетеризационной псевдоаневризмы радиальной артерии

*А.М. Бабунашвили, С.Б. Панчоли, Д.С. Карташов . . . . . 9*

## КАРДИОЛОГИЯ

Среднеотдаленные клинические результаты оценки тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

*А.Г. Колединский, Ю.В. Михеева, А.М. Семенов, С.С. Маркин, В.А. Марков . . . . . 19*

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Применение устройства MitraClip в комплексном лечении сердечной недостаточности у пожилых пациентов (обзор литературы)

*К.Л. Козлов, А.Н. Богомолов, Е.И. Сенькина, Н.Г. Лукьянов, А.А. Жуков. . . . . 36*

## КАРДИОАНГИОЛОГИЯ

Клинический пример поэтапного комбинированного эндоваскулярного лечения ИБС и хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей

*А.Г. Каличава, Т.Ф. Ярахмедов, А.И. Загорулько, Д.С. Куртасов,  
А.И. Ширяев, А.Г. Колединский . . . . . 58*

## ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синергизм между методами диагностики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы

*Л.С. Уанн, В.Е. Сеницын . . . . . 71*

## НЕКРОЛОГ

Памяти В.В. Алекси-Месхишвили . . . . . 81



# CONTENTS

---

## **INTERVENTIONAL RADIOLOGY**

- Original technique for treatment of postcatheterization radial artery pseudoaneurysm  
*A.M. Babunashvili, S.B. Pancholy, D.S. Kartashov* ..... 9

## **CARDIOLOGY**

- Mid-term clinical results of thrombolytic drugs Fortelyzin® and Metalyse® in the FRIDOM1 study as a part of pharmacoinvasive strategy for ST-segment elevation myocardial infarction  
*A.G. Koledinsky, Yu.V. Mikheeva, A.M. Semenov, S.S. Markin, V.A. Markov* ..... 19

## **INTERVENTIONAL CARDIOANGIOLOGY**

- Application of the MitraClip device in the complex treatment of heart failure in elderly patients (literature review)  
*K.L. Kozlov, A.N. Bogomolov, E.I. Senkina, N.G. Lukyanov, A.A. Zhukov* ..... 36

## **CARDIOANGIOLOGY**

- A clinical case of staged combined endovascular management of coronary heart disease and surgical treatment for lower limb ischemia  
*A.G. Kalichava, T.F. Yarakhmedov, A.I. Zagorulko, D.S. Kurtasov, A.I. Shiryayev, A.G. Koledinsky* ..... 58

## **CARDIOVASCULAR DIAGNOSIS**

- Synergy between imaging and therapeutics in cardiovascular medicine  
*L.S. Wann, V.E. Sinitsyn* ..... 71

## **OBITUARY**

- A tribute to V. Alexi-Meskhishvili ..... 81

# Оригинальная методика коррекции посткатетеризационной псевдоаневризмы радиальной артерии

А.М. Бабунашвили<sup>1\*</sup>, С.Б. Панчоли<sup>2</sup>, Д.С. Карташов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение сердечно-сосудистой хирургии Центра эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинской колледж Содружества, Центр постдипломного медицинского образования Райт, Скрэнтон, Пенсильвания, США

Описывается случай псевдоаневризмы радиальной артерии, развившейся после диагностического трансрадиального вмешательства на коронарных артериях. Представлена новая методика коррекции псевдоаневризмы с использованием артериального интродьюсера 6 F, введенного в радиальную артерию через более дистальную точку доступа. После ЧКВ в качестве второго этапа коррекции в пораженной радиальной артерии на 8 ч был оставлен длинный интродьюсер (21 см), покрывавший шейку псевдоаневризмы. Изоляция мешка псевдоаневризмы в сочетании со слабой внешней компрессией оказалась эффективной для достижения полного тромбоза полости псевдоаневризмы и прекращения кровотока вне просвета артерии, при этом просвет радиальной артерии не был поврежден.

**Ключевые слова:** трансрадиальное вмешательство на коронарных артериях, радиальная артерия, псевдоаневризма

## Original technique for treatment of postcatheterization radial artery pseudoaneurysm

A.M. Babunashvili<sup>1\*</sup>, S.B. Pancholy<sup>2</sup>, D.S. Kartashov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

<sup>2</sup> The Commonwealth Medical College, The Wright Center for Graduate Medical Education, Scranton, PA, USA

We report a case of radial artery pseudoaneurysm complicating transradial coronary diagnostic procedure. We described an original technique of pseudoaneurysm treatment using 6F arterial sheath inserted into radial artery through more distally located access point. After PCI, as a second stage of treatment, a long sheath (21 cm) left in the affected radial artery, covering the neck of the pseudoaneurysm for 8 hours. Pseudoaneurysm sac isolation combined with mild external mechanical compression was effective in achieving complete thrombosis of the pseudoaneurysm cavity and cessation of flow outside the arterial lumen, without radial artery lumen compromise.

**Keywords:** transradial coronary intervention, radial artery pseudoaneurysm

### Введение

Псевдоаневризма радиальной артерии (ПАРА) – редкое осложнение трансрадиальных вмешательств (ТРВ), которое может развиться после травмирования стенки артерии и неадекватного гемостаза после ТРВ. По данным J. Lemaitre и соавт., до 2006 г. в мировой литературе было описано всего 22 случая ПАРА (1). В недавней публикации упоминались всего 5 случаев ПАРА, выявленных после 16 808 ТРВ (3 на 10 000 катетеризаций, частота 0,03%) (2), и этот показатель значительно ниже по сравнению с ча-

стотой псевдоаневризм бедренной артерии (0,6%), осложняющих трансфemorальный доступ (3). Подавляющее большинство случаев ПАРА явилось следствием ятрогенной травмы стенки артерии (например, пункции и катетеризации радиальной артерии), и в будущем ввиду растущей популярности ТРВ частота этого осложнения может вырасти.

Методы коррекции ПАРА менялись с течением времени. Вначале доминирующим методом была хирургическая коррекция. Впоследствии все больше случаев стали корригировать с использованием механи-

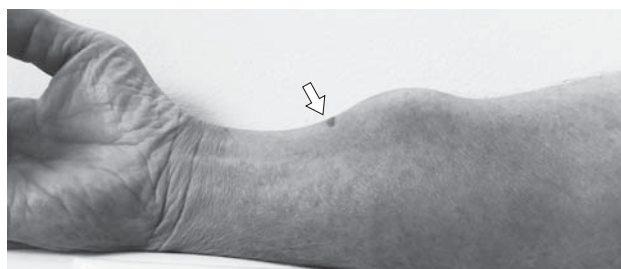
ческой компрессии под контролем ультразвука. В последнее время предпочтительным считается метод инъекции тромбина под контролем ультразвука.

Мы описываем оригинальную методику коррекции ПАРА с использованием катетеризации ипсилатеральной радиальной артерии с введением длинного интродьюсера и легкой механической компрессии для изоляции псевдоаневризмы с последующим прекращением кровотока в мешке, тромбозом и закрытием.

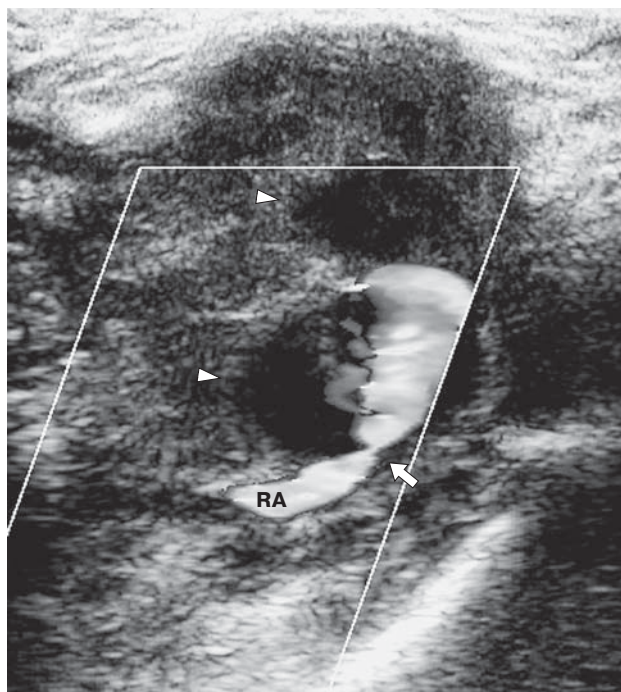
### Описание клинического случая

Мужчина 68 лет (в анамнезе – инфаркт задней стенки) с персистирующей фибрилляцией предсердий, гипертензией и умеренным снижением функции левого желудочка (ФВ = 0,44) поступил в клинику со стенокардией (III класс CCS), ограничивающей привычный образ жизни. Планировалось проведение диагностической коронарографии с возможным последующим ЧКВ из радиального доступа. Выполнена катетеризация сердца из правого радиального доступа (интродьюсер Terumo 6 F длиной 16 см). При этом установлено anomальное отхождение радиальной артерии от среднего сегмента брахиальной артерии. В правой коронарной артерии был выявлен стеноз, вторым этапом было запланировано проведение ЧКВ через 2–3 нед. К моменту проведения диагностической процедуры больной получал варфарин, дополнительно ввиду предстоящего ЧКВ был назначен клопидогрель. Во время ангиографии МНО составляло 1,09. После удаления интродьюсера гемостаз был достигнут с помощью устройства TR band (Terumo). Больного выписали через 6 ч после диагностической процедуры, после снятия гемостатического устройства отмечалось наличие небольшой гематомы без малейших признаков кровотечения.

Через 1 мес больной был снова госпитализирован. Отмечалось наличие болезненного пульсирующего образования размерами 6 × 4 см на ладонной стороне правого запястья, непосредственно возле места ранее выполненной пункции радиальной артерии (рис. 1). Эта припухлость появилась через 48 ч после выписки, после того, как больной поднял правой рукой тяжелый предмет. Над образованием прослушивался систолический шум, дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) показало наличие двухкамерной псевдоаневризмы овальной формы размерами 49 × 38 мм, частично заполненной тромботическими массами. Мешок псевдоаневризмы соединялся с просветом радиальной артерии через длинную (6 мм) и узкую (2 мм в диаметре) шейку



**Рис. 1.** Пульсирующая припухлость на правом запястье непосредственно рядом с точкой предыдущей пункции радиальной артерии (стрелка).



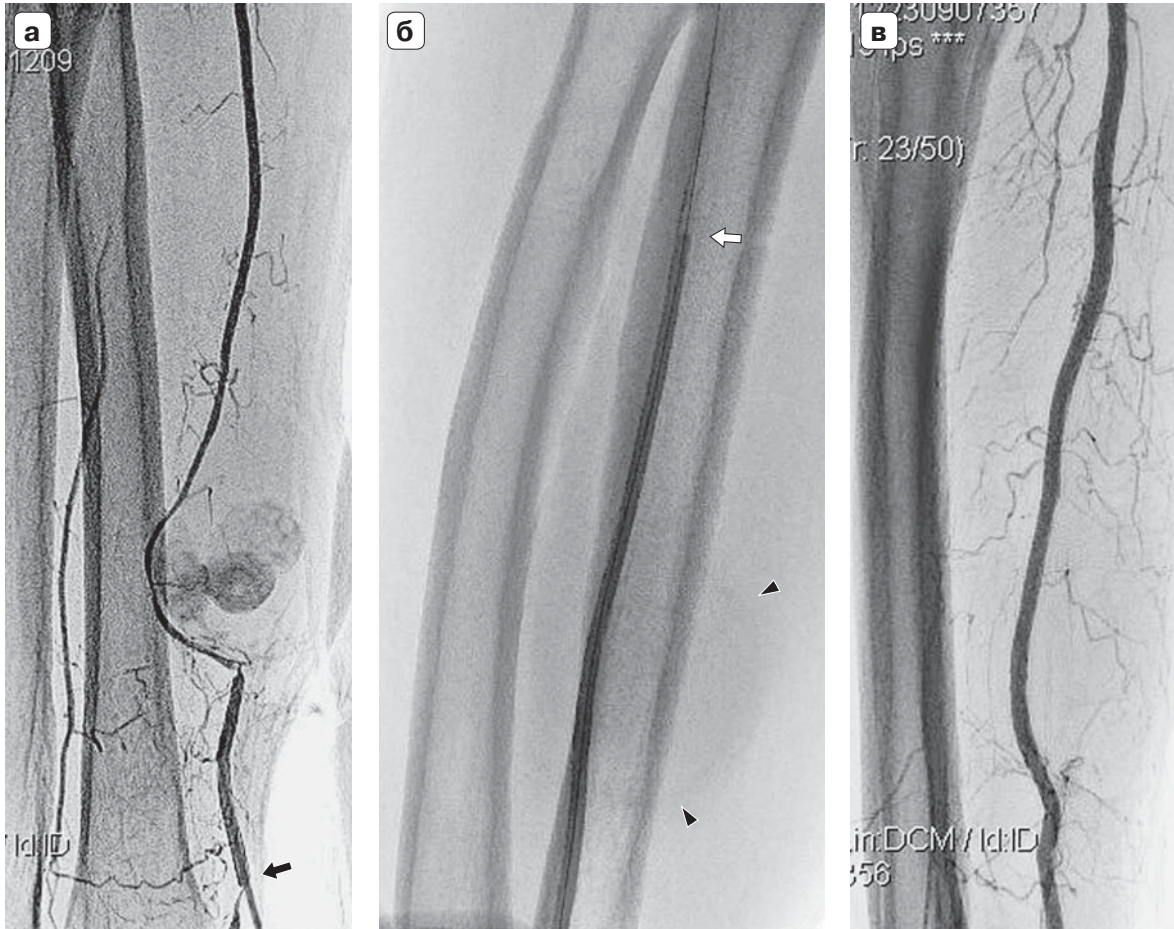
**Рис. 2.** Дуплексное УЗИ показало наличие двойной камеры (острия стрелок) ложной аневризмы радиальной артерии (РА), турбулентность кровотока и узкую шейку (стрелка), соединяющую аневризму с просветом РА. Мешок ложной аневризмы был частично заполнен тромботическими массами.

(рис. 2). Радиальная артерия была проходима и МНО к моменту повторной госпитализации составляло 1,57.

На этот раз мы рассматривали возможность выполнения комбинированной процедуры: ЧКВ правой коронарной артерии (ПКА) и коррекцию ПАРА.

Для выполнения ЧКВ мы решили использовать доступ через пораженную радиальную артерию, так как, по данным УЗИ, длина и диаметр интактного сегмента артерии дистально от псевдоаневризмы были достаточны для пункции и катетеризации. После успешной пункции радиальной артерии дистально от ПАРА в просвет радиальной артерии был введен маленький сосудорасширитель (5 F), и была выполнена ретро-





**Рис. 3.** Ангиография радиальной артерии до и после второго этапа ЧКВ.

**а** – ретроградная ангиография после дистальной пункции (точка пункции показана стрелкой) и катетеризации радиальной артерии дилататором 5 F подтвердила результаты дуплексного УЗИ. Отмечаются значительное отклонение радиальной артерии от нормального анатомического положения и стеноз в области компрессии ложной аневризмы РА;

**б** – положение длинного интродьюсера 6 F (кончик показан стрелкой) в радиальной артерии до устья. Интродьюсер перекрывает точку соединения мешка ложной аневризмы РА и основной артерии. Острия стрелок указывают на слабое контрастирование мешка ложной аневризмы;

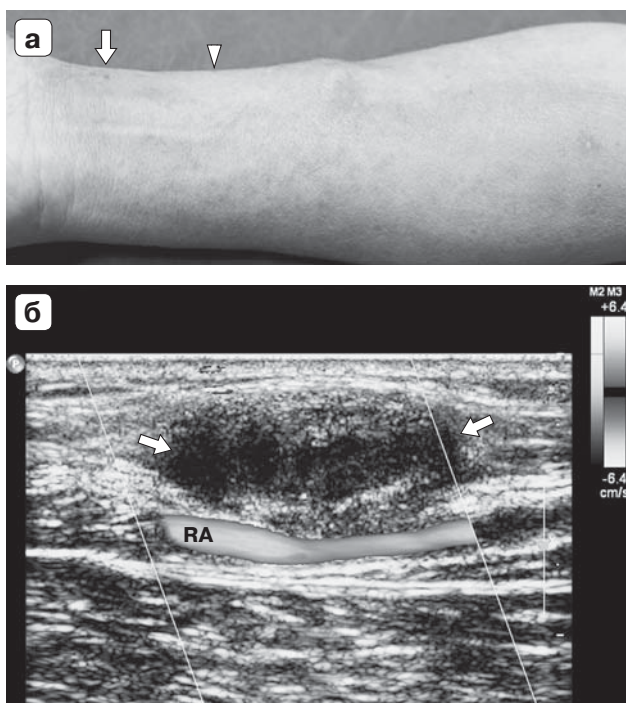
**в** – ретроградная радиальная артериография, выполненная до удаления интродьюсера, выявила восстановление просвета артерии и отсутствие заполнения мешка ложной аневризмы.

градная ангиография радиальной артерии с использованием ручного введения контрастного вещества под низким давлением. Ангиография радиальной артерии подтвердила ее проходимость и выраженное нарушение анатомического хода артерии в месте ПАРА с признаками стеноза в результате внешнего сдавления радиальной артерии (рис. 3а). Была визуализирована псевдоаневризма с турбулентным кровотоком в мешке; по данным количественной ангиографии размеры аневризматического мешка составляли 38,7 × 36,8 мм. После проведения коронарного проводника 0.014” мы ввели длинный (21 см) гидрофильный интродьюсер 6 F (Terumo), которым перекрыли шейку ПАРА, тем самым изолировав аневризматический мешок от кровотока (рис. 3б). ЧКВ ПА было выполнено через интродьюсер 6 F (продолжительность процедуры

34 мин), после завершения ЧКВ интродьюсер оставили в просвете радиальной артерии на 8 ч. Выполнена дополнительная механическая компрессия области ПАРА ПАРА.

Ангиография радиальной артерии перед удалением интродьюсера показала проходимость и четкие контуры артерии, а также полное закрытие ПАРА без каких-либо признаков подтекания в радиальной артерии (рис. 3в). Сосудистый интродьюсер был удален, для достижения гемостаза использовали устройство TR band (Terumo). После снятия механической компрессии и 2-часового мониторинга больной был выписан.

Дуплексная ультрасонография через 2 мес подтвердила персистирующее закрытие ПАРА и хорошую проходимость радиальной артерии. Припухлость заметно уменьшилась и была безболезненной (рис. 4).



**Рис. 4.** Результаты через 2 мес после исходной процедуры коррекции ложной аневризмы радиальной артерии.

**а** – заметное уменьшение объема припухлости на предплечье. Точки первой и повторной пункции РА показаны острием стрелки и стрелкой соответственно;

**б** – зонтирное дуплексное УЗИ показало проходимость РА без нарушений кровотока. По-прежнему визуализируется остаточная полость ложной аневризмы, заполненная тромботическими массами и жидкостью, но сообщение между РА и остаточным мешком ложной аневризмы отсутствует.

## Обсуждение

Псевдоаневризмы являются хорошо известным осложнением катетеризации артерий. Обычно их причина заключается в разрыве стенки артерии с образованием гематомы между антериальной адвентицией и окружающими тканями. Артериальный кровоток, идущий под большим давлением, создает полость, выстланную воспалительными клетками и фибробластами, которые впоследствии замещаются фиброзной тканью, а внутренняя поверхность покрывается эндотелием.

По данным литературы, частота псевдоаневризмы бедренной артерии составляет 0,2% после диагностики и 8% после интервенционных процедур, выполняемых из трансфemorального доступа (4, 5). Истинная частота псевдоаневризм радиальной артерии в мире неизвестна, вероятно, из-за того, что они встречаются редко и еще реже

описываются. В период с 2003 по 2015 г. в нашей клинике было выявлено всего 4 случая ПАРА после 17 204 диагностических и интервенционных трансрадиальных процедур катетеризации (0,02%).

Большинство мелких посткатетеризационных псевдоаневризм со временем подвергаются спонтанному тромбированию (5). Однако крупные псевдоаневризмы, которые спонтанно не тромбируются, нуждаются в коррекции ввиду потенциальной возможности развития таких осложнений ПАРА, как сдавление близкорасположенных вен, тромбоэмболии и разрыв со значительным кровотечением, требующим экстренного хирургического вмешательства (6, 7). До недавнего времени стандартной методикой коррекции считалась хирургическая операция (перевязка радиальной артерии, ангиопластика заплатой с использованием сегмента вены, перевязка ПАРА и резекция с созданием анастомоза “конец в конец”) (8–10). В последние 10 лет были предложены несколько минимально инвазивных методов, которые в значительной степени вытеснили хирургические вмешательства. Чаще всего используют такие методы, как компрессия под контролем ультразвука (2, 11, 12) и чрескожное введение тромбина в мешок ПАРА под контролем ультразвука (2, 13, 14).

Компрессия под контролем ультразвука обеспечивает высокие показатели успеха (11, 12), однако у этой методики есть существенные ограничения, включая снижение показателей успеха у больных, получающих длительную антикоагулянтную терапию (11, 15) и длительную компрессию, часто вызывающую дискомфорт и боль. Иногда после применения компрессионной терапии происходят рецидивы, требующие новых попыток компрессии или хирургического вмешательства (16). Более того, псевдоаневризмы с относительно жесткими фиброзными стенками требуют длительной и сильной компрессии, которая может спровоцировать развитие окклюзии радиальных артерий малого диаметра, несмотря на использование ультразвукового контроля, так как прекращение кровотока в радиальной артерии во время компрессии, так же как и длительная компрессия артерии, являются признанными факторами риска развития окклюзии (17, 18).

Введение тромбина в мешок ПАРА под контролем ультразвука – быстрая и более эффективная методика, подходящая почти

всем больным, даже получающим антикоагулянты. Однако прямое введение тромбина в мешок псевдоаневризмы сопряжено с определенным риском. Случайное попадание тромбина в близрасположенные крупные артерии может привести к развитию тромбоэмболии в дистальных отделах артериального русла и вызвать некроз (19). В недавно опубликованной работе I. Zegri и соавт. описан случай бессимптомной окклюзии радиальной артерии после введения тромбина в мешок ПАРА (2). L.G. Teh и K. Sieunarine описали случай введения тромбина в псевдоаневризму височной артерии, после которого неожиданно развились судороги и некроз мягких тканей свода черепа (6)]. В работе A. D'Achille и соавт. представлен случай, когда инъекция тромбина в ПАРА вызвала дистальные изменения кожного покрова, указывающие на эмболизацию дистального сегмента сосуда после вероятного попадания тромбина в артериальный кровоток (20). Среди других описанных осложнений чаще всего упоминаются анафилактиксия (21) или генерализованная крапивница (22) после инъекции бычьего тромбина и разрыва псевдоаневризмы (19).

Принимая во внимание все упомянутые выше проблемы, мы решили прибегнуть к прерыванию кровоснабжения мешка ПАРА путем введения в просвет радиальной артерии интродьюсера 6 F для перекрытия шейки ПАРА и защиты радиальной артерии от осложнений, связанных с внешней компрессией, например окклюзии. Застой крови в мешке ПАРА облегчает коагуляцию, которая приводит к окклюзии и разрешению псевдоаневризмы, не требуя внешней компрессии. Более того, при необходимости мы можем ввести тромбин в мешок ПАРА после покрытия шейки интродьюсером, что устранит риск попадания тромбина в артериальный кровоток. В целом можно сказать, что артериальный интродьюсер работает как временный покрытый стент, который можно удалить после успешного закрытия ПАРА. При коррекции псевдоаневризм крупных артерий успешно применялись стенты с покрытием, установленные на постоянной основе (23), однако в радиальных артериях, чей диаметр в среднем не превышает 2,5 мм, использование постоянных стентов с покрытием представляется рискованным. Если артериальный интродьюсер остается в просвете артерии надолго, то после его удаления для предупреждения закрытия радиальной арте-

рии следует использовать соответствующие методики для достижения гемостаза (24).

В описанном случае развитию ПАРА могла поспособствовать длительная системная антикоагулянтная терапия, которая, по всей видимости, стала причиной неадекватного гемостаза в месте пункции радиальной артерии и создала условия для персистирования сообщения между основной артерией и мешком псевдоаневризмы. Ранее N. Collins и соавт. отмечали, что потенциальным обусловливающим фактором развития ПАРА является скорее полная антикоагулянтная терапия, а не неадекватная компрессия (8). Хотя у больных группы высокого риска во избежание геморрагических осложнений предпочтительнее использовать трансрадиальный доступ, продолжающаяся антикоагулянтная терапия может предрасполагать к развитию ПАРА. Длительная неокклюзирующая гемостатическая компрессия, а также другие меры, например использование интродьюсеров меньшего диаметра, временное прерывание антикоагулянтной терапии и наблюдение за ПАРА (пальпация места пункции радиальной артерии, УЗИ) в отдаленные сроки после процедур, могут способствовать снижению частоты развития ПАРА и улучшению ее раннего выявления.

Несмотря на хорошие результаты использования методики временной окклюзии радиальной артерии с помощью артериального интродьюсера для нехирургической коррекции ПАРА, некоторые вопросы остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения, а именно: определение оптимального соотношения диаметров интродьюсера/радиальной артерии, срок пребывания интродьюсера в артерии для достоверного закрытия ПАРА, мониторинг после успешного закрытия ПАРА.

## Заключение

Больные, получающие постоянную антикоагулянтную терапию после трансрадиальных инвазивных процедур, могут нуждаться в более тщательном мониторинге после удаления интродьюсера и проведения гемостаза. Мы предлагаем оригинальную методику закрытия псевдоаневризм радиальной артерии путем введения артериального интродьюсера в просвет радиальной артерии в сочетании с механической компрессией или инъекцией тромбина. Использование этой методики может повысить эффективность и безопасность коррекции ПАРА.



Radial artery pseudoaneurysm (RAP) is a rare complication of Transradial Interventions (TRI) and can occur as a sequela of arterial wall trauma and inadequate hemostasis after TRI. According J. Lemaitre et al only 22 cases of RPA have been reported in world literature until 2006 (1). In a recent publication only 5 cases of RAP were detected after 16 808 TRI (3 out of 10,000 catheterizations, 0.03%) (2), that are significantly less (0.6%) when compared to frequency of femoral pseudoaneurysm complicating femoral access (3). The vast majority of RAP cases occurred because of iatrogenic arterial wall trauma (e.g., radial artery puncture and cannulation) and their incidence may increase in the future due to growing popularity of TRI.

Treatment of RAPs has evolved through the years. Initially surgical treatment was the dominant form of management for RAP. Subsequently, many cases have been treated with ultrasound-guided mechanical compression. Recently, thrombin injection under ultrasound guidance has become the preferred treatment method.

We describe an original technique for treatment of RAP using ipsilateral radial artery catheterization with long introducer sheath placement and gentle mechanical compression isolating the pseudoaneurysm with resultant cessation of flow in the sac, thrombosis and subsequent closure.

### Case presentation

A 68-year-old man with previous posterior MI, persistent atrial fibrillation, hypertension, and moderately depressed left ventricular function (EF = 0.44) was admitted with life-style limiting CCS class III angina. Diagnostic coronary angiography and possible PCI was planned using radial access. He underwent cardiac catheterization from the right radial using Terumo 16 cm 6F sheath. Radial artery had anomalous origin from middle segment of brachial artery. Coronary stenosis were identified in the right coronary artery and PCI was planned as a second stage in 2–3 weeks. At the time of diagnostic examination patient was on warfarin therapy and additional clopidogrel was prescribed for the forthcoming PCI procedure. The International Normalized Ratio (INR) at the moment of angiography was 1.09. The sheath was removed and hemostasis was achieved using TR band (Terumo). Patient was discharged 6 hours after diagnostic procedure and a small hematoma was noted after removal of hemostatic device without any signs of bleeding.

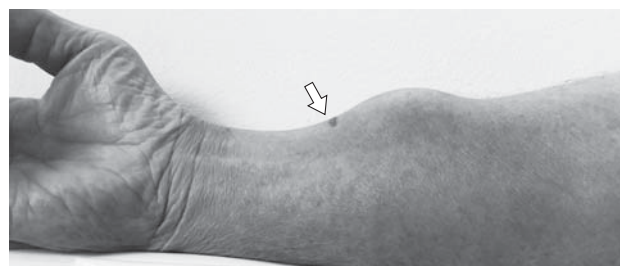
The patient was readmitted 1 month later with painful 6 × 4 cm pulsatile mass over the volar aspect

of the right wrist just proximal to the previous radial puncture site (Fig. 1). This swelling appeared 48 hours following discharge after lifting a heavy object with the right hand. A systolic bruit was audible over the mass and duplex ultrasonography demonstrated an oval-shape dual chamber pseudoaneurysm with 49 × 38mm dimensions partially filled with thrombotic mass. Pseudoaneurysm sac was connected to the radial artery lumen through a long (6mm) and narrow (2mm in diameter) neck (Fig. 2). Radial artery was patent and INR at the time of repeat hospitalization was 1.57.

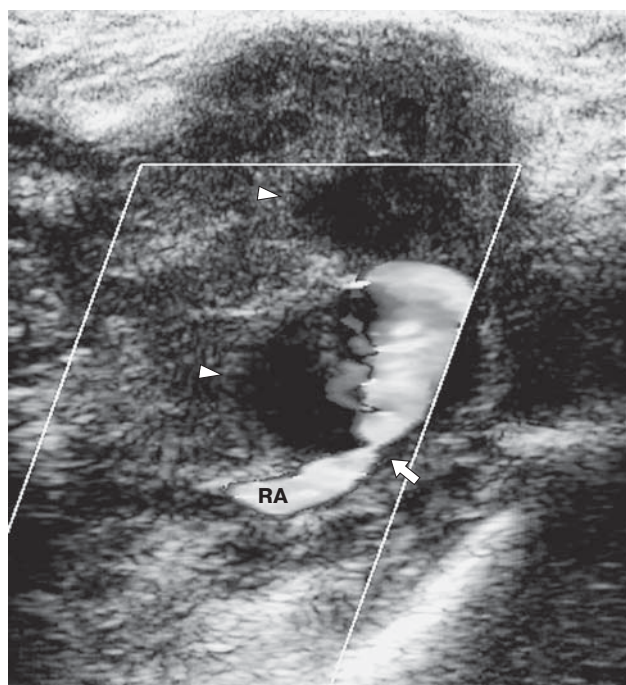
At this point we contemplated a combined strategy of PCI of right coronary artery (RCA) and repair of RAP.

We decided to use the affected radial artery as the access site for PCI, because ultrasonography indicated presence of sufficient length and diameter of intact artery distal to RAP for puncture and catheterization. After successful puncture of radial artery distal to RAP small vessel dilator (5F) was inserted into RA lumen and retrograde radial artery angiography was performed using low pressure manual contrast injection. Radial artery angiography confirmed RA patency and extreme deviation of anatomic course at the site of RAP was seen with the signs of radial artery stenosis as a result of extrinsic RA compression (Fig. 3 a). Pseudoaneurysm was visualized with turbulent blood flow into aneurysm sac with dimensions 38.7 × 36.8 mm according QCA measurement. After advancing a 0.014" coronary guidewire, a long 21cm 6F hydrophilic introducer sheath (Terumo) was placed covering the neck of RAP therefore isolating the aneurysm sac from the blood circulation (Fig. 3 b). PCI RCA was performed through the 6F sheath (procedure duration 34 min) and sheath was left in RA lumen after completion of PCI for 8 hours. Additional mechanical compression was applied at the RAP site.

Radial artery angiography before sheath removal demonstrated RA patency with clean contours and complete closure of RAP without any signs of leakage into the RAP (Fig. 3 c). Vascular sheath was re-



**Fig. 1.** Image of pulsatile swelling of the right wrist just proximal to the previous puncture point of radial artery (arrow).



**Fig. 2.** Duplex ultrasonography demonstrated dual chamber (arrowheads) pseudoaneurysm of radial artery (RA) with turbulent blood flow and narrow neck connection (arrow) with RA lumen. The Pseudoaneurysm sac partially filled with thrombotic mass.

moved and patent hemostasis technique was used with TR band (Terumo). After releasing of mechanical pressure patient was discharged from the hospital following 2 hour monitoring.

Duplex ultrasonography at 2 month follow-up revealed persistent closure of RAP and good patency of radial artery. Swelling decreased markedly and was painless (Fig. 4).

## Discussion

Pseudoaneurysms are recognized as a complication of arterial catheterization and are usually caused by disruption of arterial wall with hematoma formation between arterial adventitia and surrounding tissues. Arterial blood flow under high pressure creates cavity outlined by inflammatory cells and fibroblasts subsequently replaced by fibrous tissue and the inner surface covered by endothelium.

Development of femoral artery pseudoaneurysm (FAP) is described well in literature with a reported incidence of 0.2% for diagnostic and 8% for interventional transfemoral procedures (4, 5). In contrast, the real world incidence of radial artery pseudoaneurysm is unknown, probably because of lower incidence and underreporting. During the period of 2003–2015 in our institution we detected only 4 RAP cases

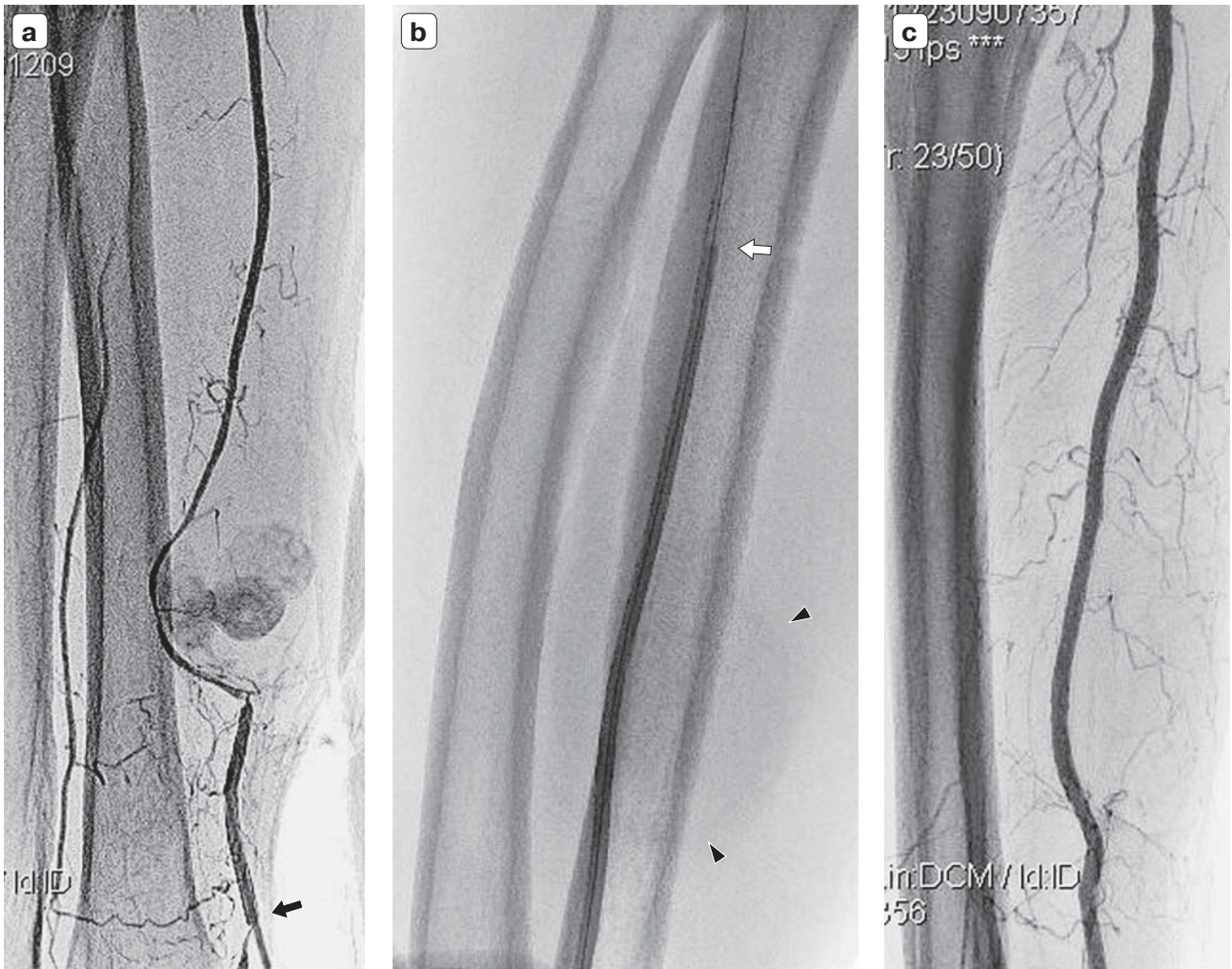
out of 17,204 diagnostic and interventional transradial catheterization procedures (0.02%).

Many small postcatheterization pseudoaneurysms tend to spontaneously thrombose over time (5). However, large pseudoaneurysm which do not thrombose spontaneously, should be treated, because potential complications of RAP may be nearby venous compression, thromboembolism and rupture with significant bleeding requiring urgent surgery (6, 7). Until recently, the standard technique of treatment has been surgical repair (radial artery ligation, patch angioplasty using vein segment, RAP ligation and excision with end-to-end anastomosis) (8–10). During the past decade several minimally invasive methods has been introduced that have largely replaced surgical treatment. Most common techniques are ultrasound-guided compression (2, 11, 12) and percutaneous thrombin injection into RAP sac under ultrasound guidance (2, 13, 14).

