

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015

Региональный алгоритм оказания помощи больным ИМпST

Факторы прогноза и отдаленные результаты выживаемости пациентов с ИМ, осложненным ранней постинфарктной стенокардией и сниженной функцией почек

Клинические варианты постинфарктного состояния

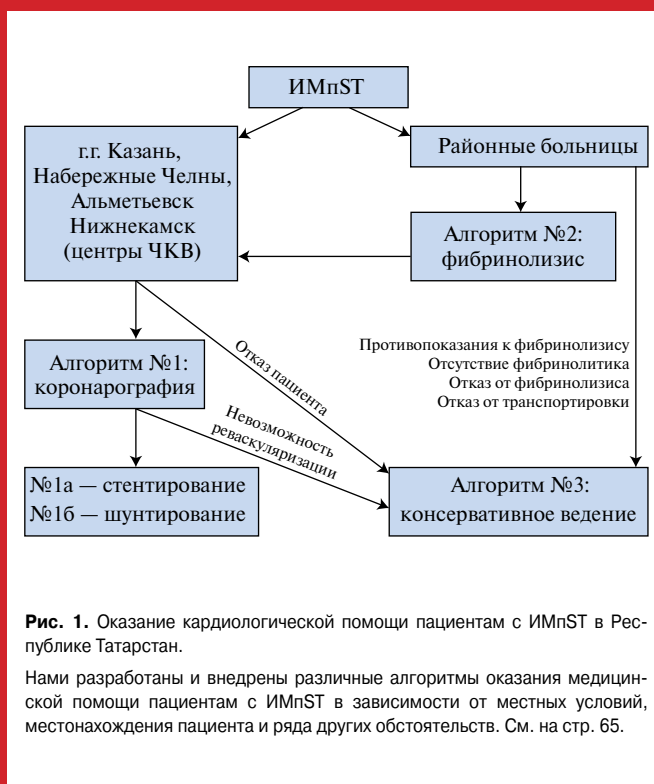
Фармакотерапия при ИМ: вклад генетических факторов

Инфаркт миокарда и гемофилия

Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых больных ИМпST при многососудистом поражении коронарного русла

В ФОКУСЕ:

Инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца



С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹

**БРИЛИНТА®**
тикагелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА®. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом сегмента ST (STEMI), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **ОСТОРОЖНОСТЬ.** Предосторожность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечными кровотечениями) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию, Тикагелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию ингибиторами рецепторов в ангиотензины. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипертонической или подострой аритмией в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагелора у пациентов с спонтанной или идиопатической инфильтрацией. Не рекомендуется совместное применение тикагелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении тикагелора и препарата Брилинта® рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови. Нет данных о совместном применении тикагелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гипертонические. Нервная система: нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровоизлияние из раны ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровоизлияние, запоры кожи и подкожные ткани; часто — подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыделительная система: нечасто — кровотечения из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечения на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечения после процедуры; редко — кровотечения из раны, травматическое кровоизлияние. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001058 от 27.10.2011

3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.

4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования: 3,143
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева Б. Ю.,
Иванова А. Е.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (131) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский А. Ш. (Москва)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Галявич А. С. (Казань)

Некрасова Л. И.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Перишук И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in SCOPUS

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 3,143
Impact-factor (RCI-2014) 1,134

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Instructions for authors:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Subscription: www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC “MK-Periodica”
in your country or to JSC “MK-Periodica”
directly: www.periodicals.ru

**For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 3 (131) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Galjavich A. S. (Kazan)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

6 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST
Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015

9 *Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*
2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Вафин А. Ю., Галявич А. С.
Региональный алгоритм оказания помощи больным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

64 *Vafin A. Yu., Galyavich A. S.*
Regional algorithm of care in ST elevation myocardial infarction

Хасанов Н. Р., Белкорей О. С., Дьякова Э. Н.
Факторы прогноза и отдаленные результаты выживаемости пациентов с инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией и сниженной функцией почек

66 *Khasanov N. R., Belkorey O. S., Dyakova E. N.*
Prognostic factors and longterm survival of myocardial infarction patients, complicated by early recurrent angina and renal function decrease

Кочергина А. М., Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Кашталап В. В., Кочергин Н. А., Барбараш О. Л.
Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

70 *Kochergina A. M., Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Kashtalap V. V., Kochergin N. A., Barbarash O. L.*
Results of endovascular revascularization in elderly patients with ST elevation myocardial infarction in multivessel disease

Говорин А. В., Рацина Е. В., Фетисова Н. В., Соколова Н. А.
Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда

75 *Govorin A. V., Ratsina E. V., Fetisova N. V., Sokolova N. A.*
Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction

Киргизова М. А., Рябов В. В., Суслова Т. Е., Штатолкина М. А., Марков В. А., Карпов Р. С.
Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

80 *Kirgizova M. A., Ryabov V. V., Suslova T. E., Shtatolkina M. A., Markov V. A., Karpov R. S.*
Long term clinical results of autologous CD133⁺ bone marrow cells transplantation in ST elevation myocardial infarction patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Хайрутдинова Г. И., Бабушкина Г. В.
Оценка диастолической функции левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа и толерантности к физической нагрузке у больных ИБС на фоне приема бисопролола и ивабрадина