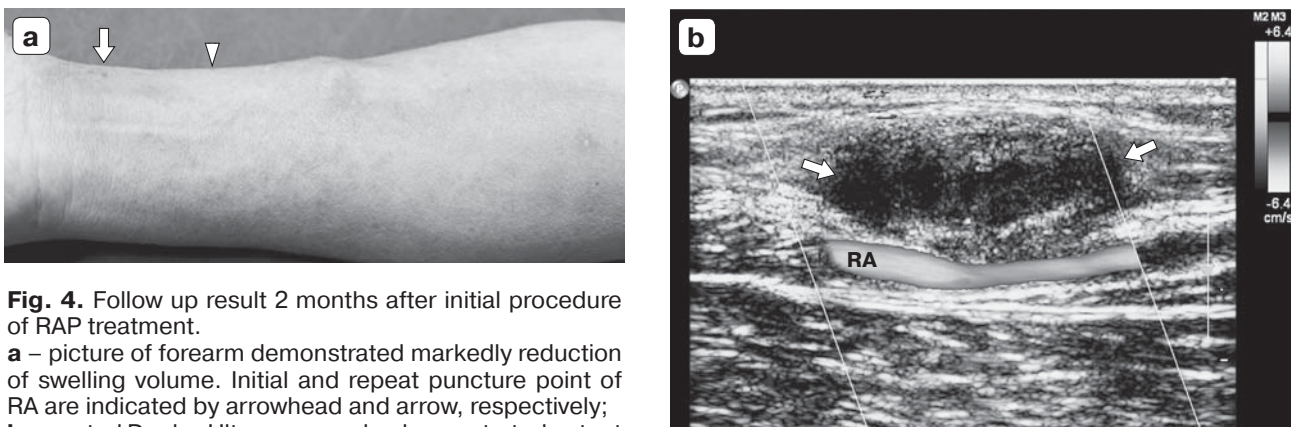
Ultrasonographically-guided compression is associated with a high success rate (11, 12), but this technique also has a significant limitations, including decreased success rate for patients taking long-term anticoagulation therapy (11, 15) and prolonged compression time, often resulting in patient discomfort and pain. Sometimes there are recurrences after compression therapy subsequently requiring further compression attempts or surgery (16). Moreover, pseudoaneurysm with relatively rigid fibrous wall require prolonged forceful compression that may cause occlusion of small caliber radial arteries, despite using ultrasound control, as cessation of radial artery flow during compression has been identified a risk factor for subsequent radial artery occlusion (17), as well as prolonged compression of the artery (17, 18).

Ultrasound-guided thrombin injection is a quick and more effective technique in almost all cases even in patients with anticoagulation therapy. However, direct thrombin injection into pseudoaneurysm sac is not without risk. The unattended escape of thrombin into adjacent main artery can result in thromboembolism to the distal arterial bed, resulting in necrosis (19). In recent publication Zegri et al described a case of asymptomatic radial artery occlusion after thrombin injection in RAP sac (2). Teh et al described a case of thrombin injection into temporal artery pseudoaneurysm with unexpected outcome of seizure and scalp necrosis (6). In another publication D'Achille et al presented a case where thrombin injection in RAP sac led to distal skin changes suggesting distal vessel





**Fig. 3.** Radial artery angiography before and after second stage PCI.  
**a** – retrograde angiography after distal puncture (puncture point indicated by arrow) and catheterization of radial artery with 5F dilator confirmed duplex ultrasonography findings. Note significant deviation of anatomic course and stenosis of radial artery at the site of RAP compression;  
**b** – location of long 6F sheath (tip is shown by arrow) in radial artery until its ostium. Connection point between RAP sac and main artery covered by Sheath body. Faint opacification of RAP sac indicated by arrowheads;  
**c** – before sheath removal control retrograde radial arteriography revealed restoration of arterial lumen and absence of pseudoaneurysm sac filling.



**Fig. 4.** Follow up result 2 months after initial procedure of RAP treatment.  
**a** – picture of forearm demonstrated markedly reduction of swelling volume. Initial and repeat puncture point of RA are indicated by arrowhead and arrow, respectively;  
**b** – control Duplex Ultrasonography demonstrated patent radial artery (RA) without compromise of blood flow. Residual cavity of RAP was still detected filling with thrombotic mass and liquid, but without communication between RA and residual RAP sac.

embolization after possible thrombin entry in arterial circulation (20). Most other reported complications included anaphylaxis (21) or generalized urticaria (22) after bovine thrombin injection and pseudoaneurysm rupture (19).

Taking into account all issues mentioned above, we decided to use of lumen-based flow interruption in the RAP sac using insertion of 6F arterial sheath into radial artery covering the RAP neck and protected the radial artery against external compression related consequences, such as radial artery occlusion. The stasis of blood in RAP sac facilitates coagulation causing occlusion and resolution of pseudoaneurysm, without the need of external compression. Moreover, if needed we can safely inject thrombin into RAP sac after covering RAP neck by the sheath without the risk of thrombin entry into the arterial circulation. In general, arterial sheath acts as a temporary covered stent, which can be removed after successful closure of RAP. Permanent covered stents has been utilized with good results in treatment of pseudoaneurysms of large caliber arteries (23), but in radial artery with mean diameter less than 2.5 mm use of permanent covered stents seems may be risky. For prevention of radial artery closure after long dwell time of the arterial sheath, patent hemostasis technique should be used after sheath removal to prevent radial artery occlusion (24).

Possible contributing cause of RAP formation in our case was long-term systemic anticoagulation therapy, which likely resulted in inadequate hemostasis at the site of radial arterial puncture and facilitated persistent communica-

tion between main artery and pseudoaneurysm sac. Earlier, Collins et al noted that full anticoagulation therapy, rather than inadequate compression, was a potential contributing factor for development of RAP (8). While radial artery access is favored in such high risk patients to avoid bleeding complication, ongoing anticoagulation therapy may predispose to RAP formation. Prolonged non-occlusive hemostatic compression, as well as other measures such as, use of less sheath diameter, temporary interruption of anticoagulation therapy and surveillance for RAP (palpation of radial puncture site, ultrasound examination) during follow-up after TRI procedure, may lower the incidence and aid in early detection of RAP.

Despite the success of temporary radial artery occluding technique with arterial sheath for nonsurgical RAP treatment some questions remain and require further investigation, such as optimal sheath/radial artery diameter ratio, appropriate sheath dwell time in the artery for reliable RAP closure and monitoring after successful RAP closure.

## Conclusion

Patients receiving continuous anticoagulation therapy after the transradial invasive procedures may warrant more careful monitoring after sheath removal and hemostasis. We propose the use of our an original technique of radial pseudoaneurysm closure by insertion of arterial sheath into radial artery combined with mechanical compression or thrombin injection may improve safety and efficacy of RAP treatment.

## Список литературы [References]

1. Lemaitre J., Goffin C., Bellens B. Digital embolus arising from a pseudoaneurysm after radial artery catheterization: a case report. *Acta Chir. Belg.* 2006, 106 (2), 246–248. <http://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679884>
2. Zegrí I., García-Touchard A., Cuenca S. et al. Radial artery pseudoaneurysm following cardiac catheterization: clinical features and nonsurgical treatment results. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2015, 68 (4), 349–351. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.013>
3. Popovic B., Freysz L., Chometon F. et al. Femoral pseudoaneurysms and current cardiac catheterization: evaluation of risk factors and treatment. *Int. J. Cardiol.* 2010, 141 (1), 75–80. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.111>
4. Katzenschlager R., Ugurluoglu A., Ahmadi A. et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography. *Radiology*. 1995, 195 (2), 463–466. <http://doi.org/10.1148/radiology.195.2.7724767>
5. Morgan R., Belli A.M. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003, 14 (6), 697–710. <http://doi.org/10.1097/01.rvi.0000071089.76348.6a>
6. Teh L.G., Sieunarine K. Thrombin injection for repair of pseudoaneurysms: a case for caution. *Australas Radiol.* 2003, 47 (1), 64–66. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2003.01106.x>
7. Harkin D.W., Connolly D., Chandrasekar R. et al. Radial artery mycotic pseudoaneurysm in a haemophiliac: a potentially fatal complication of arterial catheterization. *Haemophilia*. 2002, 8 (5), 721–724. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00664.x>
8. Collins N., Wainstein R., Ward M. et al. Pseudoaneurysm after transradial cardiac catheterization: case series and review of the literature. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012, 80 (2), 283–287. <http://doi.org/10.1002/ccd.23216>
9. Leone V., Misuri D., Console N. Radial artery pseudoaneurysm after a single puncture for blood-gas analysis: a



- case report. *Cases J.* 2009, 2, 6890.  
<http://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6890>
10. Ganchi P.A., Wilhelmi B.J., Fujita K., Lee W.P. Ruptured pseudoaneurysm complicating an infected radial artery catheter: case report and review of the literature. *Ann. Plast. Surg.* 2001, 46 (6), 647–650.  
<http://doi.org/10.1097/00006637-200106000-00015>
  11. Eisenberg L., Paulson E.K., Kliewer M.A. et al. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution. *Am. J. Roentgenol.* 1999, 173 (6), 1567–1573.  
<http://doi.org/10.2214/ajr.173.6.10584803>
  12. Beer M., Beissert M., Sandstede J. et al. Compression repair of ruptured pseudoaneurysms guided by color Doppler ultrasonography: report of two cases. *J. Ultrasound Med.* 2001, 20 (4), 409–412.  
<http://doi.org/10.7863/jum.2001.20.4.409>
  13. Pozniak M.A., Mitchell C., Ledwidge M. Radial artery pseudoaneurysm: A maneuver to decrease the risk of thrombin therapy. *J. Ultrasound Med.* 2005, 24, 119–122.  
<http://doi.org/10.7863/jum.2005.24.1.119>
  14. Herold J., Brucks S., Boenigk H. et al. Ultrasound guided thrombin injection of pseudoaneurysm of the radial artery after percutaneous coronary intervention. *Vasa.* 2011, 40 (1), 78–81. <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000074>
  15. Dean S.M., Olin J.W., Piedmonte M. et al. Ultrasound-guided compression closure of postcatheterization pseudoaneurysms during concurrent anticoagulation: a review of seventy-seven patients. *J. Vasc. Surg.* 1996, 23 (1), 28–34.  
[http://doi.org/10.1016/s0741-5214\(05\)80032-1](http://doi.org/10.1016/s0741-5214(05)80032-1)
  16. Webber G.W., Jang J., Gustavson S., Olin J.W. Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation.* 2007, 115 (20), 2666–2674.  
<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681973>
  17. Sanmartin M., Gomez M., Rumoroso J.R. et al. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007, 70 (2), 185–189.  
<http://doi.org/10.1002/ccd.21058>
  18. Pancholy S.B., Patel T.M. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012, 79 (1), 78–81.  
<http://doi.org/10.1002/ccd.22963>
  19. Khoury M., Rebecca A., Greene K. et al. Duplex scanning-guided thrombin injection for the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2002, 35 (3), 517–521.  
<http://doi.org/10.1067/mva.2002.120029>
  20. D'Achille A., Sebben R., Davies R. Percutaneous ultrasound-guided thrombin injection for coagulation of post-traumatic pseudoaneurysms. *Australian Radiol.* 2001, 45, 218–221.  
<http://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00906.x>
  21. Pope M., Johnston K.W. Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention. *J. Vasc. Surg.* 2000, 32 (1), 190–191.  
<http://doi.org/10.1067/mva.2000.106498>
  22. Sheldon P.J., Oglevie S.B., Kaplan L.A. Prolonged generalized urticarial reaction after percutaneous thrombin injection for treatment of a femoral artery pseudoaneurysm. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2000, 11 (6), 759–761.  
[http://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61636-4](http://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61636-4)
  23. Thalhammer C., Kirchherr A.S., Uhlich F. et al. Postcatheterization pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas: repair with percutaneous implantation of endovascular covered stents. *Radiology.* 2000, 214 (1), 127–131.  
<http://doi.org/10.1148/radiology.214.1.r00ja04127>
  24. Pancholy S.B. Strategies to prevent radial artery occlusion after transradial PCI. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014, 16 (7), 505.  
<http://doi.org/10.1007/s11886-014-0505-4>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Бабунашвили Автандил Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии Центра эндохирургии и литотрипсии, Москва. <https://orcid.org/0000000322697059>.

**Панчолы С.Б.** – Директор лаборатории катетеризации сердца, Медицинский центр Администрации по делам ветеранов, Уайлкес Барр, Пеннсилвания; профессор медицины, Медицинская школа содружества Гейсингер; Директор программ стажировки по сердечно-сосудистым заболеваниям, Центр постдипломного медицинского образования Райт, Скрэнтон, Пеннсилвания, США.

**Карташов Дмитрий Сергеевич** – заведующий рентгенооперационной Центра эндохирургии и литотрипсии, Москва.

\* **Адрес для переписки: Бабунашвили Автандил Михайлович** – 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, дом 62, стр. 1.  
 E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

**Avtandil M. Babunashvili** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow. <https://orcid.org/0000000322697059>.

**Samir B. Pancholy** – MD, FAHA, FACP, FACC, FSCAI; Director, Cardiac Catheterization Laboratory, Veterans Administration Medical Center, Wilkes Barre, PA; Professor of Medicine, Geisinger Commonwealth School of Medicine; Program Director, Fellowship in Cardiovascular Diseases, The Wright Center for Graduate Medical Education, Scranton, Pennsylvania, USA

**Dmitry S. Kartashov** – Head of Catheterization laboratory Center of endosurgery and lithotripsy, Moscow.

\* **Address for correspondence: Avtandil M. Babunashvili** – 621, Shosse Entusiastov, Moscow, 111123, Russian Federation.  
 E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

**Статья получена** 26 марта 2021 г.  
**Manuscript received** on March 26, 2021.

**Принята в печать** 5 июня 2021 г.  
**Accepted for publication** on June 05, 2021.

# Среднеотдаленные клинические результаты оценки тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

А.Г. Колединский<sup>1</sup>, Ю.В. Михеева<sup>2\*</sup>, А.М. Семенов<sup>3</sup>, С.С. Маркин<sup>3</sup>, В.А. Марков<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва, Россия

<sup>3</sup> ООО “СупраГен”, Москва, Россия

<sup>4</sup> “Научно-исследовательский институт кардиологии” ФГБУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”, Томск, Россия

**Цель исследования:** оценить однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1.

**Материал и методы.** Исследование ФРИДОМ1 проходило в 11 клинических центрах РФ в период 2014–2016 гг. В исследование было включено 382 пациента с ОИМпST, которые путем рандомизации “методом конвертов” были поровну распределены в группы Фортелизина® и Метализе®. Тромболизис сопровождался антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим ЧКВ.

Путем телефонного контакта оценивались однолетний статус пациентов, смертность от любых причин, включая ССЗ, госпитализацию и однолетнюю выживаемость.

**Результаты.** Однолетний статус был определен у 186 (97,4%) из 191 пациента в группе Фортелизина® и у 185 (96,9%) из 191 пациента в группе Метализе®. Однолетняя смертность от любой причины составила 5,9 и 6,5% в группах Фортелизина® и Метализе® соответственно ( $p = 0,83$ ; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42–1,98). Однолетняя смертность от ССЗ в группе Фортелизина® составила 5,4%, в группе Метализе® – 6,5% ( $p = 0,67$ ; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37–1,83).

Смертность от любой причины между 30-м днем и 1-м годом в группе Фортелизина® была у 2,2%, у 1,6% от ССЗ, в группе Метализе® – у 2,7%, у всех – от ССЗ.

Однолетняя выживаемость была высокой и составила 94,1 и 93,5% в группах Фортелизина® и Метализе® соответственно.

**Заключение.** Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 показали эффективность и безопасность однократного болюсного введения препарата Фортелизин® в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпST, а также сравнимые с Метализе® клинические исходы, включая высокую выживаемость и низкую смертность от ССЗ.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Фортелизин®, Метализе®, фармакоинвазивная стратегия, однолетние результаты

## Mid-term clinical results of thrombolytic drugs Fortelyzin® and Metalyse® in the FRIDOM1 study as a part of pharmaco-invasive strategy for ST-segment elevation myocardial infarction

A.G. Koledinsky<sup>1</sup>, Yu.V. Mikheeva<sup>2\*</sup>, A.M. Semenov<sup>3</sup>, S.S. Markin<sup>3</sup>, V.A. Markov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Endovascular and Hybrid Methods of Diagnostics and Treatment at the Continuous Medical Education Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia



<sup>2</sup> Federal State Autonomous Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Limited Liability Company SupraGen, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Research Institute for Cardiology Federal State Budgetary Institution Tomsk National Research Medical Centre of Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

**Aim.** To assess the one year results and clinical outcomes of multicenter randomized trial FRIDOM1.

**Materials and methods.** The FRIDOM1 trial was performed in 11 Russian clinical centers since 2014 till 2016. Three hundred eighty two STEMI patients were equally randomized in Fortelyzin® and Metalyse® groups. Thrombolytic therapy was coupled with anticoagulant and dual antiaggregant treatment followed by percutaneous coronary intervention (PCI).

By phone contact the one-year patient's status was assessed as well as all-cause mortality, including cardiovascular mortality, hospitalization and a one-year survival.

**Results.** One-year patient's status was available in 186 of 191 (97.4%) in the Fortelyzin® group and in 185 of 191 (96.9%) patients in the Metalyse® group. One-year all-cause mortality rate constituted 5.9% and 6.5% in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively ( $p = 0.83$ , RR – 0.91; 95% CI – 0.42–1.98).

One-year cardiac mortality was 5.4% in the Fortelyzin® group and 6.5% in the Metalyse® group ( $p = 0.67$ , RR – 0.83; 95% CI – 0.37–1.83).

All-cause mortality between Day 30 and Year 1 constituted 2.2% in the Fortelyzin® group (cardiovascular mortality rate – 1.6%), all-cause mortality in the Metalyse® group was 2.7% (all patients died from the cardiovascular causes).

One-year survival was high and constituted 94.1% and 93.5% in Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively.

**Conclusion.** One-year FRIDOM1 trial results showed that single bolus administration of Fortelyzin® as a part of pharmacoinvasive treatment strategy in STEMI patients is effective and safe and has similar clinical outcomes including high survival rate and low cardiovascular mortality.

**Keywords:** STEMI, Fortelyzin®, Metalyse®, pharmacoinvasive strategy, one-year results

## Введение

Фармакоинвазивная стратегия (ФИС): тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в соответствии с международными и Российскими клиническими рекомендациями является второй после первичного ЧКВ высокоэффективной стратегией реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) (1, 2).

В исследовании ФРИДОМ1 в рамках ФИС изучали применение тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® у больных ОИМпST в первые 12 ч от начала заболевания. Результаты исследования были опубликованы ранее (3).

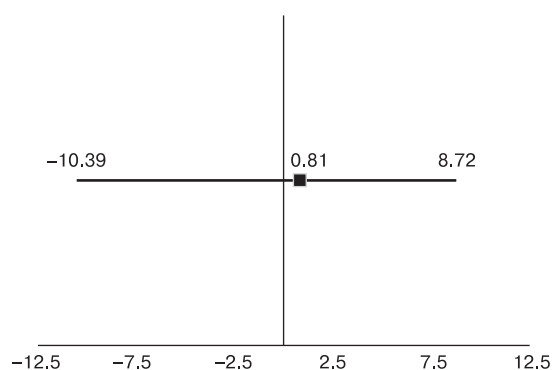
Первичная комбинированная конечная точка в исследовании ФРИДОМ1 через 30 дней после рандомизации составляла сумму смертей от любых причин + повторного инфаркта миокарда + кардиогенного шока. Через 30 дней первичная комбинированная конечная точка оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® и составила 12,63 и 12,56% соответственно и была сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM – 12,47% (4).

В исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней после рандомизации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умер 31 (3,3%) пациент, в течение 1 года – 38 (4,0%) пациентов (5). Смерть от любой причины в исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней составила 43 (4,6%) пациента, в течение 1 года – 63 (6,7%) пациента. Таким образом, в исследовании STREAM основное число смертельных исходов, как от любой причины, так и особенно от ССЗ, приходилось на первые 30 дней после рандомизации.

Целью настоящей работы было изучение однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках ФИС лечения больных ОИМпST.

## Материал и методы

Протокол клинического исследования ФРИДОМ1 (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромболитизиса в сравнении с Метализе®) (NCT02301910 Format 1) был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров



**Рис. 1.** Проверка гипотезы “не меньшей эффективности” препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95% ДИ).

и полностью соответствует этическим нормам Хельсинской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

Перед включением в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

В исследовании ФРИДОМ1 приняло участие 382 пациента, с учетом возможности 10% выбывания, в 11 клинических центрах – по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Первый пациент был включен 27 октября 2014 г., последний – 24 июля 2016 г. 361 пациент получил ТЛТ на раннем госпитальном этапе, 21 – на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи.

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование “не меньшей эффективности” (non-inferiority study) с оценкой основных результатов по “намерению лечить” (intention to treat).

Все 382 рандомизированных пациента имели классический ангинозный приступ, начавшийся не более чем за 12 ч до введения тромболитиков. У 381 пациента (190 – в группе Фортелизина® и 191 – в группе Метализе®) отмечен подъем сегмента ST более 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или более 2 мм в грудных отведениях, у 1 пациента инфаркт миокарда (ИМ) не сопровождался подъемом сегмента ST (данный пациент был исключен из дальнейшего анализа эффективности).

Все включенные в исследование пациенты получали лечение на догоспитальном и госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в стандартных до-

зировках, Фортелизина® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболиза и плановое ЧКВ – через 3–24 ч после проведения тромболиза, сопровождающегося положительной ЭКГ-динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

Фортелизин® вводился в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсом в течение 10–15 с, Метализе® болюсом – в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

Первичные критерии эффективности и безопасности подробно описаны ранее (3).

В исследовании ФРИДОМ1 оценка “не меньшей эффективности” проводилась по разнице достижения реперфузии по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группах Фортелизина® и Метализе®.

Разница в достижении восстановления кровотока по данным КАГ TIMI 2 + TIMI 3 с 95% доверительным интервалом (ДИ) в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) составила 0,81%, 95% ДИ от –10,39 до 8,72%, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу “не меньшей эффективности”, так как левый 95% ДИ разницы абсолютных рисков не выходил за пределы границы, равной 12,5% (рис. 1).

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах; по одному большому кровотечению в каждой из групп, потребовавшему переливания крови. Малых кровотечений было достоверно меньше в группе Фортелизина® – 3,7% по сравнению с группой Метализе® – 10,5% ( $p < 0,02$ ).

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование ФРИДОМ1 показало, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг является не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата Метализе в дозе 30–50 мг в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпST не позднее 12 ч от начала заболевания.

Минздрав России провел экспертизу результатов исследования и своим Решением №20-3-4041742/ИД/ИЗМ от 24.07.2017 утвердил обновленную инструкцию по медицинскому применению препарата Фортелизин (6).

Дополнения в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин® коснулись следующих разделов:

1. Раздел “Способ применения и дозы” дополнен новым способом введения – “Однократный болюс”, “рекомендуемым к использованию на догоспитальном этапе”. Таким образом Фортелизин® является единственным российским препаратом и вторым в мире с возможностью однократного болюсного введения.

2. В разделе “Показания к применению” увеличен временной интервал “Острый инфаркт миокарда (в первые 12 ч)”.

3. В раздел “Фармакокинетика” включены результаты исследования ФРИДОМ1, которые показали, что период полувыведения препарата Фортелизин® составляет 5,77 мин (согласно инструкции по медицинскому применению период полувыведения препарата Метализе® – 24 мин). Данные результаты свидетельствуют о коротком периоде циркуляции препарата Фортелизин® в крови, что приводит значимо к меньшему числу кровотечений, в отличие от Метализе®, у которого соответственно вероятность кровотечений больше. Одновременно с этим короткий период полувыведения не влияет на эффективность препарата благодаря тройному комплексу – Фортелизин®-плазмин-плазминоген; данный комплекс запускает процесс по превращению плазминогена в плазмин, который растворяет фибриновые сгустки в тромбе.

4. Из раздела “Противопоказания” исключен показатель “Кардиогенный шок (IV класс по Киллипу)”.

5. Раздел “Особые указания” дополнен данными по иммуногенности препарата Фортелизин, полученными в рамках иссле-

дования ФРИДОМ1, которые говорят о возможности его повторного введения.

6. В раздел “Особые указания” включена информация по эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин® у пациентов с кардиогенным шоком (IV класс по Киллипу), пациентов с планируемым ЧКВ (не влияет на срок проведения ЧКВ) и пациентов старше 75 лет.

Наблюдательное исследование ФРИДОМ1 проводилось с целью изучения однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе®. Сбор и анализ данных осуществлялся клиническими центрами при содействии НИИ кардиологии (Томск) путем телефонного контакта. Оценивался однолетний статус пациента: смертность, выживаемость, наличие госпитализации.

Однолетняя смертность и выживаемость оценивались с применением метода Каплана–Майера и относительных шансов (ОШ) (Risk Ratio) с 95% ДИ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета GraphPad Prism v 7.0 для Mac, GraphPad Software, La Jolla California USA.

## Результаты

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов приведены в табл. 1 и позволяют говорить о том, что в исследовании ФРИДОМ1 были включены сопоставимые пациенты.

Оценка эффективности используемых препаратов проводилась по следующей методике:

Клиническая эффективность ТЛТ заключалась в купировании болевого синдрома.

**Таблица 1.** Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®

Характеристики	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	p
Пол, м/ж	146 / 45	158 / 33	0,16
Возраст, годы	58,99 ± 9,96	60,01 ± 11,25	0,55
min–max	34–87	32–92	
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (12,0)	22 (11,5)	>0,99
Передняя локализация ИМ, n (%)	81 (42,6)	87 (45,6)	0,61
Killip III, n (%)	5 (2,6)	5 (2,6)	>0,99
Killip IV, n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	>0,99
Шкала Grace, отн. ед.	138,2 ± 27,98	138,7 ± 29,49	0,81
Время “боль–игла”, мин	205,8 ± 104,7	203,7 ± 89,9	0,50
min–max	40–630	50–533	
Время от ТЛТ до КАГ, ч	7,03 ± 2,4	5,84 ± 2,6	0,70
min–max	1,3–23,1	0,78–23,8	

Таблица 2. Первичные критерии эффективности ТЛТ по ЭКГ

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 191)			p
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50%	152	80,0	73,6–85,4	153	80,1	73,7–85,5	0,87
Снижение сегмента ST через 180 мин на 70%	171	90,0	79,8–90,1	165	86,4	80,7–90,9	0,34

Для оценки состояния кровотока по коронарным артериям применялись прямые и косвенные методы.

В качестве прямого метода выполнялась КАГ для оценки восстановления перфузии, в ходе которой описывались состояние всех ветвей коронарных артерий, процент их стеноза, проводилась детальная оценка проходимости ИСКА, в том числе с определением восстановления коронарного кровотока по критериям TIMI.

В качестве косвенного метода в исследовании осуществлялся контроль динамики сегмента ST электрокардиограммы.

Вторичные критерии эффективности включали в себя компоненты первичной конечной точки и вмешательства, зарегистрированные в течение 30 дней с момента рандомизации.

Анализ эффективности проводился путем определения частоты событий в каждой группе лечения и сравнения данных с использованием относительных рисков с двусторонним 95% ДИ.

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование “не меньшей эффективности” (non-inferiority study). Предел клинической значимости был выбран равным 12,5% по данным КАГ.

Для оценки “не меньшей эффективности” было необходимо рассчитать разницу в достижении восстановления кровотока по данным КАГ TIMI 2 + TIMI 3 с 95% ДИ в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) и сравнить ее с выбранным пределом клинической значимости в 12,5%.

Оценка эффективности проводилась среди 381 пациента, 190 из которых принадлежали к группе Фортелизина®, а 191 – к группе Метализе®. Пациент № 39 ЧЛА из центра M-18 был исключен из оценки эффективности по причине отсутствия острого ИМ.

### Первичные критерии эффективности

Минимальный подъем сегмента ST до ТЛТ в группах Фортелизина® и Метализе® составил 1 мм в каждом из отведений соответственно.

Максимальный подъем сегмента ST до ТЛТ в группе Фортелизина® был равен 11 мм в одном из отведений, а в группе Метализе® – 10 мм.

Среднее значение подъема сегмента ST в группе Фортелизина® до начала проведения ТЛТ составило  $3,58 \pm 1,96$  мм (M  $\pm$  SD), 95% ДИ 3,3–3,86 мм; в группе Метализе® –  $3,44 \pm 2,08$  мм, 95% ДИ 3,14–3,74 мм. Разница результатов была статистически недостоверной (p = 0,29).

Через 90 мин после проведения ТЛТ у 152 (80,0%) пациентов в группе Фортелизина® (n = 190); 95% ДИ 73,6–85,4 и у 153 (80,1%) пациентов в группе Метализе® (n = 191); 95% ДИ 73,7–85,5 было отмечено снижение сегмента ST от исходного более 50%. Таким образом, у 152 из 190 пациентов в группе Фортелизина® и 153 из 191 в группе Метализе® отмечено достижение первичного критерия эффективности по данным электрокардиографических признаков. Разница статистически недостоверна (p = 0,87) (табл. 2).

Через 180 мин после проведения ТЛТ положительная ЭКГ-динамика в группе Фортелизина® наблюдалась у 171 (90%) из 190 пациентов; 95% ДИ 79,8–90,1, в группе Метализе® – у 165 (86,4%) из 191 пациента; 95% ДИ 80,7–90,9. Разница была статистически недостоверной (p = 0,34).

КАГ была проведена у 190 пациентов в группе Фортелизина® и у 185 пациентов в группе Метализе®. Процент сужения ИСКА в группе Фортелизина® составил  $90,8 \pm 16,3$  (M  $\pm$  SD); 95% ДИ 88,4–93,0; в группе Метализе® –  $88,95 \pm 15,5$ ; 95% ДИ 86,7–91,2. Разница в проценте сужения ИСКА была статистически достоверной (p = 0,025).

Количество пораженных коронарных сосудов в группах Фортелизина® и Метализе® было следующим: без поражения у 2 (1,1%) пациентов и 1 (0,5%) пациента соответственно. Разница была статистически недостоверной (p > 0,99). Однососудистое поражение в группе Фортелизина® наблюдалось у 54 (28,4%) пациентов, в группе Метализе® – у 41 (22,2%) пациента. Разница



Таблица 3. Характеристика поражения коронарных сосудов

Количество пораженных сосудов	Фортелизин® (n = 190)		Метализе® (n = 185)		p
	n	%	n	%	
0	2	1,1	1	0,5	>0,99
1	54	28,4	41	22,2	0,24
2	73	38,4	57	30,8	0,13
3	61	32,1	86	46,5	0,01

Таблица 4. Характеристика эффективности ТЛТ

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 185)			p
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
TIMI 0	46	24,2	18,3–30,9	33	17,8	12,4–23,8	0,21
TIMI 1	11	5,8	2,9–10,1	21	11,4	7,2–16,8	0,04
TIMI 2	61	32,1	25,5–39,2	58	31,4	24,7–38,6	0,91
TIMI 3	72	37,9	31,0–45,2	73	39,5	32,3–46,9	0,84
TIMI 2 + TIMI 3	133	70,0	62,9–76,4	131	70,8	63,7–77,2	0,76
	Фортелизин® (n = 190)		Метализе® (n = 185)		p		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ			
TFC при TIMI 2	40,7 ± 7,0	34–48	40,1 ± 5,0	35–47	0,92		
TFC при TIMI 3	29,2 ± 4,0	21–36	29,9 ± 5,0	22–37	0,76		

была статистически недостоверной ( $p = 0,24$ ). Двухсосудистое поражение в группе Фортелизина® наблюдалось: у 73 (38,4%) пациентов и в группе Метализе® у 57 (30,8%) пациентов, разница была статистически недостоверной ( $p = 0,13$ ). Трехсосудистое поражение в группе Фортелизина® наблюдалось у 61 (32,1%) пациента, а в группе Метализе® – у 86 (46,5%) пациентов. Разница была статистически достоверной ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Восстановление кровотока после тромболитического по критериям TIMI 3 наблюдалось у 72 (37,9%) пациентов из 190; 95% ДИ 31,0–45,2 в группе Фортелизина® и 73 (39,5%) пациентов из 185; 95% ДИ 32,3–46,9 в группе Метализе®. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,84$ ) (табл. 4).

TIMI 2 наблюдалось у 61 (32,1%) пациента; 95% ДИ 25,5–39,2 в группе Фортелизина® и у 58 (31,4%) пациентов; 95% ДИ 24,7–38,6 в группе Метализе®. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,91$ ).

Таким образом, восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 2–3 в группе Фортелизина® наблюдалось у 133 (70,0%) человек из 190; 95% ДИ 62,9–76,4, в группе Метализе® – у 131 (70,8%) человека из 185; 95% ДИ 63,7–77,2. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,76$ ).

TIMI 1 наблюдалось у 11 (5,8%) из 190 пациентов; 95% ДИ 2,9–10,1 в группе Фортелизина® и у 21 (11,4%) из 185 пациентов;

95% ДИ 7,2–16,8 в группе Метализе®. Разница была статистически достоверной ( $p = 0,04$ ).

TIMI 0 наблюдалось у 46 (24,2%) из 190 пациентов; 95% ДИ 18,3–30,9 в группе Фортелизина® и у 33 (17,8%) из 185 пациентов; 95% ДИ 12,4–23,8 в группе Метализе®. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,21$ ).

В соответствии с Протоколом TFC определяли у пациентов с кровотоком TIMI 2–3. У пациентов с кровотоком TIMI 2 TFC был равен в группе Фортелизина®  $40,7 \pm 7,0$  (M ± SD); 95% ДИ 34–48, а в группе Метализе® –  $40,1 \pm 5,0$ ; 95% ДИ 35–47. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,92$ ). У пациентов с кровотоком TIMI 3 TFC был равен в группе Фортелизина®  $29,2 \pm 4,0$  (M ± SD); 95% ДИ 21–36, а в группе Метализе® –  $29,9 \pm 5,0$ ; 95% ДИ 22–37. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,76$ ).

У 44 (97,0%) пациентов с нулевой перфузией наблюдалось 100% сужение ИСКА (окклюзия), у 1 пациента было 99% и еще у 1 – 95% сужение ИСКА.

В группе Метализе® у 31 (96,9%) из 32 пациентов с TIMI 0 была выявлена окклюзия ИСКА, у 1 пациента – 95% сужение ИСКА.

У 2 пациентов из 152 в группе Фортелизина® сохранялся болевой синдром, сочетавшийся с положительной ЭКГ-динамикой, в связи с этим спасительное ЧКВ

Таблица 5. Частота спасительных и плановых ЧКВ

	Фортелизин® (n = 190)		Метализе® (n = 185)		p
	n	%	n	%	
Спасительное ЧКВ со стентированием	36	18,9	32	17,3	0,60
Спасительное ЧКВ без стентирования	4	2,1	6	3,2	0,38
Плановое ЧКВ со стентированием	119	62,6	125	67,6	0,28
Плановое ЧКВ без стентирования	31	16,3	22	11,9	0,13

было проведено у 40 пациентов в группе Фортелизина®. В группе Метализе® спасительное ЧКВ было проведено у 38 пациентов. У 36 (18,9%) из 190 пациентов в группе Фортелизина® спасительное ЧКВ было проведено со стентированием, в группе Метализе® стентирование было проведено у 32 (17,3%) из 185 пациентов. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,6$ ) (табл. 5).

Спасительное ЧКВ без стентирования в группе Фортелизина® было проведено у 4 (2,1%) человек из 190, в группе Метализе® – у 6 (3,2%) из 185 пациентов. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,38$ ).

Плановое ЧКВ после успешного тромболитического проводилось в течение 3–24 ч. У одного пациента плановое ЧКВ в группе Фортелизина® было проведено через 44 ч, а у одного пациента в группе Метализе® – через 67 ч. Плановое ЧКВ со стентированием в группе Фортелизина® было проведено у 119 (62,6%) из 190 пациентов, в группе Метализе® – у 125 (67,6%) из 185, разница была статистически недостоверной ( $p = 0,28$ ).

Плановое ЧКВ без стентирования в группах Фортелизина® и Метализе® было проведено у 31 (16,3%) и 22 (11,9%) пациентов соответственно. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,13$ ).

Восстановление коронарного кровотока после ЧКВ по критериям TIMI 3 наблюдалось у 155 (81,6%) пациентов из 190 в группе Фортелизина® и у 156 (84,3%) пациентов из 185 в группе Метализе®. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,5$ ).

TIMI 2 после ЧКВ наблюдалось у 29 (15,3%) из 190 пациентов в группе Фортелизина® и у 23 (12,4%) из 185 пациентов в группе Метализе®. Разница была статистически недостоверной ( $p = 0,46$ ).

Коронарный кровоток после фармакоинвазивного подхода (ТЛТ + ЧКВ) TIMI 2+3 восстановили у 184 (96,3%) из 190 пациентов в группе Фортелизина® и у 179 (96,8%) из 185 пациентов в группе Метализе®.

Однолетний статус пациента был изучен у 186 (97,4%) из 191 пациента в группе Фортелизина® и у 185 (96,9%) из 191 пациента в группе Метализе®. Неизвестный статус пациентов был у 5 (2,6%) и 6 (3,1%) пациентов соответственно в группах Фортелизина® и Метализе®.

Результаты однолетних клинических исходов исследований ФРИДОМ1 и STREAM представлены в табл. 6.

Однолетняя смертность от любой причины в группе Фортелизина® составила 11 (5,9%) пациентов в сравнении с 12 (6,5%) пациентами в группе Метализе® ( $p = 0,83$ ; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42–1,98). Однолетняя

Таблица 6. Однолетние результаты и клинические исходы исследований ФРИДОМ1 и STREAM

Наименование критерия	ФРИДОМ1 Фортелизин® (n = 191) n (%)	ФРИДОМ1 Метализе® (n = 191) n (%)	STREAM (группа Метализе®) (n = 944) n (%)
Однолетний статус пациента	186 (97,4)	185 (96,9)	936 (99,2)
Статус неизвестен	5 (2,6)	6 (3,1)	8 (0,08)
Однолетняя смертность от любой причины	11 (5,9)	12 (6,5)	63 (6,7)
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5,4)	12 (6,5)	38 (4,0)
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	43 (4,6)
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	31 (3,3)
Смертность от любой причины между 30-м днем и 1-м годом, в том числе:	4 (2,2)	5 (2,7)	20 (2,1)
от ССЗ	3 (1,6)	5 (2,7)	7 (0,07)
от других причин	1 (0,6)	0 (0)	13 (0,14)
Однолетняя выживаемость	175 (94,1)	173 (93,5)	873 (93,3)



смертность от ССЗ составила 10 (5,4%) пациентов в группе Фортелизина® и 12 (6,5%) пациентов в группе Метализе® ( $p = 0,67$ ; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37–1,83).

Смерть от ССЗ в течение 30 дней после рандомизации была одинаковой в обеих группах и составила 3,7% ( $p > 0,99$ ), других летальных исходов в течение 30 дней не наблюдалось.

Смертность от любой причины между 30-м днем и 1-м годом составила 4 (2,2%) пациента в группе Фортелизина и 5 (2,7%) пациентов в группе Метализе®. В группе Метализе® все летальные исходы в период 30 дней – 1 год были обусловлены ССЗ, в группе Фортелизина® смерть от ССЗ была зафиксирована у 3 пациентов из 4, 1 пациент умер от другой причины (острая кишечная непроходимость).

Однолетняя выживаемость в группе Фортелизина® составила 175 (94,1%) пациентов из 186; в группе Метализе® – 173 (93,5%) из 185.

На рис. 2 представлены кривые Каплана–Майера по выживаемости.

В группе Фортелизина® между 30-м днем и 1-м годом было госпитализировано 13 (7,3%) человек, из которых при причине ССЗ – 12 (6,7%) пациентов.

В группе Метализе® в этот же период было госпитализировано 19 (10,7%) человек, из которых 18 (10,1%) человек с ССЗ.

## Обсуждение

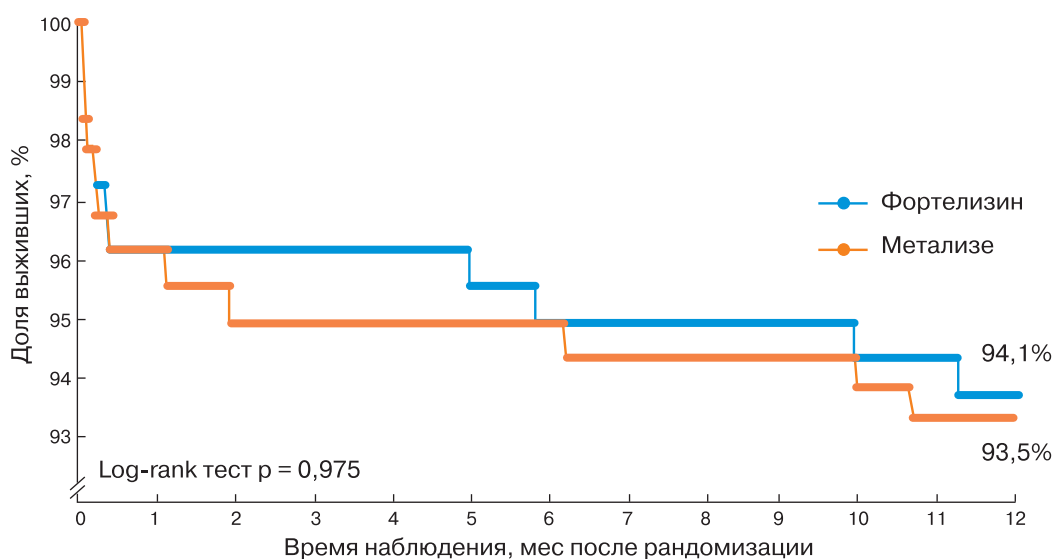
Однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1 показали, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в рамках ФИС является не менее эффективным, чем применение препарата Метализе®, – “золотого стандарта” догоспитального тромболиза.

Однолетняя выживаемость в исследовании ФРИДОМ1 была высокой и сравнимой в обеих группах Фортелизин® и Метализе® – 94,1 и 93,5% соответственно.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 показали низкую смертность от любой причины в период 30 дней – 1 год в обеих группах Фортелизина® и Метализе®, которая составила 2,2 и 2,7% соответственно. В этот период в группе Фортелизина 3 из 4 пациентов умерли от ССЗ, в группе Метализе® от ССЗ умерли все 5 пациентов.

При сравнении однолетних результатов клинических исходов исследований ФРИДОМ1 и STREAM отмечается схожесть полученных данных.

Однолетняя смертность от любых причин была одинаковой в обоих исследованиях: Фортелизин® – 5,9%, Метализе® – 6,5% (ФРИДОМ1) и Метализе® – 6,7% (STREAM). Однолетняя смертность от ССЗ в исследованиях ФРИДОМ1 и STREAM также была сравнимой: Фортелизин® – 5,4%, Метализе® – 6,5% и Метализе® (STREAM) – 4,0%.



Количество пациентов на момент наблюдения

Фортелизин	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Метализе	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

**Рис. 2.** Кривые Каплана–Майера по однолетней выживаемости пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®.

Смертность от любых причин между 30-м днем и 1-м годом в исследовании STREAM в группе Метализе® составила 2,1%, в исследовании ФРИДОМ1 в группе Метализе® – 2,7%, а в группе Фортелизина® – 2,2%.

Однолетняя выживаемость в группе Метализе® исследования STREAM была также высокой – 93,3% и сопоставимой с данными исследования ФРИДОМ1, представленными выше.

Отмечались незначительные отличия результатов исследования ФРИДОМ1 и STREAM, которые не повлияли на конечные точки, а именно: в исследовании STREAM однолетний статус пациентов был определен в 99,2% (у 936 из 944 пациентов), в исследовании ФРИДОМ1 несколько меньше – в группе Фортелизина® в 97,4% (у 186 из 191 пациента), в группе Метализе® – в 96,9% (у 185 из 191 пациента).

Смертность от ССЗ в период от 30 дней до 1 года в группе Метализе® исследования STREAM была наиболее низкой – 0,07% (7 пациентов) по сравнению с группой Фортелизина® – 1,6% (3 пациента) и группой Метализе® (ФРИДОМ1) – 2,7% (5 пациентов) при одинаковой смертности от любых причин в этот период.

Начиная с 2013 г. клиническое применение лекарственного препарата Фортелизин® насчитывает более 20 000 пролеченных пациентов. С 2015 г. лекарственный препарат Фортелизин® включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2782-р от 30.12.2014).

В части регионов Российской Федерации препарат Фортелизин® включен в укладку скорой медицинской помощи на региональном уровне, в том числе в Белгородской, Владимирской, Иркутской, Нижегородской, Оренбургской, Псковской областях и др.

В рецензируемых журналах широко представлен успешный опыт применения препарата Фортелизин® как на догоспитальном, так и госпитальном этапе в реальной клинической практике (7–12).

Учитывая доказанную клиническую сопоставимость препаратов Фортелизин® и Метализе® и существенно более доступную

цену по сравнению с зарубежным аналогом, также можно утверждать, о фармакоэкономическом преимуществе препарата Фортелизин® по сравнению с препаратом Метализе®.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 подтвердили положительный опыт применения препарата Фортелизин®, в том числе при его однократном болюсном введении в условиях скорой медицинской помощи.

## Заключение

Однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1 показали, что применение препарата Фортелизин в рамках ФИС лечения пациентов ОИМпСТ обеспечивает безопасность, высокую однолетнюю выживаемость и низкую смертность от любых причин, включая ССЗ.

### Учреждения, в которых выполнялась работа

1. НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН
2. ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»
3. ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
4. ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»
5. ГБУЗ Рязанской области «Областная клиническая больница»
6. ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»
7. ГУЗ Волгоградской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»
8. ГБУЗ Нижегородской области «Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода»
9. ГБУЗ Владимирской области «Городская больница № 4 г. Владимира»
10. ГУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница»
11. ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5»

## Introduction

Pharmacoinvasive strategy (PIS): thrombolytic therapy (TLT) followed by elective or rescue percutaneous coronary intervention (PCI) in accordance with the international and Russian clinical guidelines is the second most effective reperfusion strategy after primary PCI (pPCI) in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (1, 2).

In the FRIDOM1 trial, thrombolytic drugs Fortelyzin® and Metalyse® were investigated as a part of PIS in patients with STEMI within the first 12 hours from the disease onset. The study results have been published earlier (3).

The primary composite endpoint in the FRIDOM1 trial 30 days after randomization was as follows: deaths from any cause + recurrent myocardial infarction + cardiogenic shock. On Day 30, the primary composite endpoint in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was similar (12.63% and 12.56%, respectively) and comparable to a similar endpoint in the STREAM study (12.47%) (4).

In the Metalyse® group (STREAM) 31 patients (3.3%) died from cardiovascular diseases (CVD) by Day 30 after randomization and 38 patients (4.0%) died within 1 year (5). Forty three (4.6%) patients in the Metalyse® group (STREAM) died from any cause within the first 30 days after randomization and 63 patients (6.7%) died within 1 year. Therefore, the main number of deaths both from any cause and especially from CVDs in the STREAM study was observed within the first 30 days after randomization.

The objective of this trial was to investigate the 1-year results and clinical outcomes in the Fortelyzin® and Metalyse® groups of the FRIDOM1 study as a part of pharmacoinvasive strategy in patients with STEMI.

## Materials and methods

The clinical trial FRIDOM1 protocol (Fortelyzin® in a Randomized Trial of Prehospital (or early) Thrombolysis in Comparison with Metalyse®) (NCT02301910 Format 1) was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Council on Ethics at the Ministry of Health of the Russian Federation, Local Ethical Committees at the clinical sites and fully complies with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and ICH GCP (Approval #261 issued by the Ministry of Health of the Russian Federation on May 16, 2014).

All patients signed an Informed Consent Form to participate in the study prior to the inclusion.

The FRIDOM1 study involved 382 patients, taking into account the possibility of a drop-out rate of 10%, at 11 clinical sites (191 patients each in the Fortelyzin and Metalyse groups). The first patient was included on October 27, 2014, the last patient was included on July 24, 2016; 361 patients received thrombolytic therapy at the early in-hospital stage and 21 patients – at the pre-hospital stage by the ambulance team (AT).

The FRIDOM1 study was designed as a non-inferiority study with an assessment of the primary results by the intention-to-treat principle.

All 382 randomized patients had typical angina attack which developed no more than 12 hours prior to administration of the thrombolytic agent. Three hundred eighty one patients (190 in the Fortelyzin® group and 191 in the Metalyse® group) had over 1 mm ST-segment elevation in two or more consecutive extremity leads and/or over 2 mm ST-segment elevation in the thoracic leads; 1 patient had non-ST segment elevation myocardial infarction (MI) (this patient was excluded from the further efficacy analysis).

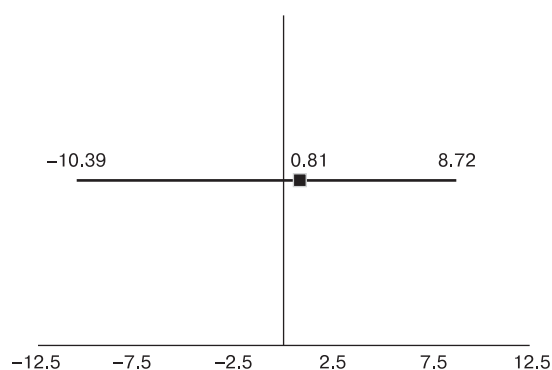
All enrolled patients received treatment at the pre-hospital and in-hospital stages which included acetylsalicylic acid, clopidogrel, unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin at standard doses, Fortelyzin® or Metalyse®. The rescue PCI was performed if thrombolysis was ineffective; the elective PCI was done in 3–24 hours after thrombolysis accompanied by positive ECG changes. If indicated, PCI with stenting of the infarct-related artery (IRA) was performed.

Fortelyzin® was administered at a dose of 15 mg regardless of the body weight by bolus for 10–15 seconds, Metalyse® was administered as a bolus at a dose of 30–50 mg depending on the body weight according to the Prescribing Information.

The primary efficacy and safety criteria were previously described in details (3).

In the FRIDOM1 study, “non-inferiority” was assessed as the difference in TIMI 2 + TIMI 3 reperfusion between the Fortelyzin® and Metalyse® groups.

The difference in TIMI 2 +TIMI 3 blood flow restoration according to CAG data with 95% CI in the Fortelyzin® and Metalyse® groups (absolute risk difference) constituted 0.81% (95% CI



**Figure 1.** Testing the non-inferiority hypothesis for Fortelyzin® (two-sided 95% CI).

from  $-10.39\%$  to  $8.72\%$ ), which confirmed the non-inferiority hypothesis tested in the study since the left-sided 95% CI of the absolute risk difference did not exceed  $12.5\%$  (Fig. 1).

In the FRIDOM1 study, there were no intracranial hemorrhages in either group; one major hemorrhage in each group required a blood transfusion. Minor bleeding rate was significantly lower in the Fortelyzin® group ( $3.7\%$  versus  $10.5\%$  in the Metalyse® group ( $p < 0.02$ )).

The multicenter randomized clinical study FRIDOM1 demonstrated that a single bolus administration of Fortelyzin® at a dose of  $15\text{ mg}$  is no less effective and safe than Metalyse at a dose of  $30\text{--}50\text{ mg}$  as a part of pharmacoinvasive strategy in patients with STEMI no later than 12 hours from the disease onset.

The Ministry of Health of the Russian Federation examined the study results and by its Decision #20-3-4041742/ID/ISM dated July 24, 2017 approved the updated Fortelyzin Prescribing Information (6).

The following sections of the Fortelyzin Prescribing Information were updated.

1. The section “Mode of administration and doses” is updated with a new mode of administration – “single bolus”, “recommended at the pre-hospital stage”. Therefore, Fortelyzin® is the only Russian drug, and the second in the world, which is possible to be administrated as a single bolus.

2. In the section “Indications for use”, the time period of “Acute myocardial infarction (within the first 12 hours)” is increased.

3. The section “Pharmacokinetics” includes the results of the FRIDOM1 study which demonstrated that the half-life of Fortelyzin® is 5.77 minutes (the half-life of Metalyse® according to the Prescribing Information is 24 minutes). These results suggest a short half-life of

Fortelyzin® which leads to a significantly lower number of bleedings in contrast to Metalyse® for which the probability of bleedings is higher. At the same time, the short half-life does not affect the drug efficacy due to the triple complex: Fortelyzin®-plasmin-plasminogen; this complex starts the transformation of plasminogen to plasmin which dissolves fibrin clots in the thrombus.

4. “Cardiogenic shock (Killip IV)” is excluded from the section “Contraindications”.

5. The section “Special Warnings” is updated with the data on immunogenicity of Fortelyzin obtained from FRIDOM1 which indicate that it may be administrated repeatedly.

6. The section “Special Warnings” includes information on the efficacy and safety of Fortelyzin® in patients with cardiogenic shock (Killip IV), patients with elective percutaneous coronary intervention (it does not affect the time of PCI conduction), and patients over 75 years old.

The observational study FRIDOM1 was conducted to investigate the 1-year results and clinical outcomes in the Fortelyzin® and Metalyse® groups. The data were collected and analyzed by clinical sites with the assistance of the Research Institute of Cardiology (Tomsk) via phone contact. The one-year status of the patient was evaluated: mortality, survival, and hospitalization.

One-year mortality and survival rates were estimated using the Kaplan-Mayer method and the risk ratio (RR) with 95% confidence interval.

The statistical data were processed using the statistical package GraphPad Prism v 7.0 for Mac, GraphPad Software, La Jolla California USA.

## Results

The key characteristics of patients and time intervals are shown in Table 1 and suggest that comparable patients were included in the FRIDOM1 study.

The efficacy of the drugs was evaluated as follows: the clinical efficacy of TLT consisted of pain relief.

Direct and indirect methods were used to assess the coronary blood flow.

As a direct method, CAG was performed to assess the perfusion restoration including the status of all coronary arterial branches, percentage of their stenosis and detailed assessment of the patency of the infarct-related artery (including determination of the coronary blood flow restoration according to the TIMI criteria).



**Table 1.** Key characteristics of patients and time intervals in the Fortelyzin® and Metalyse® groups

Parameter	Fortelyzin® (n = 191)	Metalyse® (n = 191)	p
Sex, M/F	146 / 45	158 / 33	0.16
Age (years)	58.99 ± 9.96	60.01 ± 11.25	0.55
min-max	34-87	32-92	
History of MI, n (%)	23 (12.0)	22 (11.5)	>0.99
Anterior MI, n, (%)	81 (42.6)	87 (45.6)	0.61
Killip III, n (%)	5 (2.6)	5 (2.6)	>0.99
Killip IV, n (%)	3 (1.6)	2 (1.1)	>0.99
Grace score	138.2 ± 27.98	138.7 ± 29.49	0.81
Pain-to-needle time, min	205.8 ± 104.7	203.7 ± 89.9	0.50
min-max	40-630	50-533	
Time from TLT to CAG, h	7.03 ± 2.4	5.84 ± 2.6	0.70
min-max	1.3-23.1	0.78-23.8	

As an indirect method, changes in *ST*-segment were monitored over the time.

The secondary efficacy criteria included the primary endpoint components and interventions registered within 30 days of randomization.

The efficacy analysis was performed through determination of the events rate in each treatment group and comparison of the data using relative risks with two-sided 95% CI.

The FRIDOM1 was designed as a non-inferiority study. The limit of clinical relevance was chosen to be 12.5% according to the CAG data.

To evaluate non-inferiority, it was necessary to calculate the difference between Fortelyzin® and Metalyse® groups in TIMI 2 + TIMI 3 blood flow restoration according to CAG data with 95% CI (absolute risk difference) and compare it with the selected limit of the clinical relevance of 12.5%.

The efficacy was evaluated in 381 patients; 190 were in Fortelyzin® group and 191 were in Metalyse® group. Patient #39 ChLA from site M-18 was excluded from the efficacy analysis, as there was no AMI.

### 7.6.1. Primary efficacy criteria

The minimal *ST*-segment elevation prior to TLT in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was 1 mm in each of the leads, respectively.

The maximal *ST*-segment elevation prior to TLT in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was 11 mm and 10 mm in one of the leads, respectively.

The mean *ST*-segment elevation in the Fortelyzin® group prior to TLT was 3.58 ± 1.96 mm (M ± SD) (95% CI 3.3–3.86 mm); and in the Metalyse® group it constituted 3.44 ± 2.08 mm (95% CI 3.14–3.74 mm). The difference in the results was not statistically significant (p = 0.29).

*ST*-segment decreased by more than 50% from the baseline 90 minutes after TLT in 152 patients (80.0%) in the Fortelyzin® group (n = 190) (95% CI 73.6–85.4) and in 153 patients (80.1%) in the Metalyse® group (n = 191) (95% CI 73.7–85.5). Therefore, 152 out of 190 patients in the Fortelyzin® group and 153 out of 191 patients in the Metalyse® group achieved the primary efficacy criterion according to electrocardiography signs. The difference is not statistically significant (p = 0.87) (Table 2).

The positive ECG changes 180 minutes after TLT were observed in 171 of 190 patients (90%) (95% CI 79.8–90.1) in the Fortelyzin® group and in 165 of 191 patients (86.4%) (95% CI 80.7–90.9) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant (p = 0.34).

CAG was performed in 190 and 185 patients in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively. The percentage of IRA stenosis in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was 90.8 ± 16.3 (M ± SD) (95% CI 88.4–93.0) and 88.95 ± 15.5 (95% CI 86.7–91.2), respectively. The difference in the IRA stenosis was statistically significant (p = 0.025).

The number of stenosed coronary arteries in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was as

**Table 2.** Primary criteria for TLT efficacy by ECG

Criterion	Fortelyzin® (n = 190)			Metalyse® (n = 191)			p
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
Decrease in <i>ST</i> -segment by 50% in 90 min	152	80.0	73.6–85.4	153	80.1	73.7–85.5	0.87
Decrease in <i>ST</i> -segment by 70% in 180 min	171	90.0	79.8–90.1	165	86.4	80.7–90.9	0.34



**Table 3.** Characteristics of coronary lesions

Number of stenosed arteries	Fortelyzin® (n = 190)		Metalyse® (n = 185)		p
	n	%	n	%	
0	2	1.1	1	0.5	>0.99
1	54	28.4	41	22.2	0.24
2	73	38.4	57	30.8	0.13
3	61	32.1	86	46.5	0.01

**Table 4.** Characteristics of TLT efficacy

Criterion	Fortelyzin® (n = 190)			Metalyse® (n = 185)			p
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
TIMI 0	46	24.2	18.3–30.9	33	17.8	12.4–23.8	0.21
TIMI 1	11	5.8	2.9–10.1	21	11.4	7.2–16.8	0.04
TIMI 2	61	32.1	25.5–39.2	58	31.4	24.7–38.6	0.91
TIMI 3	72	37.9	31.0–45.2	73	39.5	32.3–46.9	0.84
TIMI 2 + TIMI 3	133	70.0	62.9–76.4	131	70.8	63.7–77.2	0.76
	Fortelyzin® (n = 190)		Metalyse® (n = 185)		p		
	M ± SD	95% CI	M ± SD	95% CI			
TFC for TIMI 2	40.7 ± 7.0	34–48	40.1 ± 5.0	35–47	0.92		
TFC for TIMI 3	29.2 ± 4.0	21–36	29.9 ± 5.0	22–37	0.76		

follows: no stenosis – 2 patients (1.1%) and 1 patient (0.5%), respectively. The difference was not statistically significant ( $p > 0.99$ ). One-vessel disease was observed in 54 patients (28.4%) and 41 patients (22.2%) in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively. The difference was not statistically significant ( $p = 0.24$ ). Two-vessel disease was observed in 73 patients (38.4%) in the Fortelyzin® group and in 57 patients (30.8%) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.13$ ). Three-vessel disease was observed in 61 patients (32.1%) and 86 patients (46.5%) in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively. The difference was statistically significant ( $p < 0.01$ ) (4) (Table 3).

The TIMI 3 blood flow after thrombolysis was observed in 72 out of 190 patients (37.9%) (95%CI 31.0–45.2) in the Fortelyzin® group and in 73 out of 185 patients (39.5%) (95% CI 32.3–46.9) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.84$ ) (5). (Table 4)

TIMI 2 blood flow was observed in 61 patients (32.1%) (95% CI 25.5–39.2) in the Fortelyzin® group and in 58 patients (31.4%) (95% CI 24.7–38.6) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.91$ ).

Therefore, the TIMI 2–3 coronary blood flow was observed in 133 out of 190 patients (70.0%) (95% CI 62.9–76.4) in the Fortelyzin® group, and in 131 out of 185 patients (70.8%) (95% CI

63.7–77.2) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.76$ ).

TIMI 1 blood flow was observed in 11 out of 190 patients (5.8%) (95% CI 2.9–10.1) in the Fortelyzin® group and in 21 out of 185 patients (11.4%) (95% CI 7.2–16.8) in the Metalyse® group. The difference was statistically significant ( $p = 0.04$ ).

TIMI 0 blood flow was observed in 46 out of 190 patients (24.2%) (95% CI 18.3–30.9) in the Fortelyzin® group and in 33 out of 185 patients (17.8%) (95% CI 12.4–23.8) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.21$ ).

In accordance with the Protocol, TFC was determined in patients with TIMI 2–3 blood flow. In patients with TIMI 2 blood flow, TFC was  $40.7 \pm 7.0$  (M ± SD) (95% CI 34–48) in the Fortelyzin® group and  $40.1 \pm 5.0$  (95% CI 35–47) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.92$ ). In patients with TIMI 3 blood flow, TFC was  $29.2 \pm 4.0$  (M ± SD) (95% CI 21–36) in the Fortelyzin® group, and  $29.9 \pm 5.0$  (95% CI 22–37) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.76$ ).

Forty four (97.0%) patients with TIMI 0 blood flow had 100% stenosis of the IRA (occlusion), 1 patient had stenosis of 99% and another patient had 95% stenosis of the IRA.

In the Metalyse® group, 31 out of 32 patients (96.9%) with TIMI 0 blood flow had occlusion of the IRA, and 1 patient had 95% stenosis of the IRA.

**Table 5.** The incidence of rescue and elective RCIs

	Fortelyzin® (n = 190)		Metalyse® (n = 185)		p
	n	%	n	%	
Rescue PCI with stenting	36	18.9	32	17.3	0.60
Rescue PCI without stenting	4	2.1	6	3.2	0.38
Elective PCI with stenting	119	62.6	125	67.6	0.28
Elective PCI without stenting	31	16.3	22	11.9	0.13

Pain syndrome maintained in 2 out of 152 patients in the Fortelyzin® group associated with positive ECG changes; in this regard, rescue PCI was performed in 40 patients in the Fortelyzin® group. In the Metalyse® group, rescue PCI was performed in 38 patients. In 36 out of 190 patients (18.9%) from the Fortelyzin® group, rescue PCI was performed with stenting; in the Metalyse® group stenting was performed in 32 out of 185 patients (17.3%). The difference was not statistically significant ( $p = 0.6$ ) (6) (Table 5).

Rescue PCI without stenting in the Fortelyzin® group was performed in 4 out of 190 patients (2.1%) and in 6 out of 185 patients (3.2%) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.38$ ).

Elective PCI after successful thrombolysis was performed within 3-24 hours. One patient from the Fortelyzin® group underwent elective PCI in 44 hours, and one patient from the Metalyse® group underwent elective PCI in 67 hours. Elective PCI with stenting was performed in 119 out of 190 patients (62.6%) in the Fortelyzin® group and in 125 out of 185 patients (67.6%) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.28$ ).

Elective PCI without stenting in Fortelyzin® and Metalyse® groups was performed in 31 (16.3%) and 22 (11.9%) patients, respectively.

The difference was not statistically significant ( $p = 0.13$ ).

TIMI 3 blood flow after PCI was observed in 155 out of patients 190 (81.6%) in the Fortelyzin® group and in 156 out of 185 patients (84.3%) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.5$ ).

TIMI 2 blood flow after PCI was observed in 29 out of 190 patients (15.3%) in the Fortelyzin® group and in 23 out of 185 patients (12.4%) in the Metalyse® group. The difference was not statistically significant ( $p = 0.46$ ).

TIMI 2+3 coronary blood flow after pharmacoinvasive approach (TLT+PCI) was observed in 184 out of 190 patients (96.3%) in the Fortelyzin® group and in 179 out of 185 patients (96.8%) in the Metalyse® group.

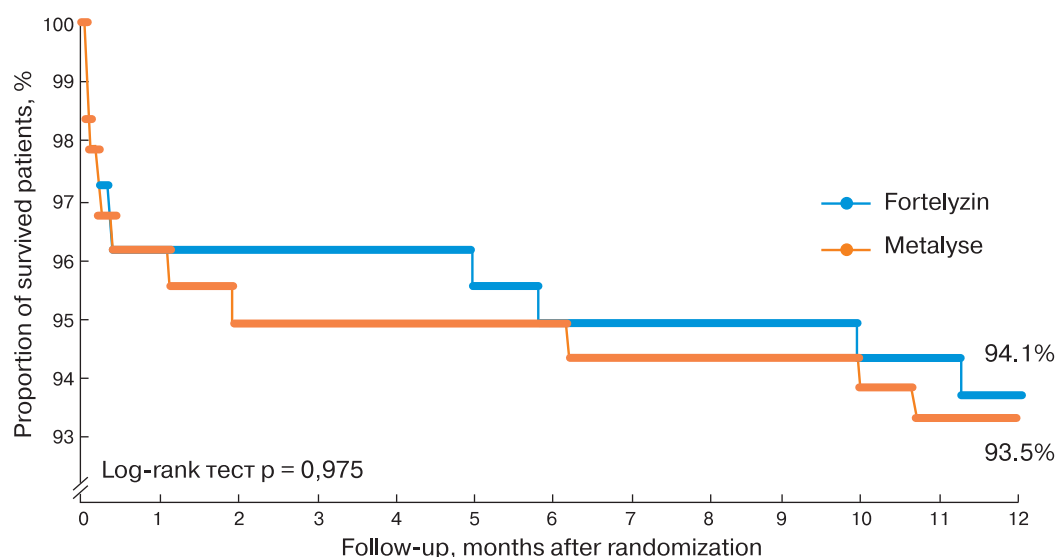
One-year patient's status was studied in 186 out of 191 (97.4%) in the Fortelyzin® group and in 185 out of 191 (96.9%) patients in Metalyse® group. The status was unknown in 5 (2.6%) and 6 (3.1%) patients from Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively.

The results of the 1-year clinical outcomes from the FRIDOM1 and STREAM trials are presented in Table 6.

One-year all-cause mortality in the Fortelyzin® group was 11 patients (5.9%) compared to 12 patients (6.5%) in the Metalyse® group ( $p = 0.83$ ; RR 0.91; 95% CI 0.42–1.98).

**Table 6.** One-year results and clinical outcomes of the FRIDOM1 and STREAM studies

Criterion	FRIDOM1 Fortelyzin® (n = 191) n (%)	FRIDOM1 Metalyse® (n = 191) n (%)	STREAM (Metalyse® group) (n = 944) n (%)
Patient's status at Year 1	186 (97.4)	185 (96.9)	936 (99.2)
Unknown status	5 (2.6)	6 (3.1)	8 (0.08)
All-cause mortality at Year 1	11 (5.9)	12 (6.5)	63 (6.7)
Cardiovascular mortality at Year 1	10 (5.4)	12 (6.5)	38 (4.0)
30-day all-cause mortality	7 (3.7)	7 (3.7)	43 (4.6)
30-day cardiovascular mortality	7 (3.7)	7 (3.7)	31 (3.3)
All-cause mortality within the period from Day 30 and Year 1, including:	4 (2.2)	5 (2.7)	20 (2.1)
death due to cardiovascular reasons	3 (1.6)	5 (2.7)	7 (0.07)
death due to other reasons	1 (0.6)	0 (0)	13 (0.14)
One-year survival	175 (94.1)	173 (93.5)	873 (93.3)



Number of patients at a follow-up visit

Fortelyzin	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Metalyse	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

**Figure 2.** One-year Kaplan-Meier survival curves in the Fortelyzin® and Metalyse® groups.

One-year cardiovascular mortality was 10 patients (5.4%) and 12 patients (6.5%) in Fortelyzin® and in the Metalyse® groups respectively ( $p = 0.67$ , RR 0.83; 95% CI 0.37–1.83).

Cardiovascular mortality within 30 days after randomization was similar in both groups and amounted to 3.7% ( $p > 0.99$ ); other deaths within 30 days were not observed.

All-cause mortality within the time period from Day 30 to Year 1 constituted 4 patients (2.2%) in the Fortelyzin® group and 5 patients (2.7%) in the Metalyse® group. In the Metalyse® group, all deaths within the period from Day 30 to Year 1 were caused by cardiovascular diseases; in the Fortelyzin® group, cardiac death was recorded in 3 out of 4 patients, 1 patient died from another cause (acute intestinal obstruction).

One-year survival in the Fortelyzin® group was 175 out of 186 patients (94.1%) and 173 out of 185 patients (93.5%) in the Metalyse® group.

Figure 2 presents the Kaplan–Mayer survival curves.

In the Fortelyzin® group, 13 patients (7.3%) were hospitalized between Day 30 and Year 1, 12 (6.7%) of them were hospitalized due to a cardiovascular cause.

In the Metalyse® group, 19 patients (10.7%) were hospitalized within the same period, and 18 of them (10.1%) were hospitalized due to a cardiovascular cause.

## Discussion

One-year results and clinical outcomes from the FRIDOM1 study showed that single bolus of Fortelyzin® as a part of PIS is no less effective than Metalyse® – the gold standard of pre-hospital thrombolysis.

The one-year survival rate in the FRIDOM1 study was high and comparable in both Fortelyzin® and Metalyse® groups (94.1% and 93.5%, respectively).

The one-year FRIDOM1 results showed low all-cause mortality rate from Day 30 to Year 1 in both Fortelyzin® and Metalyse® groups (2.2% and 2.7%, respectively). Within this period, 3 out of 4 patients in the Fortelyzin group died from the cardiovascular reasons, and all 5 patients in the Metalyse® group died due to the cardiovascular reasons.

When comparing the one-year results and clinical outcomes from the FRIDOM1 and STREAM studies, the obtained data are similar.

One-year all-cause mortality rate was similar in both studies: Fortelyzin® 5.9%, Metalyse® – 6.5% (FRIDOM1) and Metalyse® – 6.7% (STREAM). The one-year cardiovascular mortality rate in FRIDOM1 and STREAM trials was also comparable: Fortelyzin® – 5.4%, Metalyse® – 6.5% and Metalyse® – 4.0% (STREAM).

All-cause mortality rate from Day 30 and Year 1 constituted 2.1% in the Metalyse® group (STREAM) and 2.7% in the Metalyse® group and 2.2% in the Fortelyzin® group (FRIDOM1).

The one-year survival rate in the Metalyse® group (STREAM) was also high (93.3%) and comparable to the above mentioned data from the FRIDOM1 study.

There were minor differences in the FRIDOM1 and STREAM results which did not affect the endpoints, namely: in the STREAM study one-year patients' status was determined in 99.2% (936 out of 944 patients), in the FRIDOM1 study the numbers were slightly less: in 97.4% (186 out of 191 patients) in the Fortelyzin® group and in 96.9% (185 out of 191 patients) in the Metalyse® group.

Cardiovascular mortality rate from Day 30 to Year 1 in the Metalyse® group in the STREAM study was the lowest (0.07%) (7 patients) as compared to the Fortelyzin® group (1.6%) (3 patients) and the Metalyse® group (FRIDOM1) (2.7%) (5 patients) with the similar all-cause mortality rate during this period.

Since 2013, Fortelyzin® was administered in more than 20,000 patients. Since 2015, Fortelyzin® has been included in the Vital and Essential Drugs List (Government Resolution of the Russian Federation # 2782-r dated December 30, 2014).

In some Russian regions Fortelyzin® is included in the regional doctor's emergency bag including Belgorod, Vladimir, Irkutsk, Nizhny Novgorod, Orenburg, Pskov regions, etc.

The successful experience of Fortelyzin® used both at the pre-hospital and in-hospital stages in the real clinical practice is widely presented in peer-reviewed journals (7–12).

Given the proven clinical similarity of Fortelyzin® and Metalyse® and significantly low-

er price in comparison with foreign analogue, pharmaco-economic benefit of Fortelyzin® as compared to Metalyse® can also be stated.

The one-year FRIDOM1 results confirmed the positive experience of Fortelyzin® used as a single bolus in the ambulance settings.

## Conclusion

The one-year results and clinical outcomes of the multicenter randomized clinical trial FRIDOM1 demonstrated that Fortelyzin used as a part of PIS in patients with STEMI provides safety, high one-year survival rate and low mortality rate from any cause, including cardiovascular reasons.

### The institutions where the study was conducted:

1. Research Institute for Cardiology Tomsk National Research Medical Centre Russian Academy of Science, Russia
2. Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia
3. Saint Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Russia
4. P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Russia
5. Ryasan Regional Clinical Hospital, Russia
6. Tver Regional Clinical Hospital, Russia
7. Volgograd City Emergency Clinical Hospital №25, Russia
8. Nizhny Novgorod Emergency Care Station, Russia
9. Vladimir City Hospital №4, Russia
10. Zabaikalsky Regional Clinical Hospital, Russia
11. Nizhny Novgorod City Hospital №5, Russia

## Список литературы [References]

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014, 4, 5–60.  
[Clinical guidelines Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014, 4, 5–60. (In Russian)]
2. Рабочая группа ЕОК. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018, 23 (5), 103–158.  
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>  
[Work group ESC. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian J. Cardiol.* 2017, 23 (5), 103–158. (In Russian)]
3. Марков В.А., Дуляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В.,

Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.К., Герасимец Е.А. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Кардиологический вестник*. 2017, 14 (3), 52–59.

[Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., Klein H.V., Aksentiev S.B., Platonov D. Ju., Vyashlov E.V., Ponomarev E.A., Rabinovich R.M., Makarov E.L., Kulibaba E.V., Krickaya O.V., Baranov E.A., Talibov O.B., Gerasimets E.A. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017, 14 (3), 52–59. (In Russian)]

4. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 1379–1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092>



5. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H., et al.; STREAM investigators. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014, 130 (14), 1139–1145. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570>
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Фортелизин®. [Fortelyzin® Prescribing Information. (In Russian)]
7. Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. *Российский кардиологический журнал*. 2015, 1 (117), 53–57. [Markov V.A., Vyshlov E.V., Karpov R.S. Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. *Russian J. Cardiol*. 2015, 1 (117), 53–57. (In Russian)]
8. Федоров А.В., Белова Л.П. Принципы оказания скорой медицинской помощи и роль тромболитической терапии при ОКС с подъемом сегмента ST в Чувашской Республике. *Скорая медицинская помощь*. 2017, 18 (3), 39–43. [Fedorov A.V., Belova L.P. The principles of organization of aid and pre-hospital thrombolysis patients with acute coronary syndrome in the Chuvash Republic. *Emergency medical care*. 2017, 18 (3), 39–43. (In Russian)]
9. Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Кудряшова Е.А., Веселов С.В., Бобков В.В., Платонов Д.Ю. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и теноктеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017, 13 (4), 463–468. [Mazur E.S., Rabinovich R.M., Mazur V.V., Kuznetsova N.S. et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016, 12 (2), 160–165. (In Russian)]
10. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина®. *Кардиология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017, 2 (13), 57–61. [Vyshlov E.V., Alekseeva Ya.V., Gerasimets E.A., Markov V.A. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. *Kardiologija*. 2017, 2, 57–61. (In Russian)]
11. Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанья А.А. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2016, 3, 101–106. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-101-106> [Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V., Kastanyan A.A. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation. *Russian J. Cardiol*. 2016, 3, 101–106. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-101-106>]
12. Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017, 13 (1), 51–54. [Kostogryz V.B. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. 2017, 13 (1), 51–54. (In Russian)]

## Сведения об авторах [Authors info]

**Колединский Антон Геннадьевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5112-3068>. E-mail: koledant@mail.ru

**Михеева Юлия Васильевна** – аспирант ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

**Семенов Андрей Михайлович** – ООО “СупраГен”, Москва.

**Маркин Сергей Сергеевич** – ООО “СупраГен”, Москва.

**Марков Валентин Алексеевич** – “НИИ кардиологии” ФГБУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”, Томск.

\* **Адрес для переписки: Михеева Юлия Васильевна** – 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Тел.: 8-977-727-55-25. E-mail: juliya.sp@mail.ru

**Anton G. Koledinsky** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Endovascular and Hybrid Methods of Diagnostics and Treatment at the Continuous Medical Education Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5112-3068>. E-mail: koledant@mail.ru

**Yulia V. Mikheeva** – postgraduate at the FGAOU VO Peoples' Friendship University of Russia, Moscow. E-mail: juliya.sp@mail.ru

**Andrey M. Semenov** – Limited Liability Company SupraGen, Moscow.

**Sergey S. Markin** – Limited Liability Company SupraGen, Moscow.

**Valentin A. Markov** – Research Institute for Cardiology Federal State Budgetary Institution Tomsk National Research Medical Centre of Russian Academy of Science, Tomsk.

\* **Address for correspondence: Yulia V. Mikheeva** – 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation. Phone: +7-977-727-55-25. E-mail: juliya.sp@mail.ru

**Статья получена 2 апреля 2021 г.**  
**Manuscript received on April 2, 2021.**

**Принята в печать 5 июня 2021 г.**  
**Accepted for publication on June 05, 2021.**

## Применение устройства MitraClip в комплексном лечении сердечной недостаточности у пожилых пациентов (обзор литературы)

К.Л. Козлов<sup>2</sup>, А.Н. Богомолов<sup>2\*</sup>, Е.И. Сенькина<sup>2</sup>, Н.Г. Лукьянов<sup>1</sup>, А.А. Жуков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

Митральная регургитация (МР) является распространенным заболеванием, которое при отсутствии лечения инициирует каскад неблагоприятных событий, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти (Grigioni F. et al., 2008 (1)).

Частота МР экспоненциально увеличивается с возрастом (Nkomo V.T. et al., 2006 (2)). Демографические изменения в сторону старения населения ставят перед системами здравоохранения во всем мире задачу разработки адекватных вариантов лечения МР для пожилых людей. Система MitraClip (МС) является новым вариантом лечения тяжелой МР у пожилых пациентов с ХСН, а также больных с множественными сопутствующими заболеваниями. Малоинвазивный характер вмешательства особенно актуален при применении методики у ослабленных больных старческого возраста с высокими рисками выполнения открытой операции. Данное обзорное исследование ставит целью систематизацию имеющейся современной научной информации относительно применения системы МС в комплексном лечении ХСН у пожилых больных.

**Ключевые слова:** MitraClip, митральная регургитация, выраженная сердечная недостаточность, транскатетерное вмешательство на митральном клапане, хроническая сердечная недостаточность, чресклапанная пластика митрального клапана, пожилые

## Application of the MitraClip device in the complex treatment of heart failure in elderly patients (literature review)

K.L. Kozlov<sup>2</sup>, A.N. Bogomolov<sup>2\*</sup>, E.I. Senkina<sup>2</sup>, N.G. Lukyanov<sup>1</sup>, A.A. Zhukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Mitral regurgitation (MR) is a common disease that, if untreated, triggers a cascade of adverse events leading to the development of chronic heart failure (CHF) and death (Grigioni F. et al., 2008 (1)).

The incidence of MR increases exponentially with age (Nkomo V.T. et al., 2006 (2)). Tilting of demographics towards aging of the population challenges healthcare systems around the world to provide adequate MR treatment options for the elderly. The MitraClip (MC) system is a new treatment option for severe MR in elderly patients with CHF and in patients with multiple concomitant diseases. The minimally invasive nature of the intervention is especially relevant when the technique is used in weakened elderly patients with high risks for open-heart surgery. This study review is aimed at systematizing the available modern scientific information regarding the use of the MC system in complex treatment of CHF in elderly patients.

**Keywords:** MitraClip, mitral regurgitation, advanced heart failure, transcatheter mitral valve intervention, chronic heart failure, percutaneous mitral valve repair, elderly

## Краткий тезис

Транскатетерная реконструкция митрального клапана с использованием системы MitraClip позволяет выполнять коррекцию митральной регургитации наиболее тяжелой группе пожилых больных ХСН с выраженной коморбидностью, которым противопоказано выполнение открытой операции, с целью прерывания порочного круга в прогрессировании ХСН, стимуляции обратного ремоделирования миокарда, облегчения симптомов, улучшения качества жизни и прогноза больных, а также в качестве “моста” к трансплантации сердца.

## Список сокращений

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛЖ – левый желудочек

МК – митральный клапан

МН – митральная недостаточность

МР – митральная регургитация

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ТРМК – транскатетерная реконструкция митрального клапана

ФВ – фракция выброса

ФМР – функциональная митральная регургитация

МС – MitraClip

ДМР – дегенеративная митральная регургитация

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

## Введение

Митральная регургитация (МР) является наиболее распространенным пороком клапанов сердца (в США зарегистрировано более 4 млн больных с симптомной (умеренной или тяжелой) МР). По данным (3), МР страдают около 2% населения в развитых странах: от менее 2% в возрасте до 65 лет до 8,5% в группе 65–75 лет и 13,2% в группе 75 лет и старше. Заболеваемость оценивается на уровне 0,1% популяции населения. В Европе и США ежегодно выявляются более 250 000 новых случаев. В Российской Федерации ориентировочное количество пациентов с первичной и вторичной МР тяжелой степени, не являющихся кандидатами для хирургического лечения, составляет 520–570 тыс. человек. По статистике, функциональная МР (ФМР) присутствует у более 50% больных ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (3).

Распространенность ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) составляет 4,5% в общей популяции (4). По данным Американской ассоциации сердца, частота заболеваемости ХСН за период с 2012 по 2030 г. увеличится на 46%, что ведет к существенным социально-экономическим потерям и увеличению затрат системы здравоохранения.

Значимая МР встречается в 4 раза чаще, чем значимый стеноз клапана аорты. При этом менее 1,5% пациентов с МР получает хирургическое или транскатетерное лечение (Abbott data on file as of 2019). Особую актуальность данное заболевание приобретает в пожилом и старческом возрасте. С возрастом МР прогрессирует и приводит к необратимым нарушениям структуры и функции сердца (1). В настоящее время наиболее распространенным вариантом хирургического лечения тяжелой МР является хирургическое восстановление митрального клапана (МК) или, если последнее не подходит, замена МК.

1. У всех молодых пациентов и больных с низким хирургическим риском результаты хирургического восстановления МК удовлетворительны, а уровень смертности относительно низкий – 1,4% (при замене МК – 1,6%). Однако у пациентов в возрасте старше 80 лет и больных с высоким хирургическим риском 30-дневная смертность значительно выше: 11,0% для хирургического восстановления МК и 18,9% при замене МК (5). По статистике, около половины больных МР не являются кандидатами для открытого вмешательства на МК в связи с высоким хирургическим риском (6). Хирургическая реконструкция или замена МК характеризуется существенной периоперационной летальностью, сниженной выживаемостью и худшим сохранением послеоперационной функции ЛЖ, что в особенности характерно для пожилых пациентов (3). Для данной категории пациентов в особенности существует большая потребность в менее инвазивной интервенционной терапии. С целью минимизации рисков, связанных с хирургическим вмешательством, а также для лечения наиболее тяжелых неоперабельных пациентов с выраженной сопутствующей патологией проводится поиск малоинвазивных вариантов лечения митральной недостаточности (МН). К настоящему времени разработано множество устройств, воспро-

изводящих хирургические инструменты: реконструкция МК по методике “край в край”, прямая и непрягая аннулопластика и протезы клапанов. Современным и перспективным малоинвазивным методом восстановления МК путем сопоставления его створок с помощью малоинвазивной чрескожной имплантации для пациентов со значимой МР является транскатетерная реконструкция митрального клапана (ТРМК). Наиболее известным и единственным зарегистрированным в России устройством для ТРМК является система MitraClip (МС) (Abbott, США), которая широко используется во многих странах мира. Применение данного устройства рекомендовано руководствами Европейского общества кардиологов и Американской ассоциацией сердца (7, 8). Опыт применения системы МС включает более 15 лет и более 100 000 пациентов (Abbott data on file as of 2019).

В последнее время было опубликовано множество исследований, в которых анализируется лечение МР с помощью МС при дегенеративной, а также функциональной МР. Результаты для обоих типов МР показывают незначительную внутрипроцедурную смертность, низкие показатели перипроцедурных осложнений и благоприятный исход с точки зрения снижения МР, а также улучшение функциональных возможностей и качества жизни (9).

Наблюдательные исследования показали, что терапия МС безопасна и связана с облегчением симптомов, улучшением переносимости физических нагрузок и обратным ремоделированием ЛЖ (10, 11). Его эффективность также была проверена в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, которые, к сожалению, дали противоречивые результаты. Успех процедуры имплантации МС в реальной клинической практике составляет 97%, при этом 89,3% пациентов выписываются непосредственно домой (10). Данная обзорная статья направлена на обобщение результатов последних исследований, посвященных безопасности и эффективности применения MitraClip в комплексном лечении ХСН у пожилых пациентов.

### Стратегия поиска

Для написания данного обзора поиск литературных источников выполнялся в системе PubMed, а также в сети Интернет за период с 1 января 2005 г. по 1 октября 2020 г. с

использованием следующих терминов: “хроническая сердечная недостаточность”, “недостаточность митрального клапана”, “транскатетерная реконструкция митрального клапана”, “mitral regurgitation”, “advanced heart failure”, “transcatheter mitral valve intervention”, “MitraClip”. Проанализированы как полные тексты статей, так и аннотации. Дополнительные документы были приведены из личных библиотек и списков ссылок найденных статей.

### Этиология и патогенез митральной регургитации

По этиологическому признаку различают первичную (дегенеративную) и вторичную (функциональную) МР. Дегенеративная МР (ДМР) – это заболевание, вызванное анатомическими изменениями в створках и хордах митрального клапана (МК); является наиболее распространенным типом МР. При дегенеративном МК часто наблюдается выпадение (пролапс) створки из-за удлинения или разрыва хордального аппарата, что приводит к различной степени регургитации МК из-за малькоаптации створки во время систолы желудочков. Патологический систолический поток крови в левое предсердие приводит к дилатации/фибрилляции предсердий, нарушению и дилатации функции желудочков, вторичной легочной гипертензии. Острая МН может вызвать острый отек легких и кардиогенный шок или внезапную сердечную смерть.

Функциональная МР (ФМР) – это заболевание, вызванное диссинхронией и ремоделированием ЛЖ, обычно связанными с осложнениями ишемической болезни сердца или кардиомиопатией. При этом сам МК остается структурно нормальным. Распространенность ФМР от умеренной до тяжелой составляет от 6 до 29% у пациентов с ХСН (12, 13) и увеличивается с 40 до 75% у госпитализированных пациентов с ХСН. Эта изменчивость в основном согласуется с динамической природой ФМР и, вероятно, с неоднозначным определением ее тяжести. В основе патогенеза ФМР лежат дисфункция и ремоделирование ЛЖ, которые приводят к апикальному и заднему смещению папиллярных мышц, вызывая фиксацию створок и снижение закрывающих сил. При увеличении левых камер митральное кольцо расширяется и теряет седловидную форму, что приводит к усилению фиксации створок МК и невозможности их сопостав-



ления. Изолированное увеличение левого предсердия, обычно связанное с фибрилляцией предсердий, может быть дополнительной, хотя и нечастой причиной ФМР из-за дилатации кольцевого пространства (14). ФМР можно классифицировать как имеющую ишемическую или неишемическую этиологию, первая из которых является наиболее распространенной и возникает после инфаркта миокарда (ФМР развивается у 25–50% пациентов, перенесших инфаркт миокарда). Неишемическая ФМР может быть вызвана идиопатической дилатационной кардиомиопатией, длительной гипертензией и миокардитом (1). ФМР приводит к увеличению преднагрузки, напряжению стенок и нагрузке на ЛЖ, что в порочном круге отрицательно влияет на прогрессирующую ХСН. Объемная перегрузка ЛЖ, связанная с ФМР, способствует дальнейшему ремоделированию ЛЖ с усилением МР (15). Согласно многочисленным исследованиям, ФМР оказывает сильное отрицательное влияние на клинические исходы пациентов с ХСН (16, 17). В недавнем метаанализе, включающем 53 исследования и более 45 000 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, ФМР была связана с почти вдвое повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализации из-за ХСН (15).

### **Диагностика митральной регургитации**

Эхокардиография (ЭхоКГ) считается “золотым стандартом” диагностики МР. Рекомендуется интегративный подход с использованием различных критериев (качественных, полуколичественных и количественных) (7, 8). ЭхоКГ с физической нагрузкой может сыграть решающую роль в оценке и количественной оценке динамического компонента ФМР. Важно, что тяжесть ФМР всегда должна оцениваться после оптимизации медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями.

В большинстве случаев выполнение трансторакальной ЭхоКГ достаточно для диагностики, но при низком качестве изображения при трансторакальной ЭхоКГ рекомендуется выполнить чреспищеводную ЭхоКГ (18). 3D-ЭхоКГ позволяет получить дополнительные данные для выбора оптимальной стратегии реконструкции клапана.

### **Методы лечения митральной регургитации**

**Лечение ДМР.** Согласно руководствам, хирургическая реконструкция является предпочтительным вариантом лечения хронической ДМР. Другие традиционные варианты лечения включают операцию по хирургической замене клапана. Показания к хирургической реконструкции или замене МК у асимптомных пациентов с ДМР включают уровень ФВ ЛЖ  $\leq 60\%$  или КСО ЛЖ  $\geq 45$  мм, фибрилляцию предсердий и систолическое давление в легочной артерии  $\geq 50$  мм рт.ст., так как указывают на худший прогноз независимо от наличия симптомов. Наблюдательная стратегия считается безопасной для бессимптомных пациентов с тяжелой ДМР, не имеющих ни одного из вышеперечисленных показаний к операции (19).

Выполнение транскатетерной реконструкции МК с применением устройства MitraClip показано больным с симптомной ДМР с высоким хирургическим риском или неоперабельным пациентам (7).

Новым направлением в малоинвазивном лечении МН является транскатетерная имплантация митрального клапана (Tendyne™, Abbott, США). Это первая в своем классе технология, которая предлагает пациентам с выраженной симптоматической МР (степень  $>3$ ) минимально инвазивный вариант лечения замены клапана. У большинства пациентов (99%) полное устранение МР достигается через 30 дней с устойчивым устранением МР в большинстве случаев через 1 и 2 года. Уровень технического успеха составляет 96%. При этом отмечается клинически значимое улучшение симптомов и показателей качества жизни (20).

**Лечение ФМР.** В соответствии с действующими рекомендациями методы лечения ФМР включают оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) (7, 8). При неэффективности данных методов у пациентов со стойкой тяжелой симптоматической ФМР следует рассмотреть хирургические или транскатетерные методы лечения (15).

**1. ОМТ** при ФМР включает диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина, / ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина, а также антагонисты рецепторов минералокортикоидов у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ

и классом  $\geq$  II по NYHA (21). Стимулируя обратное ремоделирование ЛЖ, ОМТ может уменьшить степень ФМР (22). Важно отметить, что в этих исследованиях улучшение ФМР наблюдалось менее чем у половины исследуемых, получавших ОМТ.

**2. СРТ** рекомендована действующими руководствами для пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , с широким комплексом QRS и с симптомами сердечной недостаточности (класс II–IV по NYHA) на фоне проводимой ОМТ. Класс рекомендаций и уровень доказательности различаются в зависимости от морфологии и продолжительности комплекса QRS (21). В нескольких исследованиях сообщается о роли СРТ в снижении ФМР у пациентов с дисфункцией ЛЖ, увеличенной продолжительностью комплекса QRS и классами I/II и III/IV по NYHA при среднесрочном наблюдении (3 и 6 мес) (23). СРТ может быстро (24) и длительно (25) улучшать геометрию ЛЖ, тяжесть ФМР и исходы. Улучшение ФМР у реципиентов СРТ колеблется от 43 до 63%, а степень снижения ФМР можно оценить в течение 3–6 мес после имплантации (26).

**3. Хирургическое восстановление или замена МК.** Роль хирургии МК в лечении изолированной тяжелой ФМР является неоднозначной. В настоящее время хирургическое лечение изолированного ФМР остается редкостью, поскольку пациенты с ФМР часто соответствуют высокому хирургическому риску из-за дисфункции ЛЖ, пожилого возраста и сопутствующих заболеваний (27). Европейские рекомендации предлагают хирургическое лечение ФМР только для пациентов с выраженными симптомами сердечной недостаточности на фоне проводимой ОМТ, ФВ ЛЖ  $> 30\%$  и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии (7). Неоднозначным вопросом также остается выбор хирургического метода лечения – восстановления или замены МК. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании замена МК привела к более низкому числу рецидивов МР по сравнению с рестриктивной аннулопластикой у пациентов с изолированной тяжелой ишемической ФМР при схожих показателях ремоделирования ЛЖ и эквивалентной двухлетней смертности (28). При этом наилучшее обратное ремоделирование отмечено у пациентов без рецидивов МР, получавших восстановление МК (28). Таким образом, успешное восстановление МК (вероятно, не только анну-

лопластика, но и другие методы) может иметь аналогичные или лучшие результаты, чем замена МК. В этом случае для достижения оптимальных и стойких результатов необходимы тщательный отбор пациентов и дальнейшее совершенствование методов восстановления МК (15).

Несмотря на повышенный интраоперационный риск, пациенты с тяжелым ФМР, которым требуется аортокоронарное шунтирование (АКШ), по-видимому, выигрывают от восстановления или замены МК (15). Как отмечено в рекомендациях ESC и ACC/AHA, даже при низком уровне доказательности (C) восстановление МК вместо замены предлагается у пациентов без базальной аневризмы/дискинезии, значительной фиксации створок или тяжелой дилатации ЛЖ (7, 8). Широко обсуждаемый сценарий касается пациентов с умеренным ФМР, которым назначено АКШ, для которых показания к операции восстановления МК остаются спорными.

**4. Транскатетерные методы реконструкции митрального клапана.** Пациенты с тяжелой ФМР имеют неблагоприятный прогноз, несмотря на проводимые ОМТ и СРТ, и часто не подходят для хирургического вмешательства, которое не подтверждено достаточными доказательствами для больных с множественной сопутствующей патологией (29). Сложности хирургического лечения пожилых пациентов с ФМР связаны с тяжелой коморбидностью, высоким риском рецидивов тяжелой МР и сомнительной эффективностью в долгосрочном периоде. Европейские рекомендации предлагают применять ТРМК с использованием устройства MitraClip только для симптоматических пациентов с тяжелым ФМР на фоне ОМТ и СРТ, которые имеют высокий или запретительный хирургический риск (7), тогда как в американских рекомендациях не сообщается о показаниях к транскатетерному лечению ФМР (8). Американские рекомендации подчеркивают отсутствие надежных доказательств, подтверждающих преимущество использования MitraClip для лечения ФМР (30), что в настоящее время одобрено в некоторых европейских странах, но не в США.

#### **Конструкция устройства MitraClip и техника операции**

1. Устройство МС представляет собой трансвенозную транссептальную систему для клипирования (сближения) створок МК

для лечения тяжелой ФМР и ДМР у больных с высоким хирургическим риском. Система доставки клипс, вводимая в тело через управляемый направляющий катетер, включает устройство МС, прикрепленное к высокоманевренному катетеру доставки, со всеми элементами управления на проксимальном конце (рис. 1) (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).

Устройство МС захватывает и удерживает створки МК, что приводит к фиксированной коаптации (сближению) створок МК на протяжении сердечного цикла (рис. 2).

Имплантация МС может проводиться в стандартной рентгенооперационной. В перечне дополнительной комплектации необходимо наличие аппарата для проведения ЭхоКГ с чреспищеводным датчиком с функцией построения 3D-изображения, а также оборудования для проведения общей анестезии.

В состав кардиологической бригады должны входить кардиохирург, имеющий опыт операций на МК, и кардиолог, имеющий опыт лечения заболеваний МК, а также могут быть включены соответствующие специалисты для оценки адекватности лечения сердечной недостаточности и анатомии клапана.

Этапы процедуры включают: 1) пункцию межпредсердной перегородки и введение проводникового катетера; 2) введение системы доставки клипсы и ее позиционирование в левом предсердии; 3) продвижение в ЛЖ и захват створок; 4) оценку захвата створок и измерение гемодинамических показателей; 5) отсоединение клипсы и извлечение системы.

ЭхоКГ в качестве ведущего метода важна для всех этапов процедуры, особенно во время позиционирования клипсы, тогда как рентгеноскопия необходима только для дополнительной визуализации при выполнении транссептальной пункции, позиционирования управляемого катетера и системы

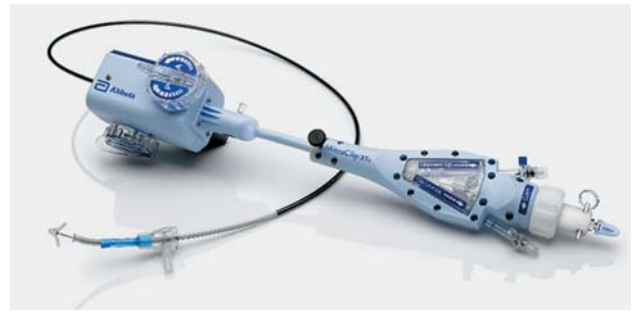


Рис. 1. Устройство MitraClip.

доставки клипсы, а также контроля в процессе отсоединения установленной клипсы (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).

*Преимущества применения MitraClip в сравнении с открытой операцией*

- Процедура проводится на работающем сердце, без необходимости применения искусственного кровообращения.
- Возможна интраоперационная оценка эффективности процедуры с возможностью репозиционирования клипсы.
- Пункционный доступ через бедренную вену.

#### **Показания к применению MitraClip**

Имплантация устройства MitraClip проводится чрескожно для уменьшения значительной симптоматической МР ( $\geq 3+$ ) у больных с ДМР, имеющих повышенный риск операции на МК, для которых существующие сопутствующие заболевания не исключают ожидаемую пользу от уменьшения МР. Имплантация МС показана для лечения симптоматической умеренной или тяжелой ДМР или тяжелой ФМР у пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 20\%$  и  $\leq 50\%$  и конечным систолическим размером ЛЖ  $\leq 70$  мм, с сохраняющимися симптомами и тяжестью МР, несмотря на проводимую максимально переносимую

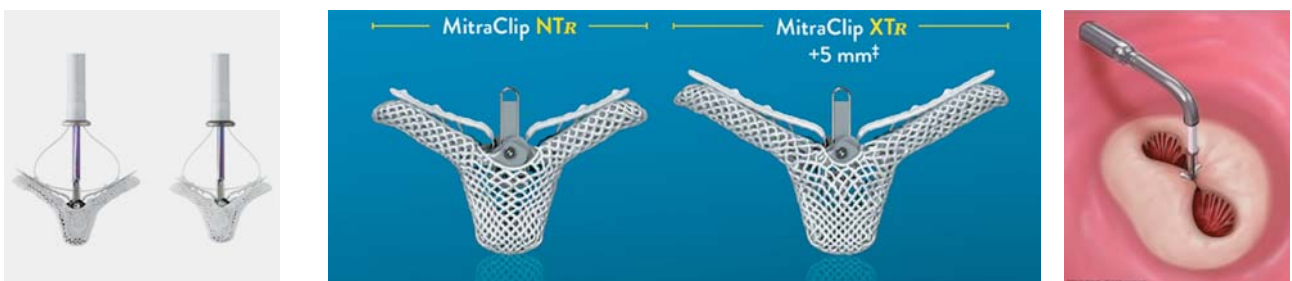


Рис. 2. Конструкция клипсы устройства MitraClip и изображение этапа имплантации клипсы.

ОМТ по оценке мультидисциплинарной кардиологической бригады, имеющей значительный опыт диагностики и лечения сердечной недостаточности и болезни МК (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).

Следует отметить, что европейские и американские рекомендации имеют расхождение относительно показаний к ТРМК при ФМР. Европейские руководящие принципы рекомендуют выполнение имплантации МС при тяжелой симптоматической ФМР, а также ДМР у всех пациентов с высоким хирургическим риском (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Условием является ожидаемая продолжительность жизни более 1 года, а также соглашение консилиума, состоящего из кардиолога и кардиохирурга, с тем, что пациенты не подходят для операции (31). Напротив, в американских рекомендациях по лечению клапанных пороков сердца (8) рекомендуется интервенционная терапия митральными устройствами только для тяжелой ДМР на основе результатов испытаний EVEREST I и II, единственного рандомизированного и контролируемого исследования, сравнивающего хирургию МК с имплантацией устройства МС (28).

### **Противопоказания к применению MitraClip**

#### **Абсолютные противопоказания:**

- наличие противопоказаний к антикоагулянтной или антиагрегантной терапии;
- активный эндокардит МК;
- ревматическая болезнь МК;
- признаки внутрисердечного тромба, тромба в нижней полой или бедренной вене.

#### **Относительные противопоказания**

Наличие запретительного риска – определяется клиническим заключением кардиологической бригады, включающей кардиохирурга, имеющего опыт хирургии МК, и кардиолога, имеющего опыт лечения заболеваний МК, ввиду наличия одного или нескольких следующих факторов риска:

- 30-дневная оценка риска оперативной смертности по шкале STS:
  - ≥8% для пациентов, которым может быть назначена замена МК,
  - ≥6% для пациентов, которым предполагается восстановление МК;
- фарфоровая аорта или сильно кальцинированная восходящая аорта;

- дряхлость (frailty) – оценивается при личной консультации кардиохирурга;
- тяжелое заболевание или цирроз печени (MELD Score > 12);
- тяжелая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 2/3 системного давления);
  - ФВ ЛЖ <20% или конечный систолический размер ЛЖ > 60 мм;
  - некоторые другие состояния (дисфункция правого желудочка с тяжелой трикуспидальной регургитацией, химиотерапия при злокачественных новообразованиях, сильный кровоточащий диатез, неподвижность, СПИД, тяжелая деменция и т.д.) (1).

### **Доказательная база применения MitraClip**

Первое клиническое применение МС было выполнено в 2003 г. в исследовании эндоваскулярного восстановления клапана от края до края (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I – EVEREST I) (32). Далее проводилось исследование EVEREST II (2005–2008 гг.), в котором участвовало 279 пациентов, рандомизированных для применения МС или хирургии МК. Использование МС оказалось более безопасным, но менее эффективным в сравнении с открытой операцией по уменьшению МР (33). Среди всех пациентов, получивших МС по поводу МР 3–4 степени, через 1 год наблюдения 82% пациентов имели МР 1–2 степени, через 5 лет данный показатель составил 81%. Конечный диастолический объем ЛЖ через 5 лет наблюдения был ниже по сравнению с исходным на 29,6 мл (158,1 и 128,5 мл соответственно,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, достигнуто улучшение показателя функционального класса ХСН по NYHA до I/II ФК с 60% исходно до 99% через 1 год и 91% через 5 лет (33).

Далее был ряд наблюдательных исследований имплантации МС (10, 11), которые позволили выявить ряд закономерностей: 1) это безопасная процедура с низким уровнем осложнений (внутрипроцедурная смертность и инсульт <1%); 2) имплантация МС эффективна для уменьшения МР с высоким показателем успеха процедуры (>90%); 3) она улучшает симптомы и качество жизни. Согласно исследованию ACCESS-EU (2009–2012 гг.), в группе больных, которым выполнялась имплантация МС, достигнуто функциональное улучшение по результатам теста с 6-минутной ходьбой на 59,5 м



(с 275 м исходно до 334 м через 1 год,  $p < 0,0001$ ) (34). Однако данные наблюдательных исследований нельзя считать окончательными, поскольку они не рандомизированы и не рассчитаны на твердые конечные точки.

### Испытания MITRA-FR и COAPT

Недавно были опубликованы результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований – MITRA-FR и COAPT. Данные исследования изучали роль применения МС у пациентов с ишемической или неишемической ФМР, у которых сохранялись симптомы ХСН (класс II–IV по NYHA) на фоне проводимой ОМТ (35, 36).

В исследовании MITRA-FR (35) 304 пациента с тяжелой ФМР (определяемой как объем регургитации (ОР) более 30 мл или площадь сечения струи регургитации (ПССР) более 20 мм<sup>2</sup>), классом II–IV по NYHA и ФВ ЛЖ 15–40% были рандомизированы в группу MitraClip плюс ОМТ ( $n = 152$ ) или только ОМТ ( $n = 152$ ). Через год наблюдения частота смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН между группами достоверно не различалась и составила 54,6% в группе MitraClip и 51,3% в группе ОМТ (ОШ 1,16;  $p = 0,53$ ). Авторы исследования пришли к выводу, что в случае ФМР прогноз пациентов определяется основным заболеванием миокарда, а степень клапанной недостаточности является маркером тяжести процесса. Следовательно, имплантировать систему MitraClip целесообразно лишь пациентам с дегенеративным поражением МК. Результаты двухлетнего наблюдения также не показали значимых различий: у пациентов с тяжелой ФМР чрескожное восстановление в дополнение к медикаментозному лечению не привело к значительному снижению риска смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с ОМТ (37). Следовательно, в исследовании MITRA-FR не удалось идентифицировать подгруппу пациентов по степени регургитации, ремоделирования ЛЖ или их комбинации, которая могла бы получить пользу от транскатетерной коррекции с использованием MitraClip (38).

В исследовании COAPT (2013–2017 гг.) (36) 614 пациентов с ФМР от умеренной до тяжелой (3+) или тяжелой (4+) (ПССР > 30 мм<sup>2</sup> и ОР > 45 мл), классом II–IV по NYHA и ФВ ЛЖ 20–50% были рандомизированы в группу MitraClip плюс ОМТ ( $n = 302$ ) или только

ОМТ ( $n = 312$ ). Первичная конечная точка эффективности (госпитализации по поводу ХСН через 24 мес) была значительно ниже в группе MitraClip по сравнению с группой ОМТ (35,8% против 67,9% на пациенто-год; отношение рисков (HR) 0,53,  $p < 0,001$ ) с очень благоприятным числом, необходимым для лечения (NNT), равным 3,1. Важно отметить, что значимые различия между группами также наблюдались в совокупности показателей смерти и госпитализации по поводу ХСН через 1 год (45,7% в группе имплантации устройства против 67,9% в группе контроля; HR 0,57, 95% ДИ 0,45–0,72;  $p < 0,001$ ); в изолированной смертности от всех причин через 24 мес (29,1% в группе устройства против 46,1% в группе контроля; ОР 0,62, 95% ДИ 0,46–0,82); в потребности в имплантации вспомогательного устройства циркуляторной поддержки миокарда ЛЖ через 1 год (3% в группе МС против 7,1% в контрольной группе; ОР 0,34, 95% ДИ 0,13–0,87;  $p = 0,02$ ). Кроме того, в группе МС в сравнении с контрольной группой отмечалось более выраженное обратное ремоделирование ЛЖ, улучшение симптомов, переносимости физических нагрузок и качества жизни.

Приведенные выше наблюдения предполагают, что результаты MITRA-FR и COAPT следует интерпретировать как дополняющие, а не противоречащие друг другу. Рандомизированные исследования MITRA-FR и COAPT предоставляют нам долгожданное “доказательство концепции”: ФМР можно считать ведущим фактором прогрессирования кардиомиопатии, а не просто маркером тяжести (15). Принимая во внимание серьезные противоречия результатов COAPT с результатами исследования MITRA-FR, авторы сравнительных анализов данных исследований (36, 39, 40) указывают на необходимость очень аккуратного отбора пациентов, которым имплантация МС могла бы принести пользу, а также на целесообразность использования тех же критериев, которые были заложены в дизайн более успешного исследования COAPT, – вмешательство следует рассматривать только при наличии тяжелой ФМР, определяемой как ПССР > 30 мм<sup>2</sup> и ОР > 45 мл. Наконец, важно исключить пациентов с декомпенсацией ХСН, определенной как класс IV по NYHA, правожелудочковой недостаточностью, тяжелой трикуспидальной регургитацией, а также пациентов с выраженной дилатаци-

ей ЛЖ или сильно сниженной ФВ ЛЖ. У этих пациентов имплантация вспомогательного устройства ЛЖ или трансплантация сердца должна быть рассмотрена кардиологической бригадой, если это необходимо, в то время как пациенты, у которых нельзя ожидать пользы от какого-либо вмешательства, должны оставаться на ОМТ. Точный подбор ОМТ перед вмешательством имеет важное значение. ОМТ также необходима после вмешательства. Это подчеркивает важность кардиологической бригады с активным участием специалистов по ХСН в принятии решений и ведении пациентов.

Следует отметить, что успех исследования COAPT привел к распространению одобрения FDA на применение МС при ФМР и к более либеральному использованию данного метода во всем мире (41).

### **Сравнение MitraClip с открытой хирургией**

В недавно опубликованном метаанализе 21 исследования с 6463 пациентами высокого риска (индекс EuroSCORE > 18 или оценка STS > 10) сравнивались результаты открытой хирургии на МК (n = 3265) и применение МС (n = 3198), демонстрируя аналогичные высокие показатели успешности процедуры (открытая хирургия – 98%, МС – 96%) (42). Однако хотя 30-дневная частота рецидива тяжелой МР была выше для МС по сравнению с открытой хирургией (3,2% против 0,6%; p = 0,002), комбинированный анализ безопасности через 30 дней показал гораздо лучший результат для МС (смертность: 3,3% (95% ДИ 2,6–4,2) по сравнению с 16,2% (95% ДИ 13,0–20,0); инсульт: 1,1% (95% ДИ 0,6–1,6) против 4,5% (95% ДИ 3,6–5,3); кровотечение: 4,2% (95% ДИ 3,0–7,0) против 59,0% (95% ДИ 50,0–67,0); длительная искусственная вентиляция легких: 1,7% (95% ДИ 1,1–2,2) против 36,3% (95% ДИ 33,1–40,0)). Эти результаты были продемонстрированы, несмотря на более высокий профиль хирургического риска в группе пациентов, получавших МК (например, средняя ФВ ЛЖ составила 38% в группе МС против 52% в группе открытой хирургии). У пациентов с МК смертность за год составила 13%. Долгосрочные данные по открытой хирургии на МК отсутствовали, поэтому результаты не были сопоставимы. Напротив, пациенты с тяжелой МР и ХСН, получавшие ОМТ без МС или хирургического вмешательства, показали годовую смертность

20%, пятилетнюю смертность 50% и высокую частоту повторных госпитализаций по поводу ХСН (29).

### **Эффективность применения MitraClip, прогноз и качество жизни**

Метаанализ применения МС показал непосредственный терапевтический успех у 91,4% пациентов, определяемый как снижение МР до уровня  $\leq 2+$ . Было обнаружено снижение МР  $\leq$  степени 2+ у 85,3% пациентов через 30 дней наблюдения и у 86,9% пациентов в среднем за 310 дней (диапазон от 80 дней до 4 лет) (43). Исследование 108 пациентов (преимущественно с ФМР) и дисфункцией ЛЖ (среднее значение ФВ ЛЖ  $28\% \pm 11\%$ ; 88% пациентов – с ФВ ЛЖ <40%) продемонстрировало еще лучшие результаты – 99% успешность процедуры (44). Вместе со снижением МР через 1 год после имплантации МС наблюдалось облегчение симптомов у 86% пациентов, а также улучшение функциональных способностей у 76,6% пациентов в классах I и II по NYHA (43). Более того, анализ продемонстрировал улучшение 6-минутной ходьбы и качества жизни. При этом увеличение дистанции при ходьбе за 6 мин ( $260,6 \pm 13,6$  м на исходном уровне по сравнению с  $359,8 \pm 24,9$  м при последующем наблюдении) было больше, чем в результате применения СРТ (45). Кроме того, отмечались признаки обратного ремоделирования ЛЖ с увеличением ФВ ЛЖ (с  $27 \pm 9,8\%$  до  $34,7 \pm 10,4\%$ ; p = 0,02) через 1 год наблюдения и уменьшением конечного диастолического и конечного систолического объема ЛЖ (44). Предположительно МС способен ограничивать дальнейшее расширение кольцевой плоскости МК, что приводит к обратному ремоделированию.

Застойная ХСН в сочетании с МР имеет крайне плохой прогноз (13). Хотя в нескольких исследованиях сообщалось об обратном ремоделировании ЛЖ и улучшении симптомов после открытой хирургии на МК у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ при ФМР, 30-дневная смертность колеблется в пределах 8–9% (46). В этом отношении МС является многообещающим малоинвазивным методом чрескожного лечения. В исследовании 108 пациентов, преимущественно с ФМР и тяжелой дисфункцией ЛЖ (среднее значение ФВ ЛЖ  $28\% \pm 11\%$ ; 88% пациентов – с ФВ ЛЖ <40%), продемонстрирована впечатляюще низкая

30-дневная смертность – всего 1,8% (44). Также накапливаются данные о том, что МС не только безопасен, но и эффективен у пациентов с ФМР. В этом отношении регистр ACCESS-EU показал аналогичное клиническое улучшение после имплантации МС у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  и  $> 30\%$  (44).

### **Применение MitraClip в качестве моста к трансплантации сердца**

Пациенты, ожидающие трансплантации сердца (ТС), часто нуждаются в комплексном лечении, чтобы замедлить прогрессирование основного заболевания. Для оценки роли МС в качестве моста к ТС проанализирован международный многоцентровый регистр с участием 119 пациентов с умеренной/тяжелой ФМР и тяжелой ХСН (медиана ФВ ЛЖ – 26%), фактических или потенциальных кандидатов на ТС, получавших MitraClip в качестве промежуточной стратегии (47). Успех процедуры был достигнут в 87,5% случаев, а 30-дневная выживаемость составила 100%. Через 1 год степень свободы от комбинированной первичной конечной точки (смерть, экстренная ТС или имплантация вспомогательного устройства ЛЖ, повторная госпитализация по поводу СН) составила 64%. На момент последнего доступного наблюдения (медиана – 532 дня) 15% пациентов прошли плановую ТС, 15,5% оставались или могли быть включены в список ожидания ТС, а 23,5% больше не имели показаний к ТС из-за клинического улучшения. Таким образом, процедура MitraClip как переходная стратегия к ТС у пациентов с тяжелой ХСН со значительной ФМР была безопасной, и 2/3 пациентов не имели побочных эффектов через 1 год. Эти результаты следует рассматривать как исследовательские и основанные на гипотезе, чтобы направить дальнейшие исследования транскатетерного вмешательства у пациентов из группы высокого риска с застойной ХСН (47).

### **Возможные осложнения применения MitraClip**

МК сопровождается низким риском процедурных осложнений. Согласно данным метаанализа, наиболее значимым осложнением, связанным с процедурой, является кровотечение, требующее переливания, – 9,7%. Другими серьезными осложнениями являются инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА) (1,3%), разрыв хорды (0,8%), тампонада перикарда (0,7%), ин-

фаркт миокарда (0,4%) (43) и транссептальные осложнения (1,2–3%) (48). Регистр ACCESS-EU сообщает о еще более низком уровне инсультов (0,7%) и кровотечений (3,8%) (34). В целом частота осложнений МС относительно низка, особенно по сравнению с таковой при транскатетерной замене аортального клапана, при которой риск инсульта/ТИА – от 4,0 до 6,7%, серьезные сосудистые осложнения – от 8,2 до 16,2% (49).

### **Безопасность применения MitraClip**

В метаанализе 2980 пациентов процедурная смертность при имплантации МС была чрезвычайно низкой и составляла всего 0,1%. Тем не менее 30-дневная смертность составила 4,2%, а смертность от всех причин в течение среднего периода наблюдения в 310 дней – 15,8% (43). В большинстве клинических испытаний 30-дневная смертность колебалась между 0,9% (50) и 4,7% (34). В то же время однолетняя смертность после имплантации МС является сравнительно высокой – от 12 до 18,2% во всех недавних исследованиях (34, 43, 50). Причина высокой смертности в течение первого года, скорее всего, связана со значительными сопутствующими заболеваниями у пациентов этих групп со средним значением EuroSCORE I  $23,4 \pm 1,5\%$  (43). С другой стороны, в регистре GRASP 55% смертей в течение первого года были отнесены к некардиальным причинам (50). Необходимы дальнейшие исследования с целью оптимизации критериев отбора кандидатов на имплантацию МС и улучшения показателя однолетней летальности.

### **Предикторы неблагоприятного исхода после имплантации MitraClip**

Хотя смертность от процедуры МС уже относительно низка, очень важно лучше определить предикторы неблагоприятного клинического исхода. Пока что этой теме посвящено лишь несколько исследований. В исследовании отобранных пациентов с ФМР с тяжелой дисфункцией ЛЖ однофакторный анализ продемонстрировал неблагоприятный исход для предоперационного индекса EuroSCORE I  $\geq 20\%$  (HR = 4,4; 95% ДИ 1,8–9,5;  $p = 0,01$ ), предоперационного анализа мозгового натрийуретического пептида  $> 1600$  пг/мл (HR = 21,2; 95% ДИ, 2,5–38;  $p = 0,01$ ), необходимости послеоперационного применения внутриаортального баллонного контрпульсатора (HR = 3,8; 95%

ДИ, 1,2–13,5;  $p = 0,02$ ) и периоперационное возникновение острого повреждения почек (HR = 4,1; 95% ДИ, 2–16;  $p = 0,01$ ) (44). Эти результаты согласуются с результатами одноцентрового исследования (65% ФМР, 35% ДМР), анализирующего предикторы среднесрочного клинического исхода и выживаемости (смертность от всех причин или госпитализация): NYHA IV на исходном уровне (HR = 2,4; 95% ДИ 1,4–4,3;  $p = 0,002$ ) и СКФ < 60 мл/мин / 1,73 м (HR = 2,05; 95% ДИ 1,1–4,0;  $p = 0,03$ ), оценка STS > 12% (HR = 2,20; 95% ДИ 1,3–3,8;  $p = 0,004$ ) и неуспех процедуры (HR = 2,66; 95% ДИ 1,4–5,0;  $p = 0,002$ ) (51). В исследовании с участием 300 пациентов с МС (68% – ФМР, 32% – ДМР) площадь регургитирующего отверстия  $\geq 70,8$  мм<sup>2</sup>, трансмитральный градиент давления  $\geq 4$  мм рт.ст. в сочетании с площадью отверстия МК  $\leq 3,0$  см<sup>2</sup> (по оценке ЭхоКГ) были определены как предикторы повышенного риска неуспеха процедуры (52).

#### **Экономическая эффективность применения MitraClip**

По данным Американской ассоциации сердца, частота заболеваемости ХСН за период с 2012 по 2030 г. увеличится на 46%, что ведет к существенным социально-экономическим потерям и увеличению затрат системы здравоохранения (8). Поскольку в США стоимость госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН очень высока, применение МС оказалось экономически целесообразным (36).

По оценкам, уже при вовлечении 10% пациентов с МР в чрескожную транскатетерную терапию с применением МС в России ожидаемый эффект позволит сохранять и увеличивать продолжительность жизни не менее 18 тыс. граждан ежегодно с наибольшей эффективностью в группе пациентов старческого возраста (3).

#### **Brief abstract**

Transcatheter mitral valve repair using the MitraClip system allows us to correct mitral regurgitation in the most severe group of elderly CHF patients with severe comorbidity in whom open-heart surgery is contraindicated in order to interrupt the vicious circle in CHF progression, stimulate reverse myocardial remodeling, relieve symptoms, improve the quality of life and prognosis of patients, and also to serve as a “bridge” to heart transplantation.

#### **Заключение**

Для пациентов с тяжелой МР и высоким хирургическим риском лечение с применением МС стало методом выбора в Европе (для ФМР и ДМР) и Северной Америке (для ДМР). Периоперационная смертность имеет низкие показатели, а долгосрочные результаты являются удовлетворительными. Результаты рандомизированных исследований демонстрируют положительный профиль безопасности, значимое снижение МР, уменьшение выраженности симптомов, сокращение числа госпитализаций по поводу ХСН, короткую продолжительность пребывания в больнице (1, 53).

Важно выбрать наиболее подходящих пациентов для этой терапии с помощью расширенного процесса принятия решений кардиологической бригадой. Текущие критерии включения и исключения последовательно доказали свою ключевую роль в краткосрочном и долгосрочном успехе процедуры.

В будущем важно не только определить и расширить группу пациентов, которые могут получить пользу от имплантации МС, но и лучше понять тех пациентов, состояние которых не улучшается после данного вмешательства.

ФМР нельзя рассматривать просто как маркер тяжести ХСН, так как она играет активную роль в прогрессировании кардиомиопатии. Следовательно, применение МС при своевременном использовании у правильно отобранных пациентов может прервать порочный круг, который в конечном итоге приводит к терминальной стадии и фатальным осложнениям у больных ХСН. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оптимизировать выбор респондентов для коррекции ФМР, а также прояснить роль МС в улучшении прогноза пациентов с ХСН.

#### **Abbreviations**

CHF – chronic heart failure  
 LV – left ventricle  
 MV – mitral valve  
 MI – mitral insufficiency  
 MR – mitral regurgitation  
 GDMT – guideline-directed medical therapy  
 TMVR – transcatheter mitral valve repair  
 EF – ejection fraction  
 FMR – functional mitral regurgitation  
 MC – MitraClip



## Introduction

Mitral regurgitation (MR) is the most common valvular heart disease (more than 4 million patients with symptomatic (moderate or severe) MR have been reported in the United States). As estimated (3), MR is diagnosed in about 2% of population in developed countries: from less than 2% in subjects under 65 years to 8.5% in the 65–75 age group and 13.2% in subjects aged 75 and older. The estimated incidence in the population constitutes 0.1%. In Europe and USA more than 250,000 new cases are diagnosed annually. In the Russian Federation, the estimated number of patients with primary and secondary severe MR who are not candidates for surgical treatment is 520,000–570,000 subjects. Based on statistical data, functional MR (FMR) is observed in more than 50% of patients with CHF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (3). In the overall population the prevalence of class II-IV CHF according to the New York Heart Association (NYHA) classification is 4.5% (4). According to the American Heart Association the incidence of CHF will increase by 46% between 2012 and 2030 leading to significant socio-economical losses and increased costs for the healthcare system.

Significant MR is observed 4 times more commonly than significant aortic valve stenosis. However, less than 1.5% of patients with MR receive surgical or transcatheter treatment (Abbott data on file as of 2019). This disease is particularly relevant in the elderly and senile age. MR progresses in age-dependent manner and leads to irreversible structural and functional damages of the heart (1). Currently, the most common surgical treatment option for severe MR is mitral valve (MV) repair surgery or, if the latter is not suitable, MV replacement.

1. In all young patients and patients at low surgical risk, the results of MV repair surgery are satisfactory, and the mortality rate is relatively low – 1.4% (1.6% for MV replacement). However, in patients over 80 years old and patients at a high surgical risk, the 30-day mortality rate is significantly higher: 11.0% for MV repair surgery and 18.9% for MV replacement (5). Based on the statistical data, approximately half of MR patients are not candidates for MV open-heart surgery due to a high surgical risk (6). MV repair surgery or MV replacement is characterized by significant perioperative mortality, reduced survival, and worse postoperative preservation of LV function which is especially characteristic of elderly patients (3).

For this group of patients in particular, there is a significant need for less invasive interventional therapy. In order to minimize the surgical risks as well as to treat the most severe inoperable patients with severe co-morbidities, there is a search for minimally invasive treatment options for MI. To date, many devices reproducing the functions of the surgical instruments have been developed: “edge-to-edge” mitral valve reconstruction, direct and indirect annuloplasty, and prosthetic valves. Transcatheter mitral valve repair (TMVR) is a modern and promising minimally invasive method of MV repair via alignment of its cusps using minimally invasive percutaneous implantation for patients with significant MR. The MitraClip system (Abbott, USA) is the best known and the only device approved in Russia for TMVR which is widely used in many countries. This device is recommended by the European Society of Cardiology and American Heart Association guidelines (7, 8). The MC system is used for more than 15 years and in more than 100,000 patients (Abbott data on file as of 2019).

Many studies that analyze the treatment of MR via the MC system in patients with degenerative as well as functional MR have been recently published. The results for both types of MR demonstrate insignificant intraprocedural mortality, low incidence of periprocedural complications and favorable outcomes in terms of MR reduction as well as improved functional capabilities and quality of life (9).

The observational studies have shown that MC treatment is safe and is related to symptomatic relief, improved exercise tolerance, and reverse LV remodeling (10, 11). Its efficacy has also been investigated in randomized controlled clinical trials which, unfortunately, have provided conflicting results. The success rate of the MC implantation in real clinical practice is 97% while 89.3% of patients are discharged directly home (10). This review article is aimed at summarizing the results of recent studies on the safety and efficacy of the MitraClip in the complex treatment of CHF in elderly patients.

### Search strategy

To write this review, the literature sources were searched in the PubMed as well as in the Internet for the period from January 01, 2005 to October 01, 2020 using the following terms: “chronic heart failure”, “mitral valve insufficiency”, “transcatheter mitral valve repair”, “mitral regurgitation”; “advanced heart failure”; “transcatheter mitral valve intervention”, “MitraClip”.

Both full articles and abstracts were analyzed. The additional documents were taken from personal libraries and references of the found articles.

### **Etiology and pathogenesis of mitral regurgitation**

Etiologically, there are primary (degenerative) and secondary (functional) MR. Degenerative MR (DMR) is a disease caused by anatomical changes in the cusps and chords of the mitral valve; it is the most common type of MR. The degenerative MV is often associated with leaflet prolapse due to elongation or rupture of the chordal apparatus which leads to various degrees of MV regurgitation caused by leaflet malcoaptation during ventricular systole. Abnormal systolic blood flow to the left atrium results in atrial dilatation/fibrillation, impaired ventricular function and its dilatation and secondary pulmonary hypertension. Acute MI can cause acute pulmonary edema and cardiogenic shock or sudden cardiac death.

Functional MR (FMR) is a disease caused by LV dissynchrony and remodeling usually associated with complications of the coronary heart disease or cardiomyopathy. However, the structure of MV remains normal. The prevalence of moderate to severe FMR ranges from 6% to 29% in patients with CHF (12, 13) and increases from 40% to 75% in hospitalized patients with CHF. This variability is mostly consistent with the dynamic nature of FMR and probably with the controversial definition of its severity. The pathogenesis of FMR is based on LV dysfunction and remodeling which lead to apical and posterior displacement of the papillary muscles resulting in fixation of the leaflets and reduction of closing forces. When the left chambers are enlarged, the mitral annulus expands and loses its saddle shape which increases fixation of the MV cusps and makes its alignment impossible. Isolated enlargement of the left atrium usually associated with atrial fibrillation may be an additional, though uncommon, cause of FMR due to annular dilatation (14). FMR can be classified as of ischemic or non-ischemic nature; the former is the most common and occurs after myocardial infarction (FMR develops in 25–50% of patients who had myocardial infarction). Non-ischemic FMR can be caused by idiopathic dilated cardiomyopathy, prolonged hypertension, and myocarditis (1). FMR leads to increase in preload, LV wall tension and LV load which in the vicious circle negatively affects the progressive CHF. LV vol-

ume overload associated with FMR contributes to further LV remodeling with worsening of MR (15). Many studies have demonstrated that FMR very negatively affects the clinical outcomes of patients with CHF (16, 17). In a recent meta-analysis involving 53 studies and more than 45,000 patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, FMR was associated with almost double risk of overall and cardiovascular mortality and hospitalization due to CHF (15).

### **Diagnostics of mitral regurgitation**

Echocardiography (EchoCG) is the gold standard for MR diagnostics. An integrative approach using various criteria (qualitative, semi-quantitative, and quantitative) is recommended (7, 8). Exercise echocardiography can play a pivotal role in assessing and quantifying the dynamic component of FMR. It is important that the severity of FMR should always be evaluated after optimization of the medical therapy in accordance to the guidelines.

In most cases, transthoracic EchoCG is sufficient for diagnosis but if the image quality of transthoracic EchoCG is low, it is recommended to perform transesophageal EchoCG (18). 3D-EchoCG provides additional data for selection of the optimal valve repair strategy.

### **Treatment options for mitral regurgitation**

Treatment of DMR. According to the guidelines, the MV repair surgery is the preferred treatment option for chronic DMR. Other conventional treatment options include valve replacement surgery. Indications for MV repair or replacement surgery in asymptomatic patients with DMR include LVEF  $\leq 60\%$  or LV ESV  $\geq 45$  mm, atrial fibrillation, and pulmonary systolic pressure  $\geq 50$  mmHg as they are the indicators of worse outcome regardless of the symptoms. The observational strategy is considered safe for asymptomatic patients with severe DMR who do not have any of the abovementioned indications for the surgery (19).

Transcatheter MV repair using the MitraClip device is indicated for high risk patients with symptomatic DMR or for inoperable patients (7).

Transcatheter mitral valve implantation is a new approach in the minimally invasive treatment of MI (Tendyne™, Abbott, США). This is a first-in-class method of minimally invasive valve replacement for patients with severely symptomatic MR (Grade  $>3$ ). In most patients

(99%), complete elimination of MR is achieved after 30 days and the results maintain in most cases for 1 and 2 years. The technical success rate is 96%. The symptoms and quality of life are significantly improved (20).

**Treatment of FMR.** In accordance with applicable guidelines, treatment options for FMR include GDMT and cardiac resynchronization therapy (CRT) (7, 8). If these options are ineffective in patients with persistent severe symptomatic FMR, surgical or transcatheter treatment options should be considered (15).

**1. GDMT** for FMR includes diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers/angiotensin-neprilysin receptor inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with reduced LVEF and NYHA Class  $\geq$  II (21). GDMT can reduce the degree of FMR via stimulation of LV reverse remodeling (22). It is important to note that in these studies FMR was improved in less than half of the subjects receiving GDMT.

**2. The applicable guidelines recommend CRT** for patients with LVEF  $\leq$  35%, wide QRS complex and symptoms of heart failure (NYHA Class II–IV) while on GDMT. The recommendation class and level of evidence differ depending on the QRS morphology and duration (21). Several studies have reported that CRT reduced FMR in patients with LV dysfunction, prolonged QRS, and NYHA Classes I/II and III/IV at mid-term follow-up (3 and 6 months) (23). CRT can rapidly (24) and sustainably (25) improve LV geometry, FMR severity, and outcomes. FMR improves in 43–63% of CRT patients and degree of FMR reduction can be assessed within 3–6 months after implantation (26).

**3. MV repair surgery or replacement.** The role of MV surgery in treatment of isolated severe FMR is controversial. Currently, surgical treatment of isolated FMR is rare, as patients with FMR often are at high surgical risk due to LV dysfunction, elderly age, and co-morbidities (27). European guidelines suggest surgery for FMR only in patients with severe HF symptoms while on GDMT, with LVEF  $>$  30% and no severe co-morbidities (7). The choice of treatment option – MV repair or replacement – also remains controversial. In a recent randomized controlled trial, MV replacement resulted in a lower number of MR relapses as compared to restrictive annuloplasty in patients with isolated severe ischemic FMR with similar LV remodeling parameters and equivalent 2-year mortality rate (28). At that, the best reverse remodeling was

observed in patients without MR relapses in whom MV was repaired (28). Thus, successful MV repair (probably not only annuloplasty, but also other methods) may have similar or better results than MV replacement. In this case, in order to achieve optimal and sustained results, careful selection of patients and further improvement of MV repair methods are necessary (15).

Although the intraoperative risk is increased, patients with severe FMR who require coronary artery bypass grafting (CABG) appear to benefit from MV repair or replacement (15). As noted in the ESC and ACC/AHA guidelines even with low level of evidence (C), MV repair is suggested instead of MV replacement in patients without basal aneurysm/dyskinesia, significant cusp fixation, or severe LV dilatation (7, 8). A widely discussed scenario concerns the patients with moderate FMR who have to undergo CABG and for whom the indications for MV repair surgery remain controversial.

**4. Transcatheter mitral valve repair options.** Patients with severe FMR have unfavorable outcomes despite the ongoing GDMT and CRT and are often not suitable for surgery which is not supported by sufficient evidence for patients with multiple co-morbidities (29). The surgery-related difficulties in elderly patients with FMR are associated with severe co-morbidity, high risk of severe MR relapses, and questionable long-term efficacy. The European guidelines suggest to perform TMVR using the MitraClip device only in symptomatic patients with severe FMR while on GDMT and CRT, who are at high or prohibitive surgical risk (7), while the American guidelines do not report indications for transcatheter treatment of FMR (8). The American guidelines highlight the lack of reliable evidence supporting the superiority of MitraClip for FMR (30), which is currently approved in some European countries, but not in the USA.

#### MitraClip design and the surgery technique

1. The MC device is a transvenous transeptal system for clipping (closing) the mitral valve leaflets for the treatment of severe FMR and DMR in patients at high surgical risk. The clip delivery system inserted into the body via a controlled guiding catheter includes MC device attached to a highly maneuverable delivery catheter with all control elements located at the proximal end (Fig. 1) (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).



Fig. 1. MitraClip device.

The MC device captures and holds the mitral cusps which results in a fixed coaptation (closing) of the MV cusps during the cardiac cycle (Fig. 2).

MC device can be implanted in a standard X-ray room. The required equipment includes echocardiography device with transesophageal sensor and 3D-function as well as equipment for general anesthesia.

The heart team should include a cardiac surgeon experienced in MV surgeries and a cardiologist experienced in treating MV diseases; moreover, appropriate specialists may also be included to assess valvular anatomy and the heart failure treatment adequacy.

Steps of intervention. 1. Puncture of the interatrial septum and insertion of a guiding catheter. 2. Introduction of the clip delivery system and its positioning in the left atrium. 3. Advancement into the left ventricle and grasping the leaflets. 4. Assessment of the leaflets grasping and measurement of hemodynamic parameters. 5. Disconnection of the clip and removal of the system.

Echocardiography as the leading method is important for all procedural steps, especially when the clip is positioned, while X-ray is only necessary for additional visualization when the interatrial septum is punctured, guiding catheter and clip delivery system are positioned, and when the implanted clip is detached (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).

### Advantages of MitraClip compared to the open-heart surgery

- The intervention is performed off-pump (on a beating heart).
- The efficacy of the intervention may be evaluated intraoperatively and the clip may be re-positioned.
- The access is performed through the puncture in the femoral vein.

### Indications for MitraClip

MitraClip is implanted percutaneously to reduce significant symptomatic MR ( $\geq 3+$ ) in patients with DMR who have an increased risk related to MV surgery and for whom existing comorbidities do not preclude the expected benefit from MR reduction. MC implantation is indicated for symptomatic moderate-to-severe DMR or severe FMR in patients with LVEF ranging from  $\geq 20\%$  to  $\leq 50\%$  and LV end-systolic dimension  $\leq 70$  mm, with persistent symptoms and severity of MR despite the maximally tolerated GDMT assessed by a multidisciplinary heart team experienced in diagnostics and treatment of heart failure and mitral valve disease (MitraClip NTR XTR Clip Delivery System Instructions for Use).

It should be noted that the European and American guidelines differ in indications for TMVR in FMR. The European guidelines recommend to implant MC for severe symptomatic FMR and DMR in all patients at high surgical risk (Class IIb, level of evidence C). The conditions required for this intervention to be performed are life expectancy  $>1$  year and decision of a council of physicians (a cardiologist and a cardiac surgeon) that the patients are not suitable for surgery (31). On the contrary, based on the results of EVEREST I and II, the only randomized and controlled trial comparing MV surgery with implantation of MV device, the American guidelines for treatment of valvular heart diseases (8) recommend interventional therapy using mitral devices only for severe DMR (28).

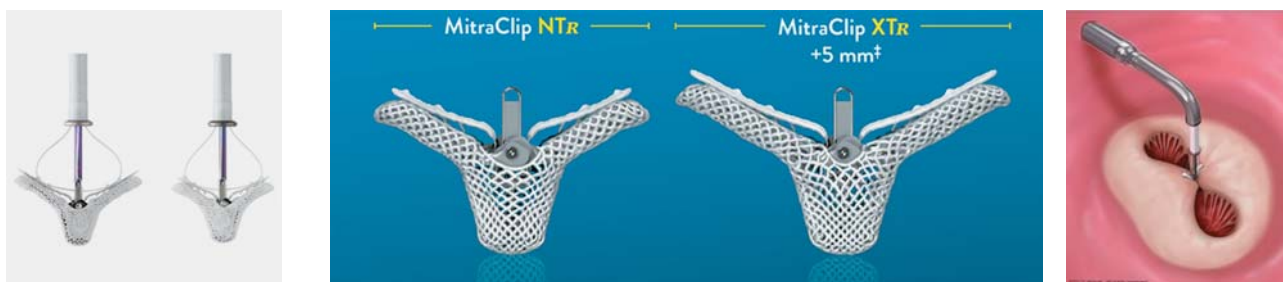


Fig. 2. The MitraClip clip design and the stage of clipping.



## Contraindications for MitraClip

### Absolute contraindications

- Contraindications to anticoagulant or antiplatelet therapy
- Active MV endocarditis
- Rheumatic MV disease
- Intracardiac thrombus, thrombus in the inferior vena cava or femoral vein

### Relative contraindications

The prohibitive risk is determined by the clinical judgement of a heart team involving a cardiac surgeon experienced in MV surgery and a cardiologist experienced in the treatment of MV diseases, if one or more of the following risk factors exist:

- 30-day STS predicted operative mortality risk score of:
  - ≥8% for patients deemed likely to undergo mitral valve replacement;
  - ≥6% for patients deemed likely to undergo mitral valve repair.
- Porcelain aorta or extensively calcified ascending aorta
- Frailty (assessed by in-person cardiac surgeon consultation)
- Severe liver disease or cirrhosis (MELD Score >12)
- Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure > 2/3 of systemic pressure)
  - LVEF <20% or LV end-systolic dimension > 60 mm
  - Other conditions: (right ventricular dysfunction with severe tricuspid regurgitation, chemotherapy for malignancies, severe bleeding diathesis, immobility, AIDS, severe dementia, etc.) (1).

### The evidence base for MitraClip

MC was firstly implanted in 2003 in the Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I (EVEREST I) (32). Then, the EVEREST II study (2005–2008) was conducted involving 279 patients randomized for MC or MV surgery. The MC was safer but less effective compared to open-heart surgery for MR reduction (33). Among all patients who received MC for grade 3/4 MR, grade 1/2 MR was observed in 82% and 81% of patients at Follow-up Year 1 and Follow-up Year 5, respectively. At Follow-up Year 5, the LV end-diastolic volume was lower than the baseline value by 29.6 mL (158.1 mL and 128.5 mL, respectively;  $p < 0.0001$ ). Moreover, NYHA functional class was improved to FC I/II from 60% at baseline to 99% and 91% at Follow-up Year 1 and Follow-up Year 5, respectively (33).

Later, a number of observational studies of MC implantation were conducted (10, 11) in which some regularities were revealed: 1) it is a safe intervention with a low complication rate (intra-procedural mortality and stroke rate <1%); 2) MC implantation is effective for MR reduction with a high procedural success rate (>90%); and 3) it improves symptoms and quality of life. According to ACCESS-EU data (2009–2012), functional improvement by 59.5 m based on 6-minute walk test results was achieved in the MC implantation arm (from 275 m at baseline to 334 m at 1-year follow-up,  $p < 0.0001$ ) (34). However, the data from observational studies cannot be considered definitive, since they are not randomized and are not designed for steady endpoints.

### MITRA-FR and COAPT

The results obtained from two large randomized controlled trials (MITRA-FR and COAPT) were recently published. These studies investigated the role of MC in patients with ischemic or non-ischemic FMR in whom CHF symptoms (NYHA class II–IV) persisted at the background of GDMT (35, 36).

In the MITRA-FR study (35), 304 patients with severe FMR (defined as regurgitant volume (RV) > 30 mL or regurgitant jet cross-sectional area (RJCSA) > 20 mm<sup>2</sup>), NYHA class II–IV, and LVEF 15–40% were randomized to the MitraClip plus GDMT group ( $n = 152$ ) or only GDMT group ( $n = 152$ ). At Follow-up Year 1, the rate of death and hospitalization due to CHF decompensation between the groups did not significantly differ and constituted 54.6% in the MitraClip group and 51.3% in the guideline-directed medical therapy group (OR 1.16;  $p = 0.53$ ). The authors of the study concluded that in the case of FMR, the patients' outcome is determined by the underlying myocardial disease and the degree of valvular insufficiency is a predictor of the disease severity. Therefore, it is advisable to implant the MitraClip system only in patients with degenerative mitral valvular disease. The results of the 2-year follow-up demonstrated no significant differences: in patients with severe FMR, percutaneous repair plus medical therapy compared to GDMT did not significantly reduce the risk of death or hospitalization due to heart failure (37). Consequently, the MITRA-FR study failed to identify a subpopulation of patients based on the degree of regurgitation, LV remodeling, or its combination that could benefit from transcatheter repair using MitraClip (38).

In the COAPT study (2013–2017) (36) 614 patients with moderate-to-severe (3+) or severe (4+) FMR (RJCSA >30 mm<sup>2</sup> and RV >45 mL), NYHA class II–IV, and LVEF 20–50% were randomized to the MitraClip plus GDMT group (n = 302) or to GDMT only group (n = 312). The primary efficacy endpoint (hospitalization due to CHF at Month 24) was significantly lower in the MitraClip group compared to the GDMT group (35.8% vs. 67.9% per patient-year; hazard ratio (HR) 0.53, p < 0.001) with a very favorable number needed to treat (NNT) of 3.1. It is important to note that significant differences between the groups were also observed for the composite endpoint (death and hospitalization due to CHF at Year 1) (45.7% in the device group vs. 67.9% in the control group; HR 0.57, 95% CI 0.45–0.72; p < 0.001); isolated all-cause mortality at Month 24 (29.1% in the device group vs. 46.1% in the control group; HR 0.62, 95% CI 0.46–0.82); need for implantation of the left ventricular assist device at Year 1 (3% in the MC group vs. 7.1% in the control group; HR 0.34, 95% CI 0.13–0.87; p = 0.02). In addition, more significant LV reverse remodeling, improved symptoms, exercise tolerance and quality of life were observed in the MC group compared to the control group.

The above data suggest that the results of MITRA-FR and COAPT should be interpreted as complementary rather than contradictory. The randomized MITRA-FR and COAPT studies are proof-of-concept trials: FMR can be considered as the leading factor for progression of cardiomyopathy rather than just a marker of severity (15). Considering the serious contradictions between the results of COAPT and MITRA-FR studies, the authors of comparative analyses of these studies (36, 39, 40) report the need for very careful selection of patients who could benefit from MC implantation as well as feasibility to use the same criteria which were a part of the design of a more successful study COAPT: intervention should be considered only if there is a severe FMR defined as RJCSA >30 mm<sup>2</sup> and RV >45 mL. Finally, it is important to exclude patients with decompensated CHF defined as NYHA class IV, right ventricular failure, severe tricuspid regurgitation as well as patients with severe LV dilatation or significantly reduced LVEF. In these patients implantation of left ventricular assist device or heart transplantation should be considered by the heart team, if necessary, while patients who are not expected to benefit from any intervention should remain on GDMT. It is important to

select GDMT carefully prior to intervention. GDMT is also needed after the intervention. This highlights the importance of the heart team with active involvement of CHF specialists in decision-making and patient management.

It should be noted that the success of the COAPT study led to extending of the FDA approval for use of MC in FMR and more liberal use of this treatment option worldwide (41).

### **MitraClip compared to the open-heart surgery**

Recently published meta-analysis involving 21 studies with 6463 high-risk patients (EuroSCORE >18 or STS score >10) compared the results of MV open-heart surgery (n = 3265) and MC use (n = 3198) and demonstrated similar high success rates of the procedure (open-heart surgery – 98%, MC – 96%) (42). However, although the 30-day relapse rate of severe MR was higher in the MC group compared to open-heart surgery group (3.2% vs. 0.6%; p = 0.002), 30-day combined safety analysis showed much better results for MC group (mortality: 3.3% (95% CI; 2.6–4.2) versus 16.2% (95% CI; 13.0–20.0); stroke: 1.1% (95% CI; 0.6–1.6) versus 4.5% (95% CI; 3.6–5.3); bleeding: 4.2% (95% CI; 3.0–7.0) versus 59.0% (95% CI; 50.0–67.0); prolonged mechanical ventilation: 1.7% (95% CI; 1.1–2.2) versus 36.3% (95% CI; 33.1–40.0). These results were obtained despite a higher surgical risk in the MC group (e.g., mean LVEF was 38% in the MC group versus 52% in the open-heart surgery group). At Year 1, the mortality rate in patients with MC was 13%. The long-term data on MV open-heart surgery were unavailable, so the results were not comparable. In contrast, the patients with severe MR and CHF receiving GDMT without MC or surgery had a 1-year mortality rate of 20%, a 5-year mortality rate of 50%, and a high rate of repeated hospitalizations due to CHF (29).

### **Efficacy of MitraClip, prognosis and quality of life**

The meta-analysis of MC demonstrated direct therapeutic success in 91.4% of patients, defined as decrease in MR to the level of ≤2+. The decrease in MR up to ≤2+ was observed in 85.3% of patients at Day 30 of the follow-up and in 86.9% of patients on average in 310 days (ranging from 80 days to 4 years) (43). The study involving 108 patients (predominantly with FMR) and LV dysfunction (mean LVEF 28 ± 11%; 88% of patients with LVEF <40%)

showed even better results; the successful procedural rate was 99% (44). In addition to decreased MR, the symptoms were relieved in 86% of patients and functional abilities were improved in 76.6% of patients in NYHA classes I and II at Year 1 after MC implantation (43). Moreover, the analysis showed an improvement in the 6-minute walk test results and quality of life. The increase in distance in 6-minute walking test ( $260.6 \pm 13.6$  m at baseline versus  $359.8 \pm 24.9$  m at the follow-up) was more pronounced as compared to CRT group (45). Moreover, at Year 1 there were signs of LV reverse remodeling with increasing of LVEF (from  $27 \pm 9.8\%$  to  $34.7 \pm 10.4\%$ ;  $p = 0.02$ ) and decreasing of LV end-diastolic and end-systolic volumes (44). Presumably, MC is able to limit further expansion of the mitral annulus which leads to reverse remodeling.

Congestive CHF in combination with MR has an extremely poor prognosis (13). Although several studies have reported LV reverse remodeling and improved symptoms after MV open-heart surgery in patients with severe LV dysfunction in FMR, 30-day mortality rate ranges from 8 to 9% (46). Therefore, MC is a promising minimally invasive percutaneous treatment option. The study involving 108 patients predominantly with FMR and LV severe dysfunction (mean LVEF  $28 \pm 11\%$ ; 88% of patients with LVEF  $<40\%$ ) demonstrated an impressively low 30-day mortality rate – only 1.8% (44). The data are also accumulating confirming that MC is not only safe but also effective in patients with FMR. Thus, the ACCESS-EU registry showed similar clinical improvement after MC implantation in patients with LVEF  $\leq 30\%$  and  $> 30\%$  (44).

#### **MitraClip used as a bridge to heart transplantation**

Patients waiting for heart transplantation (HT) often need complex therapy to delay the progression of the underlying disease. To assess the role of MC as a bridge to HT, an international multicenter registry involving 119 patients with moderate/severe FMR and severe CHF (median LVEF – 26%) who are actual or potential candidates for HT and who had received MitraClip as an intermediate strategy, was analyzed (47). The procedural success rate was 87.5% and 30-day survival rate was 100%. At Year 1, combined primary endpoint-free rate (death, emergency HT or implantation of the left ventricular assist device, repeated hospitalization for HF) was 64%. At the last

available follow-up (median: 532 days) 15% of patients underwent a planned HT, 15.5% of patients remained or could be included in the HT waiting list, and 23.5% of patients no longer had indications for HT due to clinical improvement. Thus, the MitraClip as the bridge strategy to HT in patients with severe CHF with significant FMR was safe, and two-thirds of patients had no side effects at Year 1. These results should be considered as exploratory and hypothesis-driven to design further studies of percutaneous intervention in high-risk patients with congestive CHF (47).

#### **Possible complications related to MitraClip**

MC is associated with a low risk of procedural complications. The meta-analysis revealed that the most significant procedural complication is bleeding requiring blood transfusion (9.7%). Other serious complications are stroke/transient ischemic attack (TIA) (1.3%), chordal rupture (0.8%), cardiac tamponade (0.7%), myocardial infarction (0.4%) (43) and transseptal complications (1.2–3%) (48). ACCESS-EU registry reports on even lower rate of strokes (0.7%) and bleeding (3.8%) (34). Overall, the rate of MC-related complications is relatively low, especially compared to transcatheter aortic valve replacement, where the risk of stroke/TIA ranges from 4.0 to 6.7%, and the risk of serious vascular complications varies from 8.2 to 16.2% (49).

#### **Safety of MitraClip**

In a meta-analysis involving 2980 patients, the procedural mortality rate for MC implantation was extremely low and only amounted to 0.1%. However, 30-day mortality rate was 4.2% and all-cause mortality rate over the follow-up with mean duration of 310 days constituted 15.8% (43). In most clinical trials, 30-day mortality rate ranged from 0.9% (50) to 4.7% (34). At the same time, in all recent studies 1-year mortality rate after MC implantation is relatively high: from 12 to 18.2% (34, 43, 50). The cause of high mortality rate during the first year is most likely associated with significant co-morbidities in these populations with average EuroSCORE I index of  $23.4 \pm 1.5\%$  (43). On the other hand, in the GRASP registry 55% of deaths observed during the first year were attributed to non-cardiac causes (50). Further investigations are needed to optimize the selection criteria for MC implantation and improve 1-year mortality rate.



### Predictors of unfavorable outcome after MitraClip implantation

Although MC-related mortality is already relatively low, it is very important to better identify predictors of unfavorable clinical outcome. So far, only a few studies have been focused on this topic. The univariate analysis in a study involving selected FMR patients with severe LV dysfunction demonstrated an unfavorable outcome for preoperative EuroSCORE I index  $\geq 20\%$  (HR = 4.4; 95% CI, 1.8–9.5;  $p = 0.01$ ), preoperative brain natriuretic peptide level  $> 1600$  pg/mL (HR = 21.2; 95% CI, 2.5–38;  $p = 0.01$ ), postoperative use of an intra-aortic balloon pump (HR = 3.8; 95% CI, 1.2–13.5;  $p = 0.02$ ) and perioperative acute kidney injury (HR = 4.1; 95% CI, 2–16;  $p = 0.01$ ) (44). These results are consistent with the results obtained from a single-center study (65% FMR, 35% DMR) analyzing predictors of mid-term clinical outcome and survival (all-cause mortality or hospitalization): NYHA IV at baseline (HR = 2.4; 95% CI 1.4–4.3;  $p = 0.002$ ) and GFR  $< 60$  mL/min/1.73 m (HR = 2.05; 95% CI 1.1–4.0;  $p = 0.03$ ), STS score  $> 12\%$  (HR = 2.20; 95% CI 1.3–3.8;  $p = 0.004$ ), and procedure failure (HR = 2.66; 95% CI 1.4–5.0;  $p = 0.002$ ) (51). In a study involving 300 patients with MC (68% – FMR, 32% – DMR), the regurgitant orifice area  $\geq 70.8$  mm<sup>2</sup>, transmitral pressure gradient  $\geq 4$  mm Hg in combination with mitral valve orifice area  $\leq 3.0$  cm<sup>2</sup> (according to echocardiography) were identified as predictors of an increased risk of procedural failure (52).

### Cost-effectiveness of MitraClip

According to the American Heart Association the incidence of CHF will increase by 46% between 2012 and 2030 leading to significant socio-economical losses and increased costs for the healthcare system (8). Since the cost of hospital treatment for decompensated CHF is

very high in the USA, MC use is economically feasible (36).

It is estimated that if only 10% of Russian patients with MR would be involved in percutaneous transcatheter therapy using MC, the expected effect will save and increase the life expectancy of at least 18.000 subjects annually with the greatest effectiveness in the elderly patients (3).

### Conclusions

For patients with severe MR and high surgical risk, the MC has become the treatment of choice in Europe (for FMR and DMR) and North America (for DMR). Perioperative mortality is low, and the long-term outcomes are satisfactory. The results of randomized trials demonstrate favorable safety profile, significant decrease in MR, decreased severity of symptoms, reduction in the number of hospitalizations for CHF, and short in-hospital stay (1, 53).

It is important to select the most appropriate patients for this therapy through the extended decision-making process by the heart team. The current inclusion and exclusion criteria have consistently proven its key role in the short- and long-term successful outcomes.

In the future, it is important not only to identify and expand the group of patients who may benefit from MC implantation, but also to better understand those patients whose condition does not improve after this intervention.

FMR cannot be considered just as a marker of CHF severity, as it plays an active role in the progression of cardiomyopathy. Consequently, MC timely used in appropriately selected patients can break the vicious circle that ultimately leads to end-stage CHF and fatal complications in patients with CHF. Further investigations are needed to optimize the selection of responders for FMR correction, as well as to clarify the role of MC in improving the outcome in patients with CHF.

### Список литературы [References]

1. Grigioni F., Tribouilloy C., Avierinos J.F. et al. MIDA Investigators. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2008, 1 (2), 133–141.  
<http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.12.005>
2. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006, 368 (9540), 1005–1011.  
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
3. Бойцов С.А., Палеев Ф.Н. Ремоделирование митрального клапана по типу “край-в-край” с применением минимально инвазивного метода чрескожной транска-

тетерной имплантации клипсы на створки митрального клапана пациентам высокого хирургического риска с выраженной митральной регургитацией 3–4 степени. М.: ФГБУ НМИЦ МЗ РФ, 2020. 42 с.

[Boytsov S.A., Paleev F.N. “Edge-to-edge” mitral valve remodeling using minimally invasive method of percutaneous transcatheter clips implantation for mitral leaflets in high risk patients with severe grade 3–4 mitral regurgitation. М.: FGBU NMIC MZ RF, 2020. 42 p. (In Russian)]

4. Сухарев А.Е., Кравчук В.Н., Волков А.М. и соавт. Влияние искусственного кровообращения на результаты коронарного шунтирования у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Военно-Медицинский журнал*. 2018, 339 (12), 16–24.



- [Sukharev A.E., Kravchuk, V.N., Volkov A.M. et al. Influence of cardiopulmonary bypass on the coronary bypass surgery outcomes in patients with ischemic chronic heart failure. *Military Medical Journal*. 2018, 339 (12), 16–24. (In Russian)]
5. Chikwe J., Goldstone A.B., Passage J. et al. A propensity score-adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur. Heart J*. 2011, 32, 618–626. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq331>
  6. Mirabel M., Lung B., Baron G. et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur. Heart J*. 2007, 28 (11), 1358–1365. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>
  7. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J*. 2017, 38 (36), 2739–2791. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
  8. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017, 135 (25), e1159–e1195. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
  9. Deuschl F., Schofer N., Lubos E. et al. MitraClip-data analysis of contemporary literature. *J. Thorac. Dis*. 2015, 7 (9), 1509–1517. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.38>
  10. Puls M., Lubos E., Boekstegers P. et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur. Heart J*. 2016, 37 (8), 703–712. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv627>
  11. Capodanno D., Adamo M., Barbanti M. et al. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *Am. Heart J*. 2015, 170 (1), 187–195. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.010>
  12. Varadarajan P., Sharma S., Heywood J.T., Pai R.G. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2006, 19 (12), 1458–1461. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2006.06.009>
  13. Rossi A., Dini F.L., Faggiano P. et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011, 97 (20), 1675–1680. <http://doi.org/10.1136/hrt.2011.225789>
  14. Delgado V., Bax J.J. Atrial Functional Mitral Regurgitation: From Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017, 10 (3), e006239. <http://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006239>
  15. Senni M., Adamo M., Metra M. et al. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur. J. Heart Fail*. 2019, 21 (7), 852–861. <http://doi.org/10.1002/ehj.1491>
  16. Kajimoto K., Sato N., Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2016, 18 (8), 1051–1059. <http://doi.org/10.1002/ehj.562>
  17. Goliash G., Bartko P.E., Pavo N. et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2018, 39 (1), 39–46. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402>
  18. Monin J.L., Dehant P., Roiron C. et al. Functional assessment of mitral regurgitation by trans-thoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005, 46, 302–309. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.064>
  19. Rosenhek R., Rader F., Klaar U. et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006, 113, 2238–2244. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175>
  20. Muller D. et al. Two-Year Outcomes of Tendyne Transcatheter Mitral Valve Implantation to Treat Symptomatic, Severe Mitral Regurgitation. Presented at PCR E-Course, June, 2020.
  21. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 2016, 18 (8), 891–975. <http://doi.org/10.1002/ehj.592>
  22. Kang D.H., Park S.J., Shin S.H. et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019, 139 (11), 1354–1365. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077>
  23. St John Sutton M., Ghio S., Plappert T. et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*. 2009, 120 (19), 1858–1865. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818724>
  24. Ypenburg C., Lancellotti P., Tops L.F. et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007, 50 (21), 2071–2077. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.019>
  25. Cipriani M., Lunati M., Landolina M. et al. Prognostic implications of mitral regurgitation in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail*. 2016, 18 (8), 1060–1068. <http://doi.org/10.1002/ehj.569>
  26. Onishi T., Onishi T., Marek J.J. et al. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome. *Circ. Heart Fail*. 2013, 6 (4), 685–693. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000112>
  27. Dziadzko V., Clavel M.A., Dziadzko M. et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018, 391 (10124), 960–969. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30473-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30473-2)
  28. Goldstein D., Moskowitz A.J., Gelijns A.C. et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med*. 2016, 374 (4), 344–353. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1512913>
  29. Goel S.S., Bajaj N., Aggarwal B. et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive anal-

- ysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 63 (2), 185–186. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.723>
30. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O. et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017, 30 (4), 303–371. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
31. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012, 33, 2451–2496. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
32. Feldman T., Wasserman H.S., Herrmann H.C. et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46, 2134–2140. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.065>
33. Feldman T., Kar S., Elmariah S. et al. Randomised comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66 (25), 2844–2854. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
34. Maisano F., Franzen O., Baldus S. et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, non-randomised post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013, 62 (12), 1052–1061. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>
35. Obadia J.F., Messika-Zeitoun D., Leurent G. et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379 (24), 2297–2306. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
36. Stone G.W., Lindenfeld J., Abraham W.T. et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379 (24), 2307–2318. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
37. lung B., Armoiry X., Vahanian A. et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur. J. Heart Fail.* 2019, 21 (12), 1619–1627. <http://doi.org/10.1002/ejhf.1616>
38. Messika-Zeitoun D., lung B., Armoiry X. Impact of Mitral Regurgitation Severity and Left Ventricular Remodeling on Outcome After Mitraclip Implantation: Results From the Mitra-FR Trial. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2021, 14 (4), 742–752. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.021>
39. Baron S. et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Mitral Valve Repair versus Medical Therapy in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Results from the COAPT Trial. *Circulation.* 2019. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043275>
40. Mack M.J. et al. COAPT: 3-Year Outcomes From a Randomized Trial of the MitraClip in Patients With Heart Failure and Severe Secondary Mitral Regurgitation. TCT 2019.
41. Bini T., Agostini C., Stolcova M. et al. One more option in heart failure: correction of mitral regurgitation with MitraClip®. *Intern. Emerg. Med.* 2019, 14 (7), 1033–1040. <http://doi.org/10.1007/s11739-019-02140-1>
42. Philip F., Athappan G., Tuzcu E.M. et al. MitraClip for severe symptomatic mitral regurgitation in patients at high surgical risk: a comprehensive systematic review. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014, 84, 581–590. <http://doi.org/10.1002/ccd.25564>
43. Vakil K., Roukoz H., Sarraf M. et al. Safety and efficacy of the MitraClip® system for severe mitral regurgitation: a systematic review. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014, 84 (1), 129–136. <http://doi.org/10.1002/ccd.25347>
44. Taramasso M., Maisano F., Latib A. et al. Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention.* 2014, 10, 746–752. <http://doi.org/10.4244/EIJV10I6A128>
45. Linde C., Gold M.R., Abraham W.T. et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur. Heart J.* 2013, 34, 2592–2599. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs160>
46. De Bonis M., Taramasso M., Grimaldi A. et al. The GeoForm annuloplasty ring for the surgical treatment of functional mitral regurgitation in advanced dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011, 40, 488–495. <http://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.048>
47. Godino C., Munafa A., Scotti A. et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J. Heart Lung Transplant.* 2020, 39 (12), 1353–1362. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.005>
48. Munkholm-Larsen S., Wan B., Tian D.H. et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. *Heart.* 2014, 100, 473–478. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304049>
49. Popma J.J., Adams D.H., Reardon M.J. et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 63, 1972–1981. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.556>
50. Grasso C., Capodanno D., Scandura S. et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). *Am. J. Cardiol.* 2013, 111, 1482–1487. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.300>
51. Puls M., Tichelbäcker T., Bleckmann A. et al. Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention.* 2014, 9, 1407–1417. <http://doi.org/10.4244/EIJV9I12A238>
52. Lubos E., Schlüter M., Vettorazzi E, et al. MitraClip therapy in surgical high-risk patients: identification of echocardiographic variables affecting acute procedural outcome. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014, 7, 394–402. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.12.198>
53. Lim D.S., Reynolds M.R., Feldman T. et al. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after the transcatheter mitral valve repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64 (2), 182–192. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.021>

**Сведения об авторах [Authors info]**

**Козлов Кирилл Ленарович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патологической физиологии сердечно-сосудистой системы НИЦ Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kozlov\_kl@mail.ru

**Богомолов Андрей Николаевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: endovsurg@gmail.com

**Сенькина Екатерина Ивановна** – научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: 5436588@gmail.com

**Лукьянов Николай Георгиевич** – канд. мед. наук, доцент, доцент 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) имени П.А. Куприянова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: loncori001@rambler.ru

**Жуков Андрей Анатольевич** – младший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zhukov163@gmail.com

\* **Адрес для переписки: Богомолов Андрей Николаевич** – 196135 Санкт-Петербург, ул. Авиационная, 40А-71. E-mail: endovsurg@gmail.com

**Kirill L. Kozlov** – Doct of Sci. (Med), Professor, Head, laboratory of pathological physiology of the cardiovascular system of Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kozlov\_kl@mail.ru

**Andrey N. Bogomolov** – Cand of Sci. (Med), Senior Researcher of the Laboratory of Age-Related Pathology of the Cardiovascular System of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: endovsurg@gmail.com

**Ekaterina I. Senkina** – Researcher of the Laboratory of Age-Related Pathology of the Cardiovascular System, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 5436588@gmail.com

**Nikolay G. Lukianov** – Cand of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the 1st department (surgery for advanced medical doctors) named after P.A. Kupriyov; S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: loncori001@rambler.ru

**Andrey A. Zhukov** – junior researcher of the Laboratory of Age-Related Pathology of the Cardiovascular System, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhukov163@gmail.com

\* **Address for correspondence: Andrey N. Bogomolov** – 40 bld A, Aviacionnaya str., ap. 71, Saint-Petersburg, Russian Federation, 196135. E-mail: endovsurg@gmail.com

**Статья получена** 10 марта 2021 г.  
**Manuscript received** on March 10, 2021.

**Принята в печать** 5 июня 2021 г.  
**Accepted for publication** on June 05, 2021.

# Клинический пример поэтапного комбинированного эндоваскулярного лечения ИБС и хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей

А.Г. Каличава<sup>1</sup>, Т.Ф. Ярахмедов<sup>1</sup>, А.И. Загорулько<sup>3</sup>, Д.С. Куртасов<sup>2</sup>,  
А.И. Ширяев<sup>1</sup>, А.Г. Колединский<sup>2, 4\*</sup>

<sup>1</sup> ООО «СМ-Клиника», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», г. Сергиев Посад, Московская обл., Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Московская обл., Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Критическая ишемия нижних конечностей закономерное, жизнеугрожающее осложнение, которое, как правило, возникает при прогрессировании атеросклероза периферических артерий. В соответствии с существующими рекомендациями (TASC), при тяжелом, эшелонированном поражении артерий нижних конечностей рекомендуется открытая, хирургическая реваскуляризация. Однако, у данной категории пациентов до 70% всех случаев имеется гемодинамически значимое поражение одной или более коронарных артерий, что существенно увеличивает операционно-анестезиологический риск. В представленном клиническом случае у пациента с мультифокальным атеросклерозом, осложненным критической ишемией нижних конечностей, и многососудистым поражением коронарных артерий приведена наша тактика успешной поэтапной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, консервативной терапии простагландинами, с последующей открытой артериальной реконструкцией.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз, критическая ишемия нижних конечностей, заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), простагландинами

## A clinical case of staged combined endovascular management of coronary heart disease and surgical treatment for lower limb ischemia

A.G. Kalichava<sup>1</sup>, T.F. Yarahmedov<sup>1</sup>, A.I. Zagorulko<sup>3</sup>, D.S. Kurtasov<sup>2</sup>,  
A.I. Shiryayev<sup>1</sup>, A.G. Koledinsky<sup>2, 4\*</sup>

<sup>1</sup> SM-Clinic, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Serguiev Posad regional hospital, Moscow region, Russia

<sup>3</sup> Moscow Regional oncology dispensary, Balashikha, Moscow region, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

Critical ischemia of the lower limb is a life-threatening condition appearing as a rule in cases of progressing atherosclerosis of the peripheral arteries. In accordance with the existing guidelines (TASC), the patients with severe tiered lesion of the lower limb arteries require open surgical revascularization. However, up to 70% of such patients have significant lesions of at least one coronary artery, which contributes to a marked increase of surgery- and anesthesiology-related risks. The authors present a case of multifocal atherosclerosis complicated by critical lower limb ischemia and multi vessel coronary disease and describe their tactics of successful staged endovascular myocardial revascularization, conservative prostaglandin therapy, with subsequent open arterial reconstruction.

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, atherosclerotic cardio sclerosis, critical lower limb ischemia, lower limb arterial disease (LLAD), prostaglandin therapy



## Список сокращений

- ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 АББШ – аортобедренное бифеморальное шунтирование  
 АКШ – аортокоронарное шунтирование  
 АД – артериальное давление  
 МФА – мультифокальный атеросклероз  
 ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей  
 КИНК – критическая ишемия нижней конечности  
 ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия  
 НМГ – низкомолекулярные гепарины

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – это группа болезней, сопровождающихся постепенным снижением кровотока артерий (из-за прогрессии атеросклероза) и вызывающих синдром хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК). Основной причиной ЗАНК является атеросклероз. Распространенность ЗАНК среди мужчин выше, чем среди женщин. На тяжелых стадиях заболевания, таких как критическая ишемия нижней конечности (КИНК), это соотношение в некоторых исследованиях достигает 3:1 и более (1). КИНК ассоциирована с высокой вероятностью потери конечности, летального исхода. В структуре однолетних исходов при КИНК ампутация конечности составляет 30%, смертность – 25% (1). Смертность от всех причин после высокой ампутации у пациентов в возрасте от 70 до 80 лет составляет 44, 66 и 85% после 1, 3 и 5 лет соответственно (2, 3). Восстановление кровотока в артериях конечности (реваскуляризация) – это краеугольный камень современного лечения пациентов с КИНК. Полная оценка артериальной сети и детальное планирование вмешательств при ЗАНК требует проведения ангиографии, вплоть до дуги стопы (5). Общепринятым методом реваскуляризации при диффузном поражении артерий аортоподвздошного сегмента (тип D по классификации поражений аортоподвздошного сегмента TASC) является билатеральное аортобифеморальное шунтирование (6). В то же время у таких пациентов в 60–70% случаев встречается сочетанное поражение других артериальных бассейнов (так называемый мультифокальный атеросклероз (МФА)) (1). По меньшей мере треть пациентов с ЗАНК либо в анам-

незе, либо по данным ЭКГ имеют признаки ИБС, у 2/3 выявляются отклонения при проведении стресс-теста, до 70% пациентов при коронарографии имеют значимое поражение по крайней мере одного сосуда (7). Также тяжесть ЗАНК и вероятность выявления ИБС являются связанными показателями: до 90% пациентов с ЗАНК с критической ишемией, представляющей угрозу потери конечности, имеют ИБС (1). МФА ассоциируется с ухудшением клинических исходов (1). Так, в исследовании CONFIRM поражение коронарных артерий у пациентов с ЗАНК ассоциировано с ежегодным показателем смертности, равным 1,6% в сравнении с 0,7% при отсутствии тяжелой ИБС. Смертность связана в основном с кардиальными осложнениями (8). Стратегия лечения пациентов с МФА должна подбираться индивидуально в каждом клиническом случае междисциплинарной командой специалистов (1). Пациентам с тяжелым поражением коронарных артерий и показателем по шкале SYNTAX Score выше 32 баллов рекомендовано выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ) (10). С другой стороны, проведение операции АКШ в условиях искусственного кровообращения у пациентов с ИБС и ЗАНК с КИНК сопряжено с высоким риском усугубления ишемии и потери конечности (11). У больных с ЗАНК и тяжелым поражением коронарных артерий проведение открытой реконструктивной операции на артериях нижних конечностей ассоциировано с крайне высоким риском кардиальных осложнений, развитием инфаркта миокарда. Таким пациентам первым этапом рекомендовано проведение операции реваскуляризации миокарда (АКШ) (9). Ввиду вышеизложенного лечение пациентов с МФА, тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий, относящимся к группе высокого риска по шкале SYNTAX Score, и ЗАНК с КИНК является крайне непростой задачей. Вашему вниманию мы предлагаем клинический пример успешного комбинированного эндоваскулярного и открытого реконструктивного оперативного лечения у такого пациента.

Пациент Г., 74 лет, был госпитализирован в хирургический стационар 25.08.2020 с диагнозом – основной: мультифокальный атеросклероз. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз артерий нижних конечностей; сопутствующий: сахарный диабет 2 типа.

Осложнения: постоянная форма фибрилляции предсердий, CHA2DS2-VASc 4 балла. ХИНК III степени справа. ХИНК IIB степени слева. ХБП 3Б.

Жалобы при поступлении на боли в правой нижней конечности при прохождении дистанции до 20 м, боли покоя в стопе справа. Из анамнеза с 1994 г. у пациента – постоянная форма фибрилляции предсердий, принимает антикоагулянты. Повышения АД редки, адаптирован к АД 120/80 мм рт.ст. Впервые в мае 2020 г., находясь на стационарном лечении по поводу COVID-19, пневмонии, отметил онемение, боль в правой нижней конечности. Проведенное консервативное лечение – без выраженного эффекта. Из факторов риска обращали на себя внимание сахарный диабет 2 типа, длительный стаж табакокурения – около 40 лет, гиперлипидемия.

При УЗАС брахиоцефальных артерий гемодинамически значимого поражения не отмечено, выявлены стеноз правой ВСА до 40%, стеноз левой ВСА до 30%. Принимая во внимание критическую ишемию правой нижней конечности, 25.08.2020 в плановом порядке выполнены ангиография артерий нижних конечностей, с целью оценки операционно-анестезиологического риска – диагностическая коронароангиография.

Выявлено: ствол левой коронарной артерии – короткий, диффузно изменен, в терминальном отделе стенозирован на 60% с вовлечением устьев передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви; передняя межжелудочковая ветвь – в устье стенозирована на 60%, в проксимальном, среднем и дистальном сегментах множественные стенозы 75–80%; диагональная ветвь – в устье стенозирована на 98%, в проксимальном сегменте – на 75%; огибающая ветвь – в устье стенозирована на 85%, в проксимальном и среднем сегментах множественные стенозы 60–70%; ветвь тупого края – в проксимальном сегменте стенозирована на 90%, в среднем сегменте – на 70%. Правая коронарная артерия – в проксимальном сегменте окклюзирована TIMIO, хорошо заполняется по внутрисистемным (мостовым) коллатералям Rentrop-3; Syntax Score – 32 (рис. 1, 2).

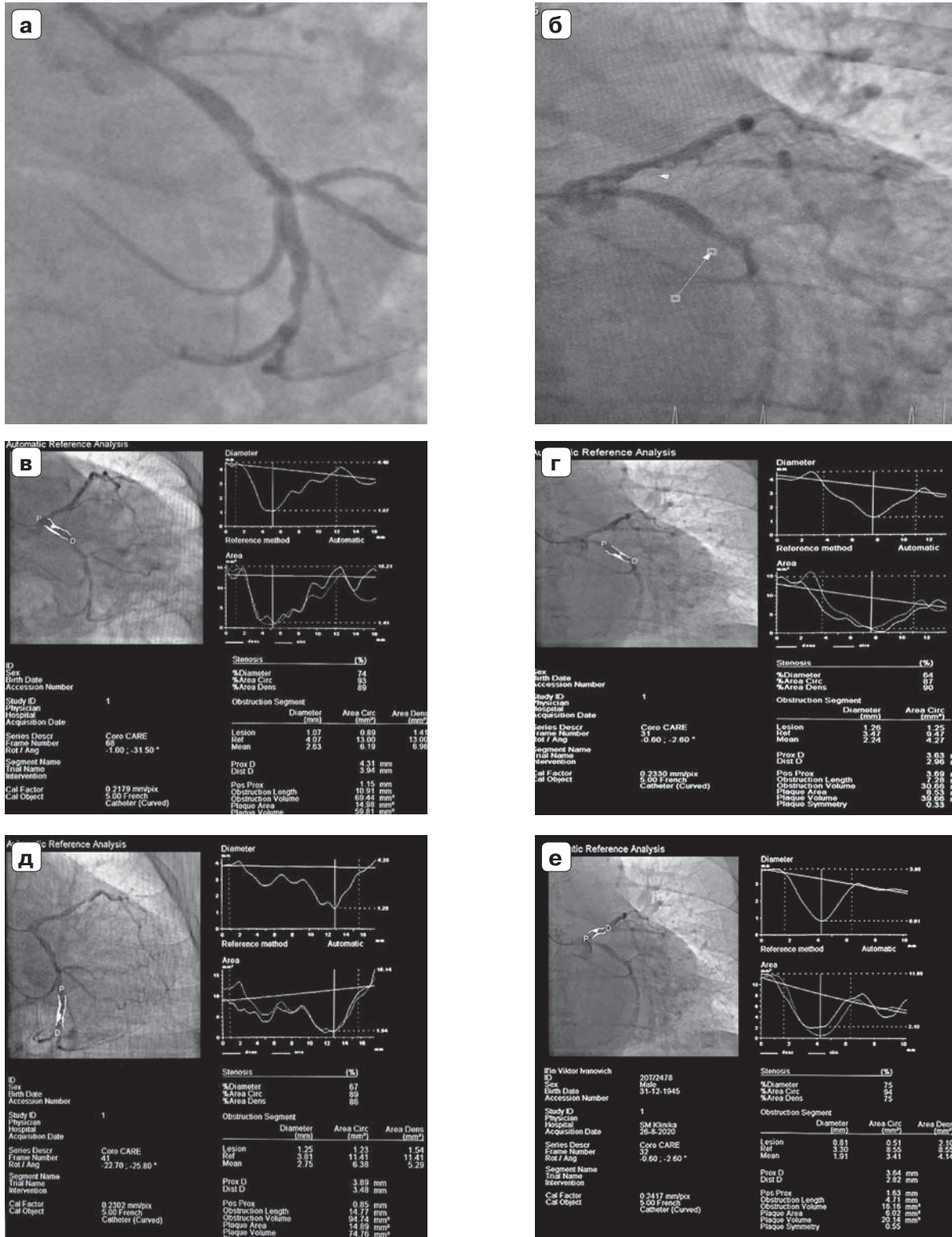
Ангиография нижних конечностей: слева: общая подвздошная артерия – диффузно изменена, с кальцинированными стенками; наружная подвздошная артерия – стенозирована на 80% с переходом в окклюзию, с кальцинированными стенками; общая бедренная артерия – окклюзирована; глубокая артерия бедра – заполняется через коллатеральный кровоток; поверхностная бедренная артерия – окклюзирована от устья. Справа: общая подвздошная артерия – окклюзирована от устья, с кальцинированными стенками; наружная подвздошная артерия – окклюзирована, с кальцинированными стенками; общая бедренная артерия – заполняется через коллате-

ральный кровоток; глубокая артерия бедра – заполняется через коллатеральный кровоток; поверхностная бедренная артерия – окклюзирована от устья (рис. 3).

Таким образом, у пациента было диагностировано тяжелое мультифокальное поражение нескольких артериальных бассейнов – многососудистое поражение коронарных артерий, билатеральное окклюзионное поражение подвздошного артериального сегмента, поверхностных бедренных артерий, кальциноз стенок подвздошных артерий. Принимая во внимание тот факт, что современные коронарные стенты с лекарственным покрытием обладают высокими эффективностью и безопасностью, низкой частотой рестенозирования и связанных с этим осложнений (12–14), решено выполнить эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Консилиумом в составе сердечно-сосудистых хирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиологов, анестезиологов принято решение о проведении поэтапного хирургического лечения, сначала – эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, вторым этапом, в отсроченном порядке – операции аортобедренного бифеморального шунтирования (АБШШ).

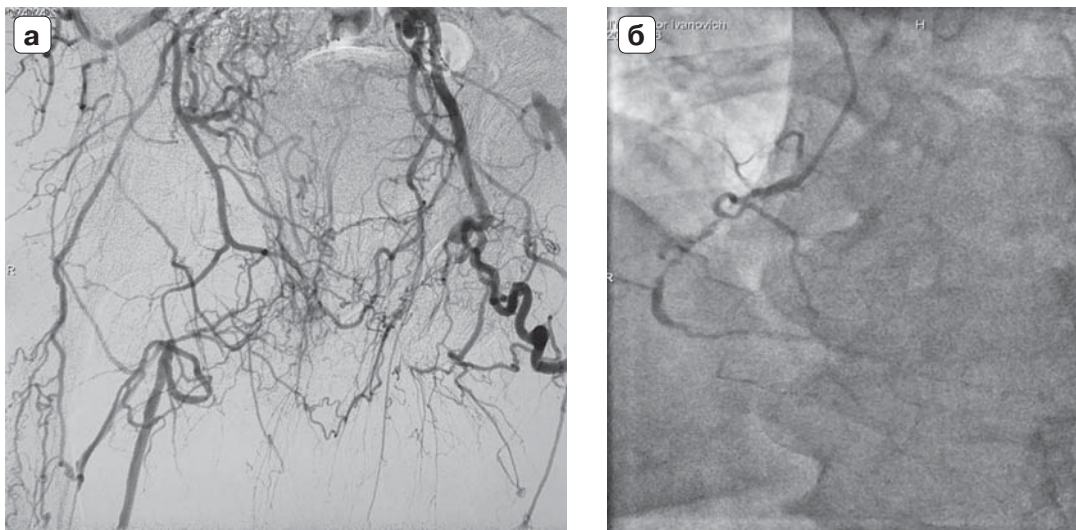
Первым этапом 01.09.2020 выполнено эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях системы левой коронарной артерии: ангиопластика устья, проксимального и среднего сегментов огибающей ветви баллонными катетерами TREK 2,5 × 15 мм, р – 18 атм, t – 20 с и TREK 3,0 × 20 мм, р – 18 атм. Выполнено стентирование среднего сегмента огибающей ветви стентом Xience Xpedition 3,5 × 15 мм, р – 12 атм, среднего сегмента огибающей ветви стентом Xience Alpine 3,5 × 28 мм, р – 14 атм, устья и проксимального сегмента огибающей ветви стентом Xience Alpine 3,5 × 23 мм, р – 16 атм с выходом в ствол левой коронарной артерии. Выполнена ангиопластика устья, проксимального и среднего сегментов передней межжелудочковой ветви баллонным катетером TREK 2.5 × 15 мм. Выполнено стентирование среднего сегмента передней межжелудочковой ветви стентом Xience Xpedition 3,0 × 48 мм, р – 12 атм, проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви стентом Xience Xpedition 3,5 × 28 мм, р – 14 атм, устья передней межжелудочковой ветви стентом Xience Xpedition 4,0 × 23 мм, р – 12 атм с выходом в ствол левой коронарной артерии, который стентирован по методике Cullotte. Результат реваскуляризации приведен на рис. 4. Учитывая большой расход контрастного вещества – 180 мл, ХБП 3Б, принято решение о перенесении реваскуляризации правой коронарной артерии на второй этап.

10.09.2020 выполнено эндоваскулярное вмешательство на правой коронарной артерии.

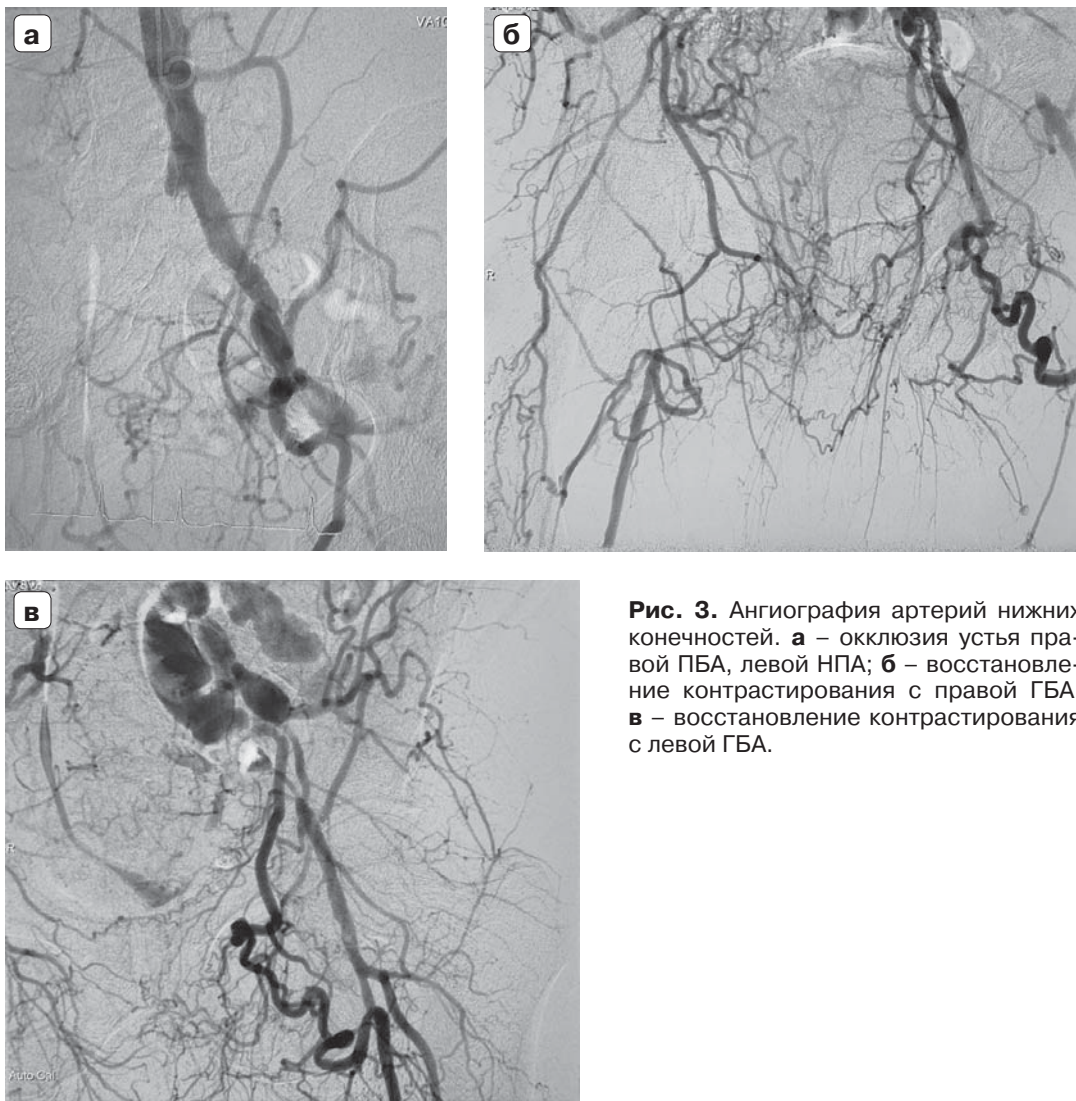


**Рис. 1.** Коронароангиография левой коронарной артерии. а–б – стенозы устья среднего и дистального сегментов огибающей ветви; в–е – QCA стенозов ОБ, ПМЖВ.





**Рис. 2. а, б** – окклюзия правой коронарной артерии в правой трети с мостовыми коллатералями.



**Рис. 3.** Ангиография артерий нижних конечностей. **а** – окклюзия устья правой ПБА, левой НПА; **б** – восстановление контрастирования с правой ГБА; **в** – восстановление контрастирования с левой ГБА.





**Рис. 4.** Результат реваскуляризации системы левой коронарной артерии.



**Рис. 5.** Результат реваскуляризации правой коронарной артерии.

Коронарным проводником Miracle-12 (0.014", 180 см) выполнена механическая реканализация окклюзии правой коронарной артерии, проводник заведен в дистальное русло заднебоковой ветви. Выполнена серия ангиопластик проксимального сегмента правой коронарной артерии баллонным катетером TREK 1,2 × 15 мм, р – 10–18 атм и среднего и дистального сегментов правой коронарной артерии баллонным катетером TREK 2,5 × 20 мм, р – 10–18 атм. Выполнено стентирование дистального сегмента правой коронарной артерии стентом Xience Xpedition 2,5 × 33 мм, р – 11–18 атм, стентирование среднего сегмента правой коронарной артерии стентом Xience Xpedition 3,0 × 15 мм, р – 10–17 атм, стентирование проксимального сегмента и устья правой коронарной артерии стентом Xience Xpedition 3,0 × 48 мм, р – 10–18 атм с последующей оптимизацией в просвете стентов баллонным катетером NC TREK 3,0 × 20 мм, р – 14–19 атм. Осложнений вмешательств нет. Достигнуты хорошие ангиографический и клинический результаты эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (рис. 5).

Пациенту проводилась двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ – Плавикс, ТромбоАСС), антикоагулянтная терапия Ксарелто. В связи с необходимостью приема ДАТ взята пауза перед проведением АББШ. Однако в послеоперационном периоде на 23-и сутки отмечена прогрессия ишемии правой нижней конечности – усугубился болевой синдром, присоединилась трофическая язва на стопе, цвет кожного покрова правой нижней конечности – багрово-цианотичный. Курсовым приемом сосудорасширяющего препарата вазопростан в дозе 60 мкг × 1 раз

в сутки №10 удалось стабилизировать состояние правой нижней конечности и подготовить пациента к проведению второго этапа хирургического лечения – операции АББШ. За 5 сут до проведения АББШ отменены Плавикс и Ксарелто. Пациент переведен на подкожное введение фраксипарина в лечебной дозе. 29.10.2020 под смешанной эндотрахеальной и спинальной анестезией выполнено АББШ синтетическим вязаным протезом 16 × 8 мм. Операция по времени длилась 5 ч 15 мин, без осложнений. Послеоперационный период также протекал без осложнений. На 2-е сутки послеоперационного периода пациент был переведен в общую палату. Возобновлены ДАТ, прием Ксарелто. Отменен фраксипарин. Гликемия в послеоперационном периоде при ежедневном контроле – в пределах 5–7,5 ммоль/л. Отмечается существенное улучшение состояния пациента в виде потепления нижних конечностей, регресса болевого синдрома, изменения кожного покрова нижних конечностей на физиологический. Был выписан из стационара под амбулаторное наблюдение кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и эндокринолога на 10-е сутки послеоперационного периода. Спустя 2 нед после оперативного вмешательства сняты швы с послеоперационных ран – зажили первичным натяжением, без особенностей. Пациент может пройти около 1 км без болевого синдрома в нижних конечностях! Также отмечается полная эпителизация трофической язвы на правой стопе.

Таким образом, исходно мы столкнулись с коморбидным пациентом, каждая из патологий которого была крайне запущена – тя-

желое поражение коронарного русла, КИНК на грани гангрены, сниженная скорость клубочковой фильтрации ЗБ, сахарный диабет, необходимость в антикоагулянтах ввиду фибрилляции предсердий, пожилой возраст пациента – 74 года. Разрубить этот “гордиев узел” мы решили восстановив в первую очередь адекватный коронарный кровоток, используя мультидисциплинарный подход. Принимая во внимание ХБП ЗБ, нам пришлось ограничиться в использовании контрастного вещества, поэтому коронарную процедуру мы разбили на 2 этапа. Первым восстановили суженное русло левой коронарной артерии, чтобы дать возможность миокарду восстановиться, а затем через 9 дней (по нормализации азотистых оснований) в сыворотке крови восстановили хроническую окклюзию правой коронарной артерии. Как известно, через 1,5–2 мес после коронарного стентирования современными коронарными стентами с лекарственным покрытием (толщина балки – менее 0,09 мм) возможна отмена ДАТ с переходом на терапию моста (bridging) низкомолекулярными гепаринами перед проведением некардиального оперативного вмешательства (15–17). Однако на 23-и сутки состоя-

ние ишемизированной конечности резко ухудшилось, начали развиваться трофические изменения. Выполнять открытую артериальную реконструкцию сосудов нижней конечности было рано, на фоне отмены ДАТ мог случиться тромбоз коронарных стентов. Поэтому мы использовали последнюю линию лечения – простагландины, которые, как известно, сами могут вызывать инфаркт миокарда, однако мы восстановили коронарные артерии и использование простагландинов в нашем случае было безопасно. Лечение оказало свой положительный результат, клиническая картина трофических изменений конечности стабилизировалась и дала нам время до успешного выполнения открытой артериальной реконструкции.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует, что хотя лечение пациентов с тяжелым сочетанным многососудистым поражением коронарных артерий и КИНК является крайне трудной задачей, индивидуальный мультидисциплинарный подход и современные методики, как эндоваскулярные, так и открытые реконструктивные, позволяют добиться хорошего результата, сохранить жизнь пациента и ее высокое качество.

### Abbreviations:

CLI – chronic limb ischemia  
 CHD – coronary heart disease  
 ABFB – aortobifemoral bypass  
 CABG – coronary artery bypass grafting  
 BP – blood pressure  
 MFA – multifocal atherosclerosis  
 LEADs – lower extremity arterial diseases  
 CLTI – critical limb threatening ischemia  
 DAT – dual antiplatelet therapy  
 LMWHs – low-molecular-weight heparins

Lower extremity arterial diseases (LEADs) are a group of diseases accompanied by gradual reduction in arterial blood flow (due to the progression of atherosclerosis) and cause the syndrome of chronic limb ischemia. Atherosclerosis is the main cause of LEADs. The prevalence of LEADs in men is higher than in women. At advanced stages, such as a critical limb threatening ischemia (CLTI), this ratio in some studies reaches 3:1 or more (1). CLTI is associated with a high probability of lower extremity amputation and death. The portion of limb amputation and death in the structure of

1-year outcomes in CLTI is 30% and 25%, respectively (1). All-cause mortality after high amputation in patients aged from 70 to 80 years constitutes 44%, 66%, and 85% at Year 1, 3, and 5, respectively (2, 3). Restoration of blood flow in the lower extremity arteries (revascularization) is the cornerstone of modern treatment in CLTI patients. A complete assessment of the arterial network and detailed planning of interventions in LEADs requires angiography to be performed up to the arch of foot (5). Bilateral aortobifemoral bypass surgery is a generally accepted method of revascularization in diffuse aortoiliac disease (TASC D aortoiliac lesions) (6). At the same time, 60–70% of such patients have combined lesions of other arterial beds (so-called multifocal atherosclerosis (MFA)) (1). At least one-third of the patients with LEADs have either a history of CHD or signs of CHD according to ECG data; two-thirds of the patients demonstrate abnormal results of the stress test, and up to 70% of patients have at least one significant coronary lesion detected via the coronary angiography (7). Moreover, the severity of LEADs and probability of CHD detec-

tion are related: up to 90% of LEADs patients with critical ischemia posing a threat of limb amputation, have CHD (1). Multifocal atherosclerosis (MFA) is associated with worse clinical outcomes (1). Thus, in the CONFIRM study, coronary heart disease in patients with LEADs was associated with an annual mortality rate of 1.6% compared to 0.7% in the absence of severe CHD. Mortality is mainly associated with cardiac complications (8). The treatment strategy for MFA patients should be selected individually in each clinical case by an interdisciplinary team of specialists (1). Coronary artery bypass grafting (CABG) is recommended for patients with severe coronary artery disease and SYNTAX Score > 32 (10). On the other hand, coronary artery bypass grafting via the cardiopulmonary bypass is associated with a high risk of exacerbating ischemia and limb amputation in patients with CHD and LEADs with CLTI (11). In patients with LEADs and severe coronary artery disease, reconstructive surgery on the lower extremity arteries is associated with an extremely high risk of cardiac complications and development of myocardial infarction. Myocardial revascularization (CABG) is recommended for these patients as the first stage of treatment (9). As mentioned above, the treatment of patients with multifocal atherosclerosis, severe multivessel coronary artery disease of a high-risk group according to the SYNTAX Score, and LEADs with critical limb threatening ischemia is an extremely challenging task. We would like to bring a clinical case of such patient to your attention with a successful combined endovascular intervention and an open reconstructive surgery.

Patient G., 74 y.o., was hospitalized in a Surgical In-Hospital Department on August 25, 2020 with the diagnosis: Multifocal atherosclerosis. CHD. Atherosclerotic cardiosclerosis. Atherosclerosis of the lower limb arteries. Co-morbidities: type 2 diabetes mellitus.

Complication: Permanent atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score = 4 points. Grade III right-sided CLTI. Grade IIB left-sided CLTI. Stage 3B CKD.

On admission the patient complained of pain in the right lower limb when walking a distance of up to 20 m, and pain in the right foot at rest. Medical history: permanent atrial fibrillation since 1994. The patient takes anticoagulants. Blood pressure spikes are not typical for the patient. The patient is adapted to blood pressure of 120/80 mm Hg. Originally, in May 2020, during in-patient treatment for COVID-19 pneumonia, he reported numbness and pain in the right lower limb. The medical treatment was ineffec-

tive. The risk factors included type 2 diabetes mellitus, long-term tobacco use (about 40 years) and hyperlipidemia.

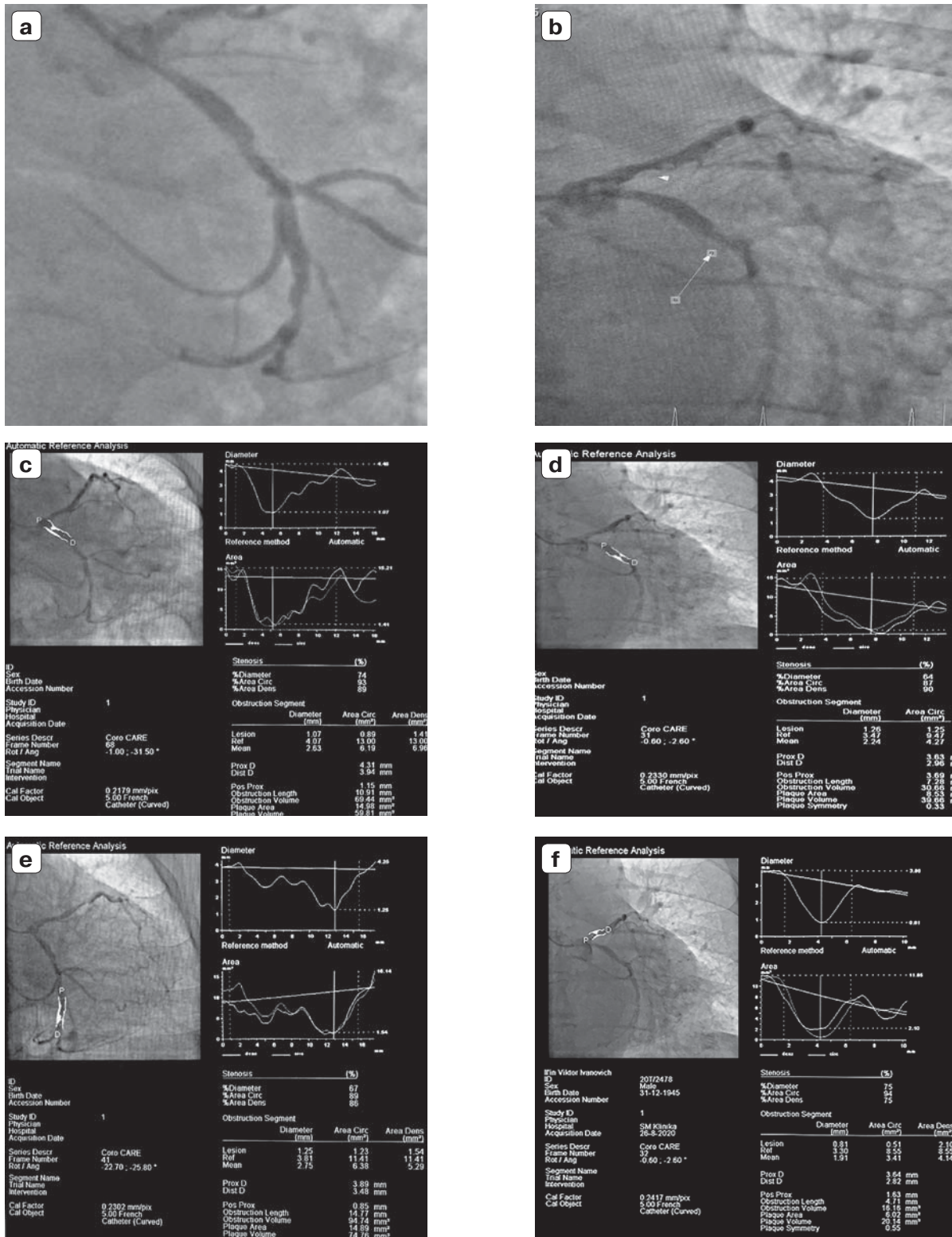
Ultrasound angiography (USAG) of the brachiocephalic arteries did not reveal any hemodynamically significant lesion; however, stenosed right ICA up to 40% and stenosed left ICA up to 30% were detected. Taking into account the critical threatening ischemia of the right lower limb, elective angiography of the lower extremities and diagnostic coronary angiography were performed to assess the surgical and anesthesiological risk (on August 25, 2020).

The following was detected: The left main coronary artery is short, diffusely changed, stenosed in the terminal part up to 60% with involvement of the orifices of the left anterior descending artery and left circumflex artery. The orifice of the left anterior descending artery is stenosed up to 60%, there are multiple stenoses up to 75–80% in the proximal, middle and distal parts. The orifice of the diagonal branch is stenosed up to 98%, there is stenosis up to 75% in the proximal part. The orifice of the left circumflex artery is stenosed up to 85%, there are multiple stenoses up to 60–70% in the proximal and middle parts. The obtuse marginal branch is stenosed up to 90% in the proximal part and up to 70% in the middle part. Right coronary artery is occluded in the proximal part (TIMI-0) and is well filled with blood via the intra-system (bridge) collaterals (Rentrop-3; Syntax Score – 32). (Fig. 1, 2).

Angiography of the lower extremities. On the left: Common iliac artery is diffusely changed and calcified. External iliac artery is stenosed up to 80% and onwards occluded with calcified walls. Common femoral artery is occluded. Deep femoral artery is filled with blood via collaterals. Superficial femoral artery is occluded from the orifice. On the right: Common iliac artery is occluded from the orifice and calcified. External iliac artery is occluded and calcified. Common femoral artery is filled with blood via collaterals. Deep femoral artery is filled with blood via collaterals. Superficial femoral artery is occluded from the orifice (Fig. 3).

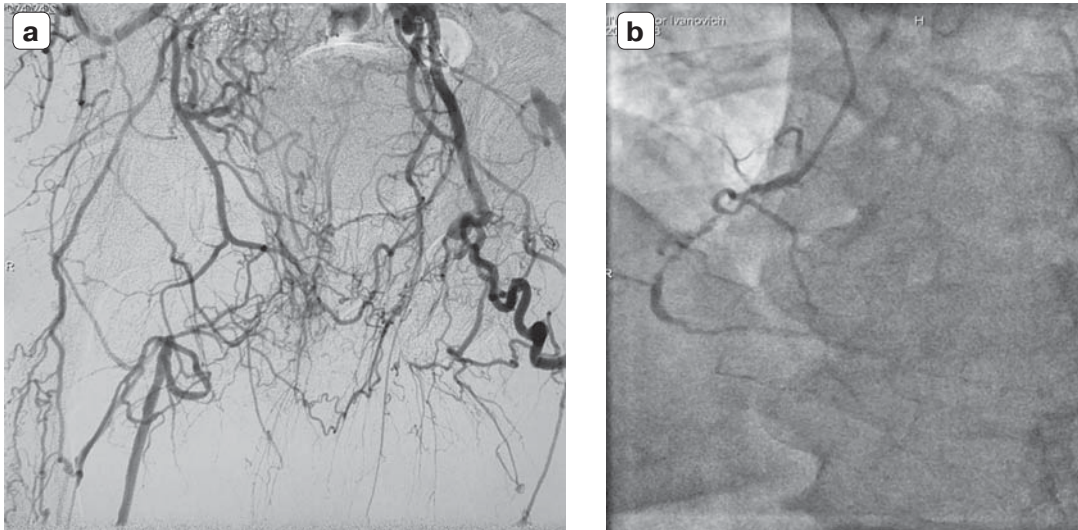
Therefore, the patient was diagnosed with severe multifocal lesions of several arterial beds: multivessel coronary artery disease, bilateral occlusive lesions of the iliac arteries and superficial femoral arteries, calcification of the iliac arteries. Taking into account the fact that the modern coronary drug-eluting stents have high efficacy and safety, low rate of restenosis and related complications (12, 13, 14), a decision was made to perform an endovascular myocardial revascularization. A council of doctors consisting of cardiovascular surgeons, X-ray endovascular surgeons, cardiologists, and anesthesiologists decided to perform a staged surgical treatment, where the first stage is endovascular myocardial revascularization and the second stage (delayed stage) – aortobifemoral bypass.



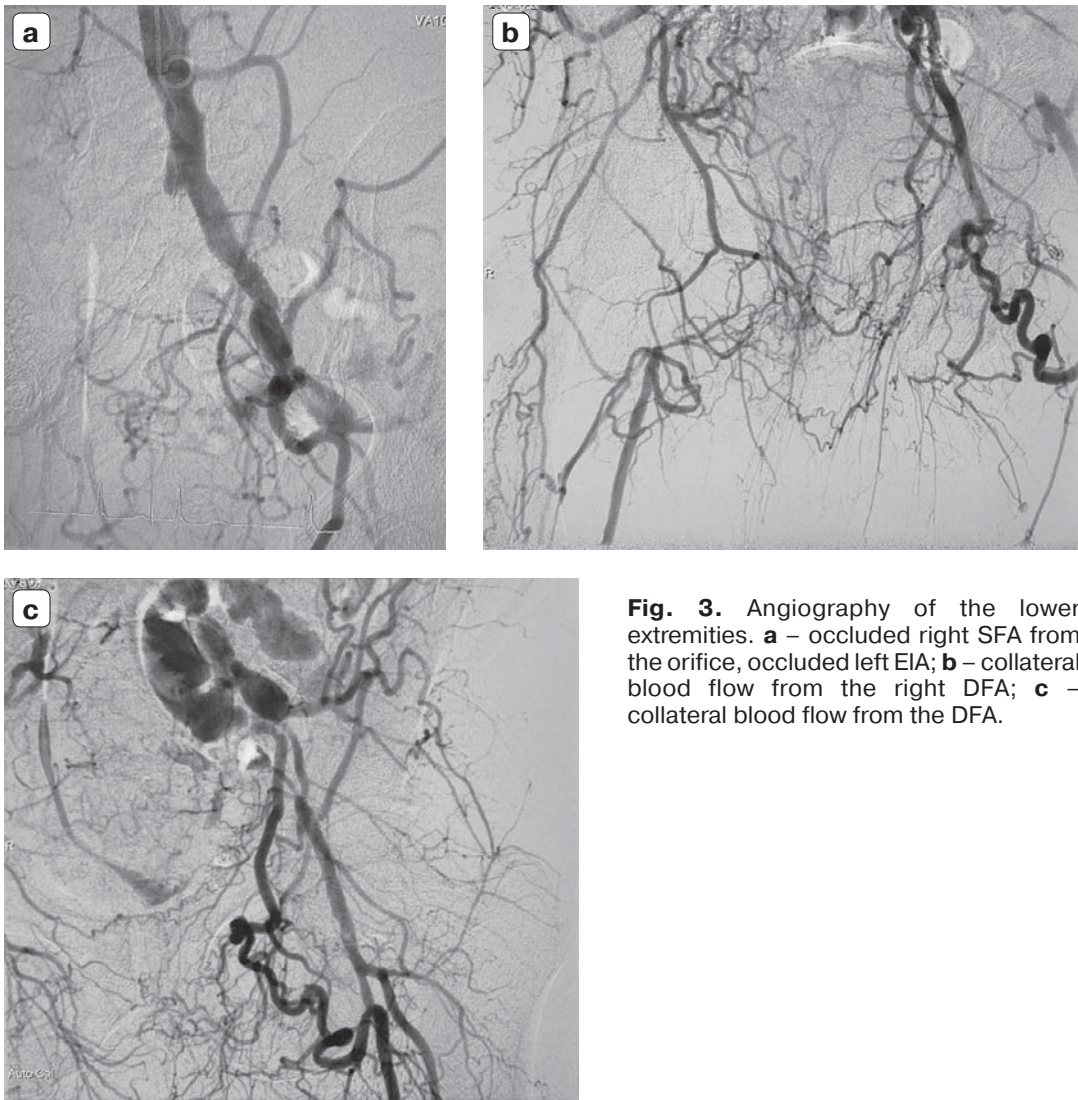


**Fig. 1.** Coronary angiography of the LCA. **a–b** – stenoses of the orifice and middle and distal parts of the LCX; **c–f** – QCA of LCX and LAD stenoses.





**Fig. 2. a, b** – occluded RCA with bridging collaterals in the proximal part.



**Fig. 3.** Angiography of the lower extremities. **a** – occluded right SFA from the orifice, occluded left EIA; **b** – collateral blood flow from the right DFA; **c** – collateral blood flow from the DFA.



**Fig. 4.** The revascularized LCA.



**Fig. 5.** The revascularized RCA.

On September 01, 2020, an endovascular intervention on the left coronary artery was performed as the first stage: angioplasty of the orifice, proximal and middle parts of the left circumflex artery via TREK 2.5 × 15 mm (at 18 atm, time = 20 sec.) and TREK 3.0 × 20 mm (at 18 atm) balloon catheters. The middle part of the left circumflex artery was stented via Xience Xpedition 3.5 × 15 mm at 12 atm and Xience Alpine 3.5 × 28 mm at 14 atm. The orifice and proximal part of the left circumflex artery were stented via Xience Alpine 3.5 × 23 mm at 16 atm with a protrusion in the main LCA. Angioplasty of the orifice, proximal and middle parts of the left anterior descending artery was performed via TREK 2.5 × 15 mm balloon catheter. The middle and proximal parts of the left anterior descending artery were stented via Xience Xpedition 3.0 × 48 mm at 12 atm and Xience Xpedition 3.5 × 28 mm at 14 atm, respectively. The LAD orifice was stented via Xience Xpedition 4.0 × 23 mm at 12 atm with a protrusion in the main LCA. The main LCA was stented via Culotte technique. (Revascularized LCA is presented on Fig. 4). Taking into account the large amount of administered contrast medium (180 mL) and stage 3B CKD, it was decided to postpone the revascularization of RCA as the second stage.

On September 10, 2020, an endovascular intervention on the right coronary artery was performed. The occluded right coronary artery was mechanically recanalized using the coronary wire Miracle-12 (0.014", 180 cm); the wire was placed into the distal part of the posterolateral branch. A series of angioplasty procedures were performed in the proximal part of the right coronary artery via TREK 1.2 × 15 mm balloon catheter at 10–18 atm and in the middle and distal parts of the right coronary artery via TREK 2.5 × 20 mm balloon catheter at 10–18 atm. The distal part of the right coronary artery was stented via

Xience Xpedition 2.5 × 33 mm at 11–818 atm, the middle part of the right coronary artery was stented via Xience Xpedition 3.0 × 15 mm at 10–817 atm, the proximal part and the orifice of the right coronary artery were stented via Xience Xpedition 3.0 × 48 mm at 10–818 atm followed by stent optimization with NC TREK 3.0 × 20 mm balloon catheter at 14–819 atm in the lumens.

There were no complications. Good angiographic and clinical results of the endovascular myocardial revascularization were achieved (Fig. 5).

The patient received DAT (dual antiplatelet therapy – Plavix, Thrombo ASS), and anticoagulant therapy with Xarelto. Since the patient needed to receive DAT (dual antiplatelet therapy), ABFB was postponed. However, on Day 23 after the intervention, the right lower limb ischemia progressed: the pain worsened, an ischemic ulcer appeared on the foot, and the skin of the right lower limb became of purple-cyanotic color. The condition of the right lower limb was stabilized using the treatment course of the vasodilator Vasaprostan at a dose of 60 µg QD for 10 days and the patient was prepared for the second stage of surgical treatment (aortobifemoral bypass). Plavix and Xarelto were withdrawn 5 days prior to ABFB. The patient was switched to fraxiparin SC at a therapeutic dose. On October 29, 2020, under mixed endotracheal and spinal anesthesia, aortobifemoral bypass was performed using a 16 × 8 mm knitted synthetic prosthesis. The surgery lasted 5 hours and 15 minutes without complications. The postoperative period was also unremarkable. On Day 2, the patient was transferred to the general ward. DAT and Xarelto were restarted. Fraxiparin was canceled. In the postoperative period, blood glucose was monitored on daily basis and stayed within a range of 5–87.5 mM/L. The patient's condition significantly improved: lower extremities



became warmer, the pain regressed, the skin of the lower extremities became of a physiological color. On Day 10, he was discharged with further out-patient follow-up by cardiologist, cardiovascular surgeon and endocrinologist. The sutures were removed 2 weeks after the surgery, the postoperative wounds healed unremarkably by primary intention. The patient can walk approximately 1 km without experiencing pain in the lower extremities! There is also a complete epithelization of the ischemic ulcer on the right foot.

Therefore, we were initially faced with a comorbid patient, each of whose diseases was extremely advanced: severe coronary disease, critical threatening lower limb ischemia (almost gangrene), reduced glomerular filtration rate (stage 3B), diabetes mellitus, a need for anti-coagulants due to atrial fibrillation, elderly age (74 years). We decided to cut this Gordian knot by firstly restoring an adequate coronary blood flow using a multidisciplinary approach. Taking into account stage 3B CKD, we had to limit the volume of a contrast medium so we divided the coronary intervention into 2 stages. Firstly, the narrowed LCA lumen was restored to help the myocardium recover, and 9 days later (after normalization of nitrogenous bases in blood serum) chronically occluded RCA was recanalized. As known, 1.5–82 months after the coro-

nary stenting via modern drug-eluting stents (strut thickness < 0.09 mm), it is possible to cancel the DAT and switch to bridging therapy with LMWHs (low-molecular-weight heparins) prior to non-cardiac surgery (15, 16, 17). However, on Day 23, the condition of the ischemic limb deteriorated sharply and ischemic changes appeared. To perform an open arterial reconstructive surgery on the lower limb was too early; coronary stent thrombosis could develop at the background of DAT discontinuation. Therefore, we used the ultimate line of therapy – prostaglandins, which are known to cause MI. However, we restored the coronary arteries and, in our case, the use of prostaglandins was safe. The treatment was effective, the ischemic limb changes were stabilized and it gave us time to successfully perform an open arterial reconstruction.

Therefore, this clinical case demonstrates that although the treatment of patients with severe combined multivessel coronary artery disease and critical threatening lower limb ischemia is an extremely difficult task, an individual multidisciplinary approach and modern methods, both endovascular and open reconstructive ones, can achieve good results, save the patient's life and its high quality.

## Список литературы [References]

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М., 2019.  
[National recommendations for diagnosis and treatment of lower extremities artery diseases. Moscow, 2019. (In Russian)]
2. van Netten J.J., Fortington L.V., Hinchliffe R.J., Hifmans J.M. Early post-operative mortality after major lower limb amputation: a systematic review of population and regional based studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016, 51, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.10.001>
3. Klaphake S., de Leur K., Mulder P.G. et al. Mortality after major amputation in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin. Interv. Aging.* 2017, 12, 1985–1992. <https://doi.org/10.2147/CIA.S137570>
4. Международные сосудистые рекомендации по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, 2019. <https://www.jvascsurg.org/cms/10.1016/j.jvs.2019.02.016/attachment/3d03187a-f886-43ad-a6f7-8b196fe127ef/mmc1.pdf>  
[Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia, 2019. (In Russian) <https://www.jvascsurg.org/cms/10.1016/j.jvs.2019.02.016/attachment/3d03187a-f886-43ad-a6f7-8b196fe127ef/mmc1.pdf>]
5. Teraa M., Conte M.S., Moll F.L., Verhaar M.C. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J. Am. Heart Assoc.* 2016, 5 (2), e002938. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002938>
6. Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASC II).  
[TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II). Management of peripheral arterial disease. (In Russian)]
7. Gallino A., Aboyans V., Diehm C. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2014, 35 (17), 1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu071>
8. Cho I., Chang H.J., Sung J.M. et al.; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation.* 2012, 126 (3), 304–313. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380>
9. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С. Госпитальные исходы реконструктивных вмешательств на аорто-бедренном сегменте у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018, 24 (2), 139–145. PMID: 29924784  
[Burkov N.N., Kazantsev A.N., Tarasov R.S. Hospital'nye iskhody rekonstruktivnykh vmeshatel'stv na aorto-bedrennom segmente u patsientov s mul'tifokal'nym aterosklerozom [In-hospital outcomes of reconstructive interventions

- on the aortofemoral segment in patients with multifocal atherosclerosis]. *Angiol. Sosud. Khir.* 2018, 24 (2), 139–145. (In Russian) PMID: 29924784]
10. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология.* 2019, 13 (2), 159–172. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172>
  - [Grigor'ev V.S., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V. Anatomical SYNTAX Score: a tool for coronary artery disease severity assessment and predicting endovascular treatment outcomes. *Creative Cardiology.* 2019, 13 (2), 159–172. (In Russian). <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172>]
  11. Sumin A.N., Korok E.V., Gaifulin R.A. et al. Immediate Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Multifocal Atherosclerosis: Gender Differences. *Kardiologiya.* 2016, 56 (8), 33–39. (In Russian) <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.8.33-39>
  12. Akin I., Schneider H., Ince H. et al. Second- and third-generation drug-eluting coronary stents: progress and safety. *Herz.* 2011, 36 (3), 190–196. <https://doi.org/10.1007/s00059-011-3458-z>
  13. Yildiz M., Yildiz B.S., Gursoy M.O., Akin I. Recent developments in drug-eluting coronary stents. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2014, 14 (3), 220–224. <https://doi.org/10.2174/1871529x14666140823121609>
  14. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M. et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation.* 2012, 125 (23), 2873–2891. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014>
  15. Childers C.P., Maggard-Gibbons M., Ulloa J.G. et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst. Rev.* 2018, 7 (1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0635-z>
  16. Capodanno D., Musumeci G., Lettieri C. et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb. Haemost.* 2015, 114 (2), 423–431. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1057>
  17. D'Ascenzo F., Barbero U., Abdirashid M. et al. Incidence of Adverse Events at 3 Months Versus at 12 Months After Dual Antiplatelet Therapy Cessation in Patients Treated With Thin Stents With Unprotected Left Main or Coronary Bifurcations. *Am. J. Cardiol.* 2020, 125 (4), 491–499. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.058>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Каличава Алексей Годердзиевич** – врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ООО «СМ-Клиника», Москва. E-mail: olexa737@gmail.com

**Ярахмедов Тахир Фидарисович** – врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ООО «СМ-Клиника», Москва.

**Загорюлько Алексей Иванович** – заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер». E-mail: Alexrus80@yandex.ru

**Куртасов Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, заведующий региональным сосудистым центром, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, хирург ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница». E-mail: drokk19@rambler.ru

**Ширяев Александр Игоревич** – заведующий отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ООО «СМ-Клиника», Москва.

**Колединский Антон Геннадьевич** – доктор мед. наук, профессор, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница»; заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5112-3068>. E-mail: koledant@mail.ru

\* **Адрес для переписки:** Колединский Антон Геннадьевич – E-mail: koledant@mail.ru

**Alexey G. Kalichava** – Yarakhmedov Takhir Fidarisovich – physicians at the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, SM-Clinic, Moscow. E-mail: olexa737@gmail.com

**Tahir F. Yarakhmedov** – Yarakhmedov Takhir Fidarisovich – physicians at the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, SM-Clinic, Moscow.

**Alexey I. Zagorulko** – Head of the Department of Endovascular Methods of Treatment, State Budgetary Institution of Healthcare “Moscow Regional oncology dispensary”. E-mail: Alexrus80@yandex.ru

**Dmitry S. Kurtasov** – candidate of medical sciences, Head of the Department of endovascular methods of diagnosis and treatment of the regional vascular center, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow region “Serguiev Posad regional hospital”. E-mail: drokk19@rambler.ru

**Alexander I. Shiryaev** – Head of the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, SM-Clinic, Moscow.

**Anton G. Koledinsky** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Regional vascular center, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow region “Serguiev Posad regional hospital”; Head of the Department of Cardiology, Rengenendovascular and Hybrid Methods of Diagnostics and Treatment, Faculty of Continuing Medical Education, RUDN, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5112-3068>. E-mail: koledant@mail.ru

\* **Address for correspondence:** Anton G. Koledinsky – E-mail: koledant@mail.ru

Статья получена 2 апреля 2021 г.  
Manuscript received on April 2, 2021.

Принята в печать 5 июня 2021 г.  
Accepted for publication on June 05, 2021.



## Синергизм между методами диагностики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы

Л.С. Уанн<sup>1</sup>, В.Е. Сеницын<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Консультант-кардиолог, Санта-Фе, Нью-Мехико, США

<sup>2</sup> Руководитель отдела лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Сердечно-сосудистая лучевая диагностика появилась в 1895 г., сразу после открытия рентгеновских лучей. Последовательное появление ангиографии, методов ядерной медицины, эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) внесло огромный вклад не только в диагностику, но и в развитие методов лечения всех болезней сердца и сосудов. В настоящее время КТ сердца и сосудов стала универсальным методом диагностики хронической ишемической болезни сердца. МРТ стала одним из главных методов диагностики кардиомиопатий и миокардитов. Последние клинические исследования показали возможность улучшения прогноза у кардиологических пациентов при правильном применении современных методов лучевой диагностики. Изменения и инновации в диагностике и методах лечения сердечно-сосудистых заболеваний привели к лучшему пониманию патофизиологии и индивидуализированному высокоэффективному лечению важнейших болезней сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, рентгенография, ангиография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, сцинтиграфия миокарда, перфузия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

## Synergy between imaging and therapeutics in cardiovascular medicine

L.S. Wann<sup>1</sup>, V.E. Sinitsyn<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Consultant, Santa Fe, New Mexico, USA

<sup>2</sup> Head of Radiology Department of Tomography, Moscow, Russia

Cardiovascular diagnostic imaging appeared in the year 1895, immediately after the discovery of X-rays. After this discovery, such imaging modalities as cardiac catheterization, invasive angiography, nuclear cardiac imaging, echocardiography, cardiac and coronary computed tomography and magnetic resonance imaging, hybrid imaging have made a tremendous contribution both in the diagnosis of all cardiac diseases and contributed to the progress of cardiac surgery and cardiovascular interventions. Today coronary CT angiography is one of the leading modalities for diagnosis and risk stratification of patients with stable coronary diseases and acute chest pain. Cardiac MRI is an imaging modality of choice for the diagnosis of cardiomyopathies and myocarditis. The latest clinical trials demonstrated that the evidence-based application of modern cardiac imaging could improve the long-term prognosis in cardiac patients. Radical changes and progress in diagnostic cardiac imaging contributed to a better understanding of cardiovascular pathophysiology and optimal individualized treatment of the most important diseases of the heart and vessels.

**Keywords:** cardiology, cardiovascular surgery, x-rays, angiography, computed tomography, magnetic resonance imaging, echocardiography, myocardial scintigraphy, perfusion, atherosclerosis, coronary artery disease

В течение многих веков диагностика и лечение болезней сердца и сосудов практически не существовали (с современной точки зрения). Врачи прошлого могли только мечтать о том, чтобы увидеть изображение сердца пациента *in vivo*.

Ситуация радикально изменилась после того, как в 1895 г. В.К. Рентген открыл удивительные невидимые лучи, названные впоследствии в его честь (1, 2). Новый метод моментально стал применяться для диагностики болезней сердца и сосудов, так как рентгенологи сразу же были поражены тем, что помимо изображений легких и костей скелета они могли видеть на рентгеновских снимках и экранах тени камер сердца и магистральных сосудов, а также кальцинаты в их стенках и в перикарде. Уже в начале XX века появились работы, описывающие диагностику различных сердечно-сосудистых болезней, появилось понятие о патологических типах конфигурации камер сердца (“аортальная”, “митральная”, “трапециевидная”), стала возможной диагностика многих болезней сердца, аневризм аорты, оценка размеров сердечно-сосудистых структур (2).

Практически сразу сердечно-сосудистые хирурги оценили роль рентгенографии в диагностике врожденных пороков сердца (таких, как тетрада Фалло, дефекты перегородок, транспозиция магистральных сосудов и др.) (3, 4). Еще до эры внедрения искусственного кровообращения благодаря рентгенодиагностике и великолепному знанию клинической картины заболеваний кардиохирурги получили возможность выполнять сложнейшие кардиохирургические вмешательства – даже экспериментальные пересадки сердца (5).

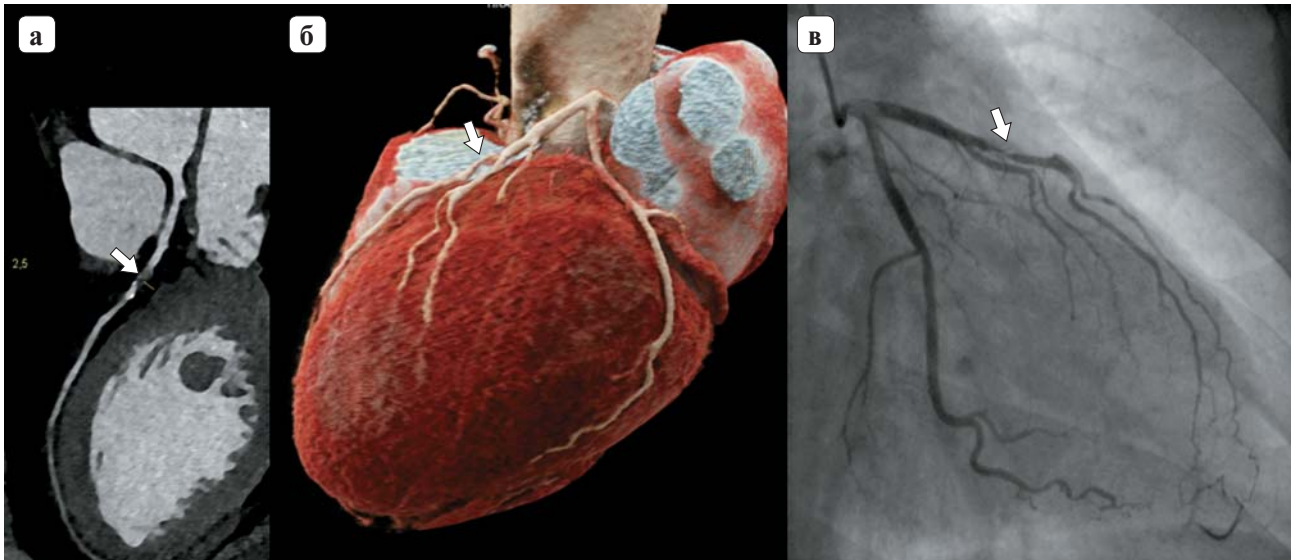
Настоящий прорыв в диагностике болезней сердца произошел еще до Второй мировой войны. В 1926 г. Вернер Форсман впервые выполнил зондирование сердца, а в 1931 г. – ангиокардиографию. Как раз в конце 20-х годов XX века появились первые рентгеноконтрастные препараты для внутрисосудистого введения. Вторая мировая война затормозила, но не остановила работы в этой области. Американские врачи, развивая работы Форсмана, усовершенствовали технику зондирования и катеризации сердца и сосудов с внутриартериальным введением контрастных веществ и измерением давления в них. В 1956 г. W. Forssmann, A. Cournand и D. Richards по-

лучили Нобелевскую премию за работы 1920-х и 1930-х годов, в ходе которых селективная ангиография была использована для изучения физиологии сердца и легких. С этого времени можно уже говорить о появлении синергизма между повышением возможностей сердечно-сосудистой диагностики и улучшением техники операций на сердце (примерно тогда же была введена в практику техника операций на сердце с искусственным кровообращением и гипотермией) (6–8).

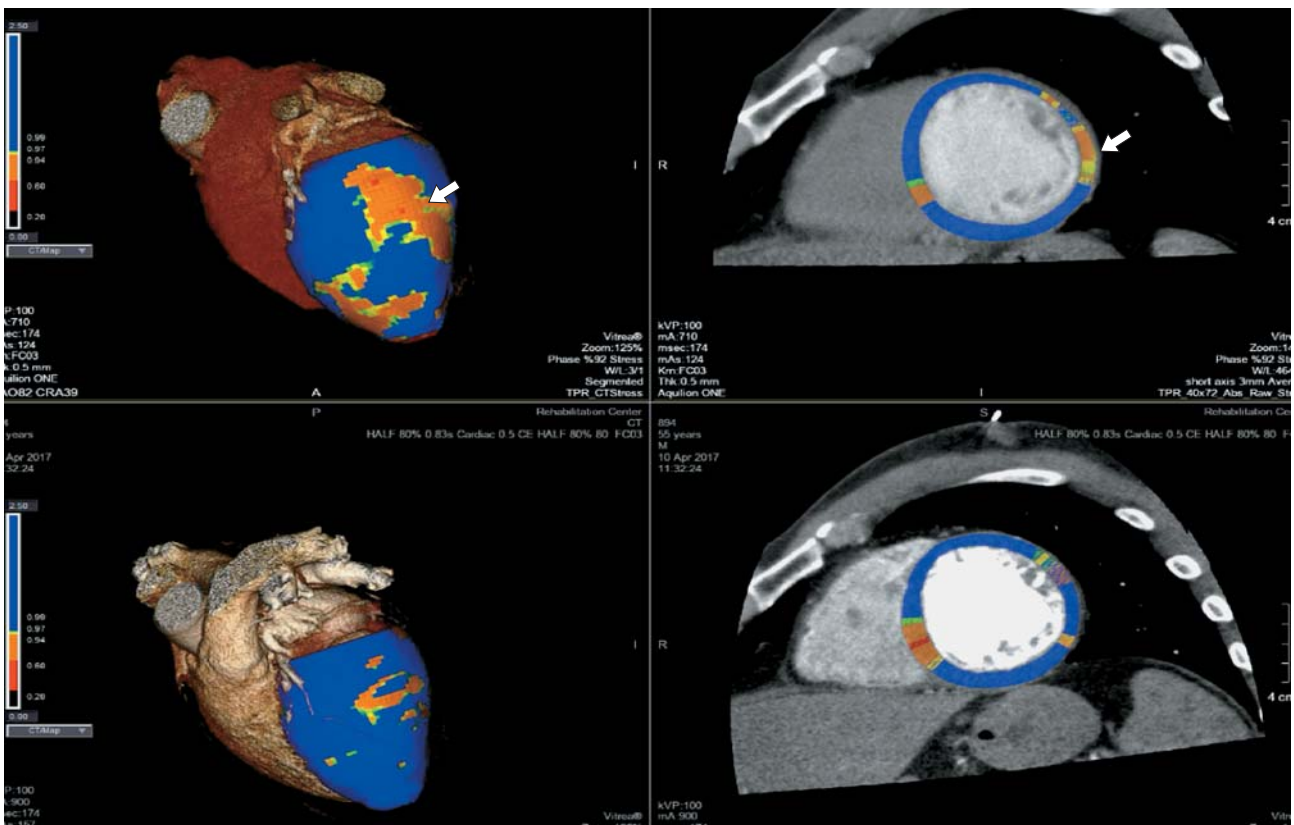
В дальнейшем процесс развития лучевой диагностики болезней сердца и сосудов существенно ускорился. В конце 60-х годов XX века многочисленные работы в области ультразвуковой диагностики привели к внедрению в практику эхокардиографии и доплерографии (9, 10), что можно назвать еще одной революцией в кардиологической диагностике. Эхокардиография стала методом “первой линии” в диагностике и количественной оценке анатомии и функции камер сердца, миокарда, клапанного аппарата, сосудов. Метод постоянно развивается, появились методики трехмерной и четырехмерной эхокардиографии, чреспищеводного и внутрикоронарного ультразвукового исследования, стресс-эхо, эластографии миокарда и многие другие.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и сосудов стала внедряться в практику кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии давно – с 1982–1984 гг. (11, 12), но ее масштабное применение началось с конца XX века. Появление “быстрых” импульсных последовательностей привело к развитию кино-МРТ сердца, МР-ангиографии. Огромную роль в МРТ сердца и сосудов сегодня играет контрастное усиление препаратами гадолиния. С их помощью стали возможны анализ перфузии миокарда, выявление острого инфаркта и рубцовых поражений, диагностика миокардитов, амилоидоза, саркоидоза и фиброзных изменений миокарда некоронарной природы при различных кардиомиопатиях. Появление T1- и T2-картирования миокарда еще более расширило возможности метода для характеристики миокарда (13).

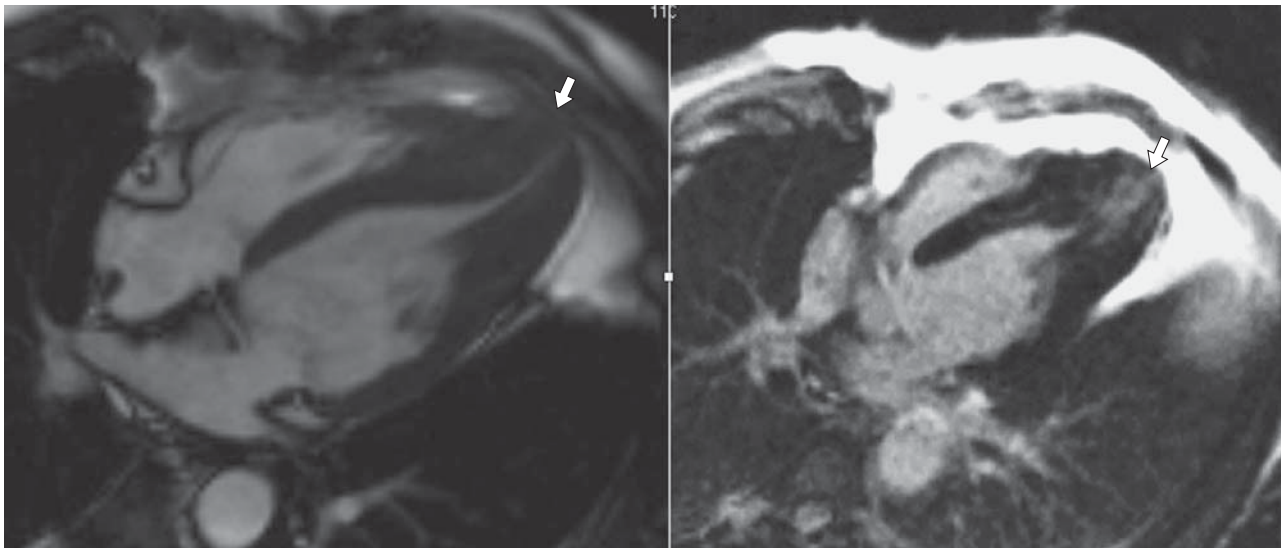
Как и в XVIII–XIX веках, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца составляют существенную долю в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Но начиная с XX века и по сегодняшние дни



**Рис. 1.** Возможности КТА в диагностике коронарных стенозов. КТ-ангиограммы у 58-летнего пациента с атипичной болью в грудной клетке. **а** – реконструкция по ходу передней межжелудочковой артерии; **б** – трехмерная реконструкция. Значимый стеноз артерии указан стрелками. Данные КТА полностью совпадают с результатами инвазивной коронарографии (**в**, стрелка).



**Рис. 2.** Выявление дефекта перфузии миокарда левого желудочка с помощью перфузионной КТ. Нижний ряд – изображения в покое, верхний ряд – на фоне вазодилатации аденозином. Дефект перфузии указан стрелкой.



**Рис. 3.** МРТ у пациента с гипертрофической кардиомиопатией. МРТ выявляет выраженную гипертрофию миокарда верхушки левого желудочка (левое изображение, стрелка). МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием (правое изображение) выявляет некоронарогенный фиброз миокарда в области верхушки.

атеросклероз остается основной проблемой человечества. Даже эпидемия COVID не может сравниться с ней по масштабности.

После того как М. Sones и Е.К. Shirey (14, 15) усовершенствовали технику коронарной ангиографии и создали методику селективной коронарографии, произошло существенное развитие сердечно-сосудистой хирургии, стали широко выполняться операции аортокоронарного (АКШ) и маммарокоронарного шунтирования. Важнейшими и самыми распространенными методиками оперативного лечения коронарного атеросклероза стали сначала баллонная ангиопластика коронарных артерий, а затем – стентирование.

Несмотря на прогресс неинвазивной коронарной ангиографии с помощью компьютерной томографии (КТ), прямая коронарография остается важнейшим методом отбора пациентов для коронарного шунтирования и эндоваскулярных вмешательств. Внедрение методики оценки фракционного резерва кровотока сделало ее новым “золотым стандартом” в оценке значимости коронарных стенозов.

В течение десятилетий врачи пытались создать методы оценки изучения миокардиального кровотока (анализ перфузии миокарда). Начиная с 1970-х годов ведущую роль в этой области играют однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Как правило, эти методики изучают миокар-

диальный кровоток в покое и в условиях фармакологического стресса (16).

Опыт радионуклидных исследований был использован при создании и апробации методик перфузионной МРТ и КТ сердца. Обе эти методики по своей информативности сегодня не уступают радионуклидным методам, при этом они гораздо быстрее и удобнее для применения в практической медицине. Стресс-эхокардиография также применяется для этой же цели. Она позволяет анализировать появление и степень нарушений сократимости миокарда в ишемизированных сегментах. Анализ перфузии миокарда дает возможность отличать атеросклеротические поражения, вызывающие ишемию миокарда и требующие оперативного или эндоваскулярного лечения (17, 18).

В последние годы отмечается триумфальное шествие КТ сердца и сосудов, КТ ангиографии (КТА). КТ коронарных артерий с кардиосинхронизацией стала возможной в 80-х годах XX века после появления электронно-лучевой томографии (ЭЛТ) (17–23). Именно в эру ЭЛТ была разработана простая и быстрая оценка кальциноза коронарных артерий, как одного из самых лучших биомаркеров наличия и выраженности коронарного атеросклероза. Позднее было показано, что величина так называемого кальциевого индекса является отличным предиктором риска ближайших неблагоприятных коронарных событий, который превосходит в этом отношении традицион-



ные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС) (24–26). В дальнейшем появление и прогресс спиральной, а затем мультиспиральной, мультidetекторной КТ привели к тому, что она полностью вытеснила ЭЛТ и стала основным методом неинвазивной ангиографии, включая коронарную. Прогресс коронарной КТА привел к тому, что, неожиданно для многих специалистов, она стала одним из рекомендуемых методов “первой линии” для диагностики ИБС. Это нашло отражение в последней версии (2019) рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО). Современные системы КТ позволяют получать неинвазивные трехмерные изображения сердца и коронарных артерий за доли секунды, без артефактов от движений сосудов и при этом – с низкой лучевой нагрузкой (27–30).

Появившаяся в 90-х годах прошлого века простая и быстрая методика неинвазивной количественной оценки кальциноза коронарных артерий с помощью КТ без контрастного усиления позволяет рассчитывать так называемый кальциевый индекс и на его основе стратифицировать асимптомных пациентов относительно риска ближайших коронарных событий. Этот метод позволяет также уточнять показания к профилактическому назначению статинов (31).

В последние годы коронарная КТА стала использоваться для оценки морфологии коронарных бляшек, обеспечивая диагностическую информацию в дополнение к кальциевому индексу. Были разработаны методы анализа данных КТА, позволяющие анализировать анатомические и функциональные данные сосудистой стенки в местах локали-

зации бляшек, оценивать кровоток в нормальных и стенозированных сегментах сосудов, что раньше было возможным только с помощью инвазивных методов (коронарография) (30).

В течение последних 10 лет были опубликованы результаты важнейших рандомизированных клинических исследований, в которых использовались различные методы кардиовизуализации, которые позволили нам выйти за пределы анализа выраженности коронарных стенозов и сосредоточиться на других фундаментальных проблемах, таких как анализ структуры бляшек, оценка общей атеросклеротической нагрузки артериального русла тела, выявление и оценка нестабильных бляшек, изучение новых подходов к пониманию и лечению атеросклероза (32–39). На основе этих исследований изучаются возможности применения новых методов лечения атеросклероза, отличающиеся от АКШ и стентирования, такие как механические и медикаментозные и немедикаментозные вмешательства (31, 40).

Одной из самых актуальных тем сегодня стало внедрение систем искусственного интеллекта и телемедицины в практику использования всех методов лучевой диагностики болезней сердца и сосудов и обработки их данных (41).

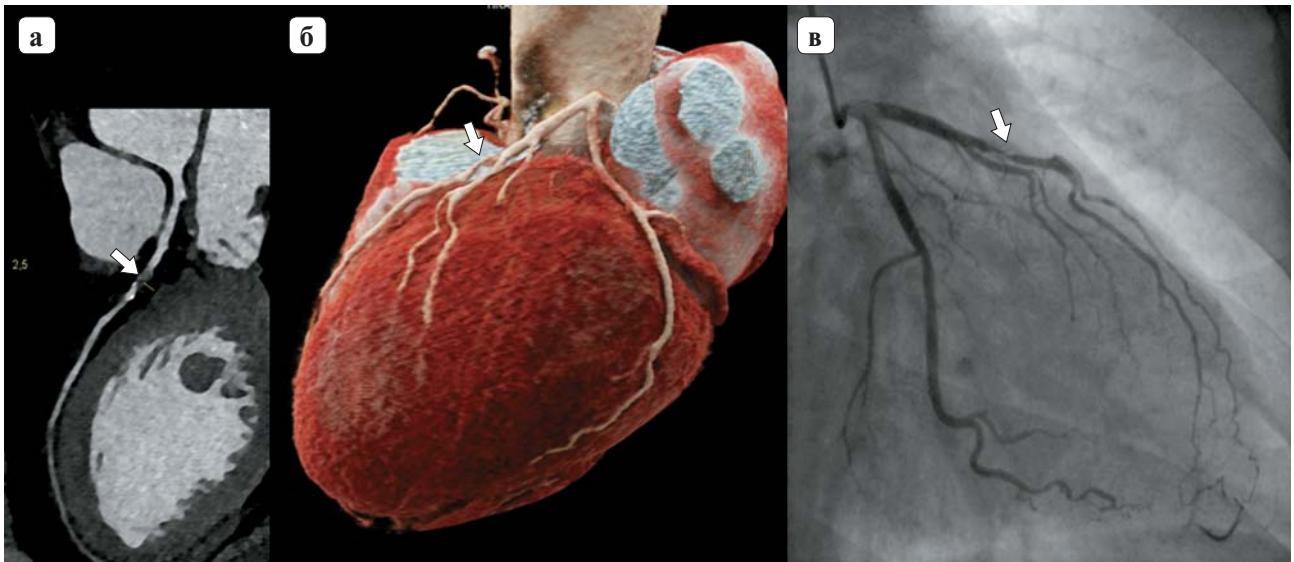
Все эти изменения и инновации, вместе взятые, привели к созданию нового, более эффективного и индивидуализированного подхода к кардиологическим пациентам, даже если у них нет доступа к современной кардиологической помощи (Evans, Harrington), и к лучшему пониманию патофизиологии и оптимальному лечению важнейших болезней сердца и сосудов (42, 43).

For many centuries, the diagnosis and the treatment of cardiovascular diseases were virtually inexistent (from the modern viewpoint). The old-day physicians could only dream of see in vivo images of a patient’s heart.

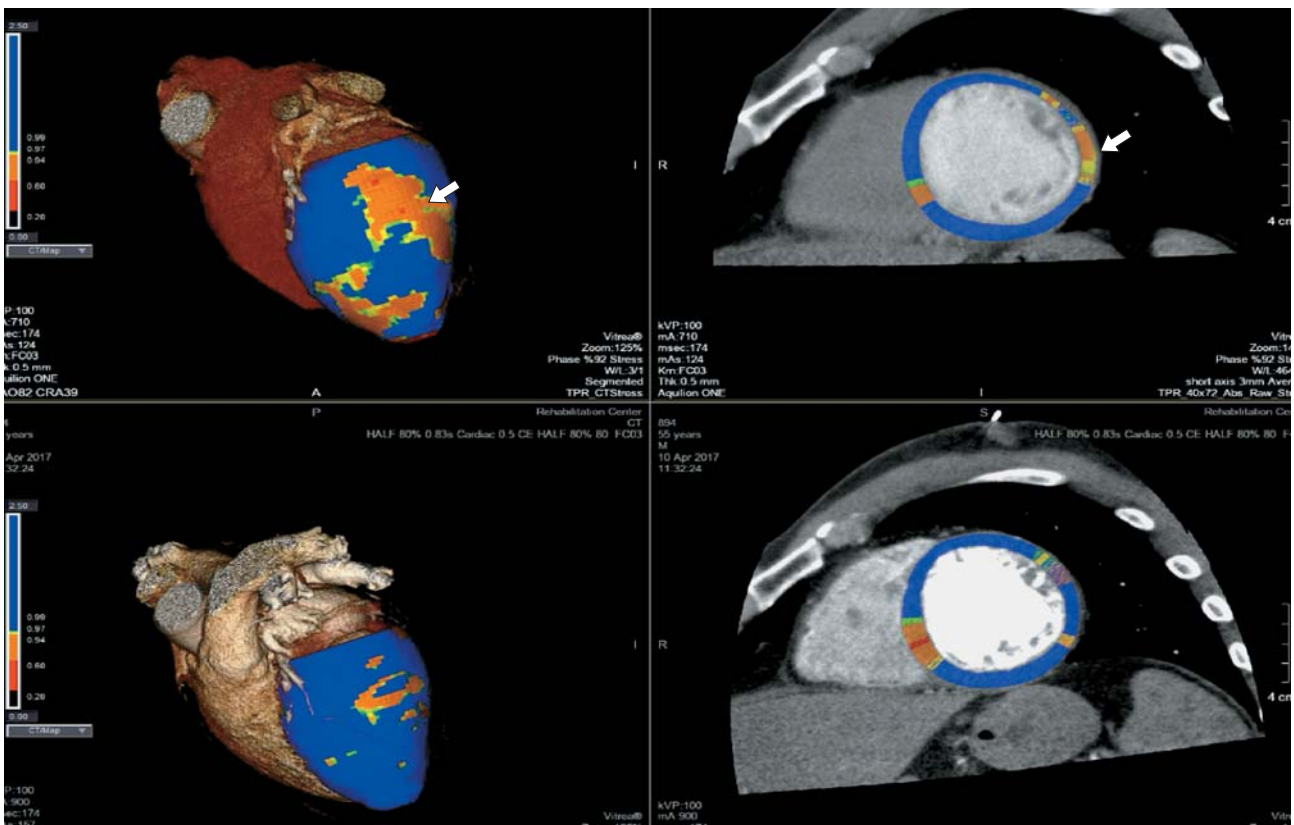
The situation changed dramatically in 1895, after W.C.Roentgen discovered miraculous unseen beams that afterwards were called after him (1, 2). The new method was immediately used for the diagnosis of cardiovascular diseases, as the specialists were surprised by the fact that besides lungs and bones, they could see the shadows of the cardiac cavities and the major vessels as well as calcium deposits in their walls and in the pericardium. The early

20th century was marked by publications focusing on the diagnosis of various cardiovascular diseases, the introduction of the concept of pathological types of cardiac cavities (“aortic”, “mitral”, “trapezoid”), the feasibility of various heart diseases, aortic aneurysms, the evaluation of the sizes of cardiovascular structures (2).

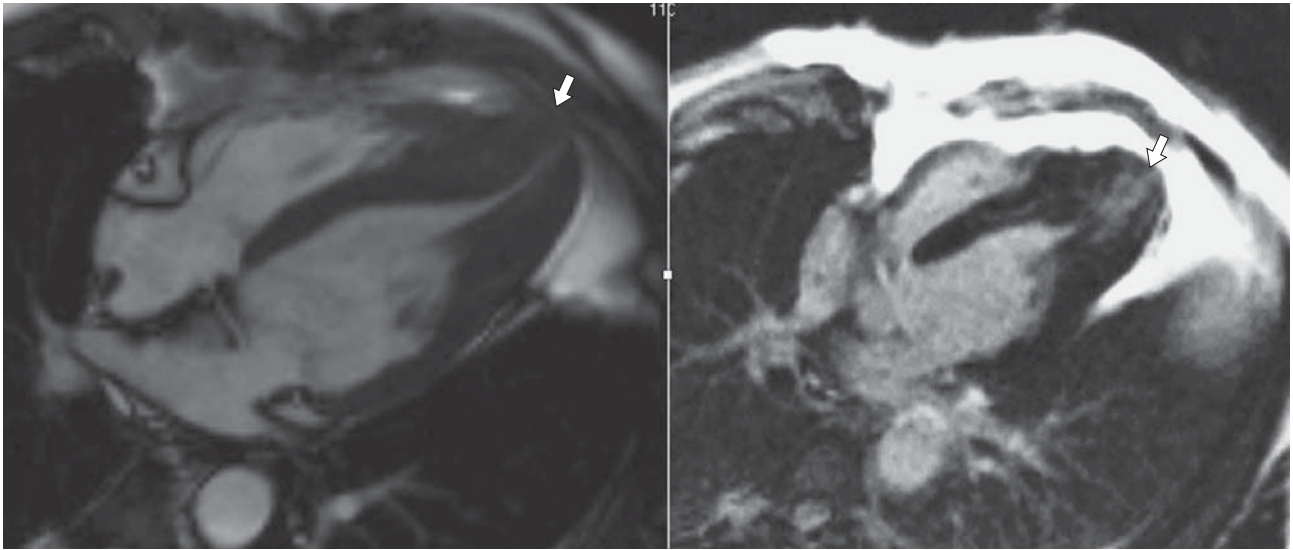
Cardiovascular surgeons were among the first to appreciate the role of the plain film X-ray findings of congenital heart diseases including tetralogy of Fallot, transposition of the great vessels and other simple and complex anomalies (3, 4). Early cardiac surgeons addressed conditions including patent ductus arteriosus, aortic coarctation, tetralogy of Fallot and mitral



**Fig. 1.** Possibilities of CTA in the diagnosis of coronary stenosis. CNF of a 58-year-old patient with atypical chest pain. **a** – reconstruction of the pathway of the left anterior descending artery; **б** – 3D reconstruction. The arrows mark the significant arterial stenosis. CTA data completely coincide with the results of invasive coronary angiography (**c**, arrow).



**Fig. 2.** Detection of left ventricular myocardial perfusion using perfusion CT. Lower row – images at rest, upper row – images obtained after adenosine vasodilation. The perfusion defect is marked by the arrow.



**Fig. 3.** MRI of a patient with hypertrophic cardiomyopathy. MRI reveals marked hypertrophy of the left ventricular apical myocardium (left, arrow). Cardiac MRI with delayed gadolinium enhancement (right) reveals non-coronary fibrosis in the apical region.

stenosis, even performing experimental heart transplants under induced hypothermia, without directly visualizing the open heart in the era before cardiopulmonary bypass, relying heavily on clinical and roentgenographic findings to guide them (5).

A true breakthrough in the diagnosis of cardiac diseases occurred before the World War II. In 1926, Werner Forssmann was the first to perform heart catheterization, and in 1931 – the aniocardiographic study. Just in the end of the 1920s, the first contrast media for intravascular administration were conceived. The WWII has hampered but not stopped the works in this field. The American physicians developed Forssmann's ideas, improved the techniques of heart canulation and catheterization with intraarterial administration of contrast media and pressure measurement. In 1956, Werner Forssmann, Andre Cournand and Dickinson Richards received a Nobel Prize for their work in the 1920s and 1930s applying selective angiography to pulmonary and cardiac physiology. From this time onward, one can speak about the synergy between the increasing possibilities of cardiovascular diagnosis and the improving technique of cardiac surgery, made possible by the invention of the cardiopulmonary bypass pump and hypothermia (6–8).

In the years that followed, the imaging of cardiovascular diseases made a significant progress. Echocardiography, first developed in the late 1960s, revolutionized the noninvasive visualization of cardiac structures and remains the first-line noninvasive imaging tool in cardi-

ology, now encompassing Doppler imaging of blood flow, tissue Doppler imaging, strain imaging, speckle tracking and 3D and transesophageal applications (9, 10). EchoCG became the “first-line modality” in the diagnosis and quantitative evaluation of the anatomy and functions of the cardiac cavities, the myocardium, the valvular apparatus and the vessels. The method keeps developing, and the techniques of 3D and 4D echocardiography, transesophageal and intracoronary ultrasound investigations, stress-echo, myocardial elastography and many other modalities are being increasingly used in clinical practice.

Cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI), developed beginning in the 1980s (11, 12), however its wide use started in late 1990s. The advent of “fast” MRI sequence led to the development of cardiac cine-MRI and MRI-angiography. It can provide very high resolution anatomic as well as functional images, especially when coupled with infusion of gadolinium contrast. These modalities make feasible the analysis of myocardial perfusion, the detection of acute myocardium infarction and scar lesions, the diagnosis of myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis and fibrous myocardial lesions of non-coronary origin in various cardiomyopathies. The advent of T1- and T2 mapping contributed to the broadening of this method's potential for myocardial characterization (13).

As in 18th-19th centuries, congenital and acquired valvular heart diseases remain major causes of death and morbidity. Meanwhile, atherosclerotic coronary disease has been the



leading cause of death in adults since the early 1900s, continuing even in this COVID era.

Imaging of the coronary arteries following M. Sones' and E.K. Shirey's (14, 15) demonstration of selective coronary angiography led directly to the development, validation and increasing popularity of coronary artery bypass surgery. Subsequently, balloon angioplasty of the coronary arteries and percutaneous techniques for angioplasty and intracoronary stent placement became the most important and widely used techniques for the treatment of coronary atherosclerosis.

Despite the progress of non-invasive coronary angiography using computed tomography, direct coronary angiography is still the essential method of patients selection for CABG and endovascular interventions. The introduction of the technique for the assessment of fractional flow reserve (FFR) made it a new "gold standard" for the evaluation of the severity of coronary arterial stenosis.

For many decades the physicians have searched for the methods allowing the evaluation of the myocardial blood flow (the analysis of myocardial perfusion). Beginning in the early 1970s, myocardial perfusion imaging, both single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), usually incorporated with exercise or pharmacologic stress testing, have become a mainstay for the diagnosis of myocardial ischemia, and a major justification for performing surgical or percutaneous revascularization (16).

The experience with radionuclide studies was used for the development and the approval of the techniques for cardiac perfusion MRI and CT. To date, both modalities possess informative value comparable to radionuclide technique, herewith they are much faster and handy for the use in medical practice. Stress-echocardiography also can be applied for this purpose. It allows to analyze the debut and the degree of severity of myocardial contractility abnormalities within ischemic segments. The analysis of myocardial perfusion permits to detect atherosclerotic lesions causing myocardial ischemia and requiring surgical or endovascular management (17, 18).

Recently, computed tomography (CT) of the heart and vessels, CT-angiography (CTA) are being used with increasing frequency. CT of the coronary arteries with cardiosynchronization became feasible in the 1980s, after the advent of electron beam computed tomography

(EBCT) (17–23). It helps to detect and quantify coronary artery calcification, being one of the best biomarkers of the presence and the severity of coronary atherosclerosis. Later, it has been shown that the degree of the so-called calcium index is a perfect risk predictor for early unfavorable coronary events, superior to the traditional risk factors for coronary heart disease (CHD) (24–26). The introduction and continued improvement of spiral, and then multispiral, multidetector CT has led to widespread use of this technique. It completely substituted EBT and became the essential modality of non-invasive angiography, including coronary angiography. The progress of coronary CTA unexpectedly made it one of the recommended "first line" modalities for the diagnosis of coronary heart disease. It has been reflected in the last edition (2019) of the Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the Russian Society of Cardiology (RSC). Current CT systems allow to obtain non-invasive 3D images of the heart and the coronary arteries within fractions of a second, without artefacts from vessels' motion and in addition – at a very low radiation dose (27–30).

The 1990s were marked by the advent of an easy and fast technique for non-invasive quantitative assessment of coronary arterial calcification. Coronary artery calcium (CAC) scoring with non-contrast CT identifies a highly specific feature of coronary atherosclerotic plaque that accurately predicts risk for coronary events and can effectively guide medical therapy with lipid lowering statins (31).

More recently, the use of coronary computed tomography angiography with intravenous contrast (CCTA) can provide incremental prognostic information on plaque morphology which supplements CAC scoring, and also yields highly accurate anatomic and functional data for the vascular wall in the sites of plaques location, allows to evaluate the blood flow in normal and stenotic segments – information previously available only using an intra-arterial angiographic approach (30).

Recent randomized clinical trials published in the last decade have led us to refocus our attention beyond arterial obstruction to other fundamental, non-obstructive features of atherosclerotic plaque that may be susceptible to treatments other than PCI or CABG to alleviate symptoms and prolong life (32–39). Current, fourth generation CT machines can deliver high precision images of the coronary arteries, including features of plaque composition and lo-



cal hemodynamics as well as markers of overall plaque burden which can lead to a better understanding of atherosclerosis and its treatment, both with mechanical intervention, pharmacologic and environmental approaches. This new CT technology allows rapid, accurate, noninvasive imaging with very little radiation exposure, which, together with modern telemedicine and machine learning can bring more effective, individualized care of coronary heart disease to many patients who do not now have access to specialized cardiac care (31, 40).

To date, one of the most burning issues is the introduction of artificial-intelligence technologies and telemedicine into the practical use of all the modalities of radial diagnosis of cardiovascular diseases as well as into their data processing (41).

All these changes and innovations taken together led to the establishment of a new, more effective and individualized approach to cardiovascular patients, even if they lack the access to modern cardiological medicine, as well as to better understanding of the pathophysiology and to the optimal management of the most severe cardiovascular diseases (42, 43).

## Список литературы [References]

- Abrams H.L. History of cardiac radiology. *Am. J. Roentgenol.* 1996, 167 (2), 431–438.  
<http://doi.org/10.2214/ajr.167.2.8686621>
- Glasser O. Wilhelm Conrad Roentgen and the early history of the X-rays. Springfield: IL. Thomas, 1934.
- Taussig H. Congenital malformations of the heart. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1947.
- Shumway N.E. F. John Lewis, MD: 1916–1993. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 61 (1), 250–251.  
[http://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00768-7](http://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00768-7)
- Cheremisova D., Kordzaya E., Glyantsev S. Professor Nikolai Petrovich Sinitsyn – Surgeon, physiologist, experimental transplantologist and cardiac surgeon. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017, 4, 151–168.  
<http://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-4-151-168>
- Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2014, 45, 220–224. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezt605>
- Stephenson L.W., Arbulu A., Bassett J.S. et al. Forest Dewey Dodrill: heart surgery pioneer. Michigan Heart, Part II. *J. Card. Surg.* 2002, 17 (3), 247–257; discussion 258–259. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2002.tb01210.x>
- de Roos A., Higgins C.B. Cardiac radiology: centenary review. *Radiology.* 2014, 273 (2, Suppl.), S142–S159. <http://doi.org/10.1148/radiol.14140432>
- Feigenbaum H., Waldhausen J.A., Hyde LP. Ultrasound diagnosis of pericardial effusion. *JAMA.* 1965, 191, 710–714. <http://doi.org/10.1001/jama.1965.03080090025006>
- Feigenbaum H., Zaky A., Grabhorn L.L. Cardiac motion in patients with pericardial effusion. A study using reflected ultrasound. *Circulation.* 1966, 34 (4), 611–619. <http://doi.org/10.1161/01.cir.34.4.611>
- Crooks L.E., Barker B., Chang H. et al. Magnetic resonance imaging strategies for heart studies. *Radiology.* 1984, 153 (2), 459–465.  
<http://doi.org/10.1148/radiology.153.2.6484178>
- Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Синицын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М.: Видар, 1997. 142 с. (монография)  
[Belenkov Yu.N., Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E. Magnetic resonance tomography of the heart and the vessels. Moscow: Vidar, 1997. 142 p. (monograph, in Russian)]
- Sibley C.T., Noureldin R.A., Gai N. et al. T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology.* 2012; 265 (3): 724–732.  
<http://doi.org/10.1148/radiol.12112721>
- Sones F.M. Jr. Cine-cardio-angiography. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1958, 5 (4): 945–979.  
[http://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)30724-6](http://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)30724-6)
- Sones F.M. Jr., Shirey E.K. Cine coronary arteriography. *Mod. Concepts. Cardiovasc. Dis.* 1962, 31, 735–738.
- Iskandrian A.E., Garcia E.V. Nuclear cardiac imaging: principles and applications. Oxford University Press, 2015. Print ISBN-13:9780199392094
- Nensa F., Bamberg F., Rischpler C. et al. European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR); European Association of Nuclear Medicine (EANM) Cardiovascular Committee. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Radiol.* 2018, 28 (10), 4086–4101. <http://doi.org/10.1007/s00330-017-5008-4>
- Wann L.S., Faris J.V., Childress R.H. et al. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation.* 1979, 60, 1300–1308.  
<http://doi.org/10.1161/01.cir.60.6.1300>
- Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography). Description of system. *Br. J. Radiol.* 1973, 46, 1016–1022.  
<http://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>
- Agatston A.S., Janowitz W.R., Hilder F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 15, 827–832.  
[http://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](http://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t)
- Breen J.F., Sheedy P.F. 2nd, Schwartz R.S. et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology.* 1992, 185 (2), 435–439. <http://doi.org/10.1148/radiology.185.2.1410350>
- Терновой С.К., Синицын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: Видар, 1998. 141 с.  
[Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E.. Spiral computed and electron beam angiography. Moscow: Vidar, 1998. 141 p. (In Russian)]
- Sinitsyn V.E., Achenbach S. Electron Beam Computed Tomography (EBCT). In: Oudkerk M. (eds). *Coronary Radiology. Medical Radiology (Diagnostic Imaging)*. Berlin: Springer, 2004.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-662-06419-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-662-06419-1_8)

24. Feiring A.J., Rumberger J.A., Skorton D.J. et al. Determination of left ventricular mass in the dog with rapid acquisition cardiac CT scanning. *Circulation*. 1985, 72, 1355. <http://doi.org/10.1161/01.cir.72.6.1355>
25. Rumberger J.A., Feiring A.J., Lipton M.J. et al. Use of ultrafast CT to quantitate myocardial perfusion: a preliminary report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987, 9, 59–69. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80083-9](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80083-9)
26. Reiter S.J., Rumberger J.A., Stanford W., Marcus M.L. Quantitative determination of aortic regurgitant volumes by cine computed tomography. *Circulation*. 1987, 76, 728–735. <http://doi.org/10.1161/01.cir.76.3.728>
27. Stanford W., Rooholamini M., Rumberger J.A., Marcus M.L. Evaluation of coronary bypass graft patency by ultrafast CT. *J. Thorac. Imaging*. 1988, 3, 52–55. <http://doi.org/10.1097/00005382-198804000-00006>
28. Rumberger J.A. Non-invasive coronary angiography using CT – ready to kick it up another notch? *Circulation*. 2002, 106, 2036–2038. <http://doi.org/10.1161/01.cir.0000037740.97150.43>
29. Poon M., Lesser J.R., Biga C. et al. Current evidence and recommendations for coronary CT First in evaluation of stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76 (11), 1358–1362. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.078>
30. Budoff M.J., Achenbach S., Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *JACC*. 2003, 42, 1867–1878. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.018>
31. Mszar R., Nasir K., Santos R.D. Coronary artery calcification in familial hypercholesterolemia: an opportunity for risk assessment and shared decision making with the power of zero? *Circulation*. 2020, 142, 1405–1407. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049057>
32. Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005, 111, 3481–3488. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878>
33. Kolte D., Libby P., Jang I.K. New insights into plaque erosion as a mechanism of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2021, 325 (11), 1043–1044. <http://doi.org/10.1001/jama.2021.0069>
34. Douglas P.S. Functional vs anatomical testing for patients with stable chest pain – binary or directional thinking? *JAMA Cardiol.* 2020, 5 (8), 868–869. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1582>
35. Van Rosendail A.R. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020, 21, 479–488. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jez322>
36. Min J.K., Labounty T.M., Gomez M.J. et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014, 232 (2), 298–304. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.025>
37. Han D., Berman D.S., Miller R.J.H. et al. Association of cardiovascular disease risk factor burden with progression of coronary atherosclerosis assessed by serial coronary computed tomographic angiography. *JAMA Netw Open*. 2020, 3 (7): e2011444. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11444>
38. Collet C., Conte E., Mushtaq S. et al. Reviewing imaging modalities for the assessment of plaque erosion. *Atherosclerosis*. 2021, 318, 52–59. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.017>
39. Tarkin M., Dweck M.R., Evans N.R. et al. Imaging Atherosclerosis. *Circ. Res*. 2016, 118, 750–769. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306247>
40. Hwang D., Kim H.J., Lee S.P. et al. Topological data analysis of coronary plaques demonstrates the natural history of coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021, 13, S1936–878X.
41. Seetharam K., Min J.K. Artificial intelligence and machine learning in cardiovascular imaging. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2020, 16 (4), 263–271. <http://doi.org/10.14797/mdcj-16-4-263>
42. Evans M.K. Health equity – are we finally on the edge of a new frontier? *N. Engl. J. Med.* 2020, 383 (11), 997–999. <http://doi.org/10.1056/NEJMp2005944>
43. Harrington R.A., Califf R.M., Balamurugan A. et al. Call to action: rural health: a presidential advisory from the American heart association and American stroke association. *Circulation*. 2020, 141 (10), e615–e644. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000753>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Уанн Л.С.** – консультант-кардиолог, Санта-Фе, Нью-Мехико, США.

**Синицын Валентин Евгеньевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; заведующий отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

\* **Адрес для переписки: Синицын Валентин Евгеньевич** – E-mail: vsini@mail.ru

**Samuel L. Wann** – Cardiology Consultant, Santa Fe, New Mexico, USA.

**Valentin E. Sinitsyn** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the radiology center of the FSU “Medical rehabilitation center of the Ministry of health of Russia”, President of the Russian Society of Radiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

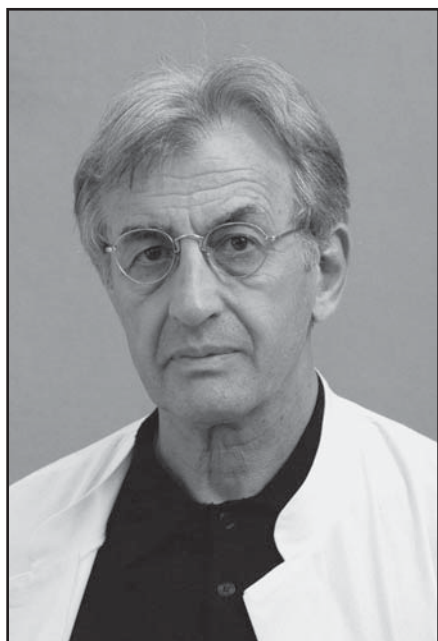
\* **Address for correspondence: Valentin E. Sinitsyn** – E-mail: vsini@mail.ru

Статья получена 25 февраля 2021 г.  
Manuscript received on February 25, 2021.

Принята в печать 5 июня 2021 г.  
Accepted for publication on June 05, 2021.

## Памяти В.В. Алекси-Месхишвили

### A tribute to V. Alexi-Meskhishvili



20 июля 2021 г. ушел из жизни наш друг и коллега, выдающийся кардиохирург, профессор Владимир Владимирович Алекси-Месхишвили.

В.В. Алекси-Месхишвили родился 2 марта 1941 г. в Тбилиси. В 1966 г. он окончил Тбилисский государственный медицинский институт. Его трудовая биография началась в Институте хирургии МЗ Грузии, откуда в 1968 г. он был направлен для учебы и повышения квалификации в Москву, в Институт сердечно-сосудистой хирургии (ИССХ) имени А.Н. Бакулева. В ИССХ он прошел путь от аспиранта до профессора, доктора медицинских наук, заведующего им же созданного первого в СССР отделения экстренной хирургии и интенсивной терапии детей первого года жизни с пороками сердца.

За время работы в Институте Владимир Владимирович вырос в высококвалифицированного специалиста, выполнявшего слож-

нейшие, зачастую уникальные операции на сердце у детей. С 1989 г. он жил и работал в Германии, где был приглашенным профессором и ведущим хирургом Немецкого сердечного Центра в Берлине (Deutsches Herzzentrum Berlin). Помимо ежедневных операций профессор вел огромную научную работу. Им было опубликовано более 690 статей, изданных в Германии, США и России, а также 10 монографий. Его научные интересы включали хирургию и интенсивную терапию врожденных пороков сердца, применение механических средств поддержки кровообращения, протезирование клапанов сердца у детей и историю хирургии сердца. Ни одной крупной конференции в Европе не проходило без его участия с ярчайшими выступлениями. Вклад профессора в отечественную хирургию сердца был отмечен Государственной премией СССР (1985 г.), премией Е.Н. Мешалкина (2011 г.), премией А.Н. Бакулева (2011 г.).

В 2014 г. Владимир Владимирович ушел на пенсию и перестал оперировать, но продолжал интересоваться работой коллег. Профессор стал идейным вдохновителем создания Общества детских кардиохирургов России. Он был постоянным модератором многих конференций по детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, читал лекции и проводил обучающие курсы, посетил все крупные российские центры сердечно-сосудистой хирургии, где являлся внештатным консультантом. Ежедневно он проводил консультации по сложным случаям для кардиологических клиник нашей страны – от Калининграда до Хабаровска.

Память о замечательном кардиохирурге, блестящем ученом, прекрасном человеке и друге Владимире Владимировиче Алекси-Месхишвили навсегда сохранится в наших сердцах.

Our dear friend and colleague, the eminent cardiac surgeon, Professor Vladimir Alexi-Meskhishvili passed away on July 20, 2021.

He was born in Tbilisi on March 2, 1941. In 1946, after graduating from the Tbilisi State medical institute in 1977, he started working in the Institute of Surgery of the Ministry of Healthcare of Georgia. In 1968, he was sent to Moscow for further study and advanced training in Bakoulev Institute for Cardiovascular surgery. In this Institute he made the way from a post-graduate student to Professor, Doctor of medical sciences; he was the founder and the Head of the Department of Emergency Surgery and Intensive Care for neonates and infants with congenital heart diseases, the first such service in the USSR. During his career in Bakoulev Institute, Vladimir Alexi-Meskhishvili became a highly skilled specialist, who performed the most complicated, often unique open-heart operations in children

From 1989, he lived and worked in Germany, being the invited Professor and the leading surgeon in German Heart Centre in Berlin (Deutsches Herzzentrum Berlin). Besides everyday work in the operating room, Professor Alexi-Meskhishvili conducted a huge research work. He is the author of over 690 papers, published in Germany, USA and Russia, including 10 monographs. His scientific inter-

ests included surgery and intensive care for congenital heart diseases, the use of mechanical devices for circulatory assistance, heart valve replacement in children and the history of cardiac surgery. His bright presentations were acclaimed at all major European conferences. The contribution of Vladimir Alexi-Meskhishvili in Soviet and Russian cardiac surgery was marked by the State Prize of the USSR (1985), E.N. Meshalkin award (2011), and A.N. Bakoulev award (2011).

In 2014, Professor Alexi-Meskhishvili went into retirement and stopped to operate, however he took a vivid interest in the work of his colleagues. He can be considered the mind behind the foundation of the Russian Society of Pediatric Cardiac Surgeons. He was a permanent moderator of numerous conferences on pediatric cardiology and cardiovascular surgery, he lectured and conducted the training courses, he visited all major Russian centers of cardiovascular surgery and was an outside consultant for them. Every day he gave the consultations on complicated cases for Russian cardiologic clinics from Kaliningrad to Khabarovsk.

The memory of an illustrious cardiac surgeon, a prominent researcher, a person of excellent qualities and a wonderful friend Vladimir Alexi-Meskhishvili is embalmed in our hearts.