87 *Khairutdinova G. I., Babushkina G. V.*
Assessment of diastolic function of the left ventricle, intima-media thickness and exercise tolerance in CHD patients taking bisoprolol and ivabradine

Максютова Л. Ф., Максютова А. Ф., Биккинина Г. М.
Исследование кардиопротективной и антиишемической эффективности стандартной терапии ишемической болезни сердца с включением периндоприла аргинина у больных пожилого возраста

92 *Maksyutova L. F., Maksyutova A. F., Bikkinina G. M.*
Study of cardioprotective and anti-ischemic effectiveness of standard treatment for ischemic heart disease with addition of perindopril arginine, in older patients

Теплова Н. В.
Клопидогрел при плановой реваскуляризации миокарда

97 Teplova N. V.
Clopidogrel for selective myocardial revascularization

Хрипун А. В., Малеванный М. В., Куликовских Я. В.,
Кастанаян А. А.
Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии
реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом
миокарда и подъемом сегмента ST

101 Khripun A. V., Malevanny M. V., Kulikovskikh Ya. V.,
Kastanyan A. A.
In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy
for ST elevation myocardial infarction

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Галявич А. С.
Клинические варианты постинфарктного состояния

107 Galyavich A. S.
Clinical types of postinfarction state

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Солодун М. В.
Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад
генетических факторов

111 Solodun M. V.
Conservative therapy in myocardial infarction: the impact
of genetic factors

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Галявич А. С., Стекольщикова Н. Ю., Касимова Р. А.,
Мухамедназарова Ф. И.
Инфаркт миокарда и гемофилия

117 Galyavich A. S., Stekolshchikova N. Yu., Kasimova R. A.,
Mukhamednazarova F. I.
Myocardial infarction and hemophilia

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



- › Снижение риска смерти на 37 %
- › Защита органов-мишеней от повреждения
- › Снижение выраженности симптомов и клинических признаков СН
- › Высокий уровень безопасности и переносимости

РЕАСАНЗ® – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РЕАСАНЗ® / REASANZ™. Лекарственная форма, Серелаксин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. **Показания к применению.** Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками. **Противопоказания.** Шок различной этиологии. Повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Выраженная обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). **Препарат Реасанз®** не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемую дозу препарата Реасанз® следует рассчитывать, исходя из массы тела пациента, и разводить в 250 мл 5%-го стерильного раствора декстрозы (глюкозы) для проведения двух последовательных внутривенных инфузий по 24 часа каждая при постоянной скорости введения 10 мл/ч. Если уровень САД снижается более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт.ст., скорость в/в инфузии препарата Реасанз® необходимо уменьшить на 50%. Если САД снижается у пациента до уровня ниже 100 мм рт.ст., следует прекратить инфузию препарата Реасанз®, **С осторожностью.** В связи с риском выраженного снижения АД во время введения препарата Реасанз® следует регулярно контролировать АД. Применение препарата Реасанз® у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердца или недавно перенесенными цереброваскулярными заболеваниями, такими как инсульт, не рекомендуется. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение препарата Реасанз® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется, за исключением случаев, когда предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований, посвященных взаимодействию серелаксина с другими лекарственными препаратами, не проводилось. **Побочное действие.** Часто (1–10%): выраженное снижение АД. **Форма выпуска.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. По 3,5 мл во флакон из бесцветного стекла класса I, укупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышечкой из полипропилена. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Teerlink et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet 2013; 381: 29–39;
Косицына И.В., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и соавт. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности // Кардиологический вестник, 2014; 2 (9): 68–74.
СН – сердечная недостаточность.
Рег. удост. ЛП-002410 от 31.03.2014

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

ООО «Новartis Фарма»: Россия, 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;
тел.: (495) 967-12-70; факс: (495) 967-12-68; www.novartis.ru

529076/REA/A4/03.16/7000

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Уважаемые коллеги!

Очередной номер Российского кардиологического журнала посвящен преимущественно вопросам инфаркта миокарда — одной из наиболее сложных проблем в кардиологии.

Данный номер открывается переводом Рекомендаций Европейского кардиологического общества по ведению больных острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST, вышедших в свет в сентябре 2015г. Можно выделить ряд основных положений этих рекомендаций. При проведении коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства рекомендуется использовать преимущественно радиальный доступ. Применение данного доступа не только уменьшает число сосудистых осложнений и кровотечений, но и снижает общую смертность. Подробно обсуждается вопрос о двойной антиагрегантной терапии. В целом, длительность двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства должна быть 1 год, однако при высоком риске кровотечений этот срок можно ограничить 3-6 месяцами при установленном стенте с лекарственным покрытием. У пациентов с высоким риском ишемических событий лечение двумя антиагрегантами может быть продлено до 30 месяцев (рекомендация IIb A).

В рубрике “Оригинальные статьи” представлены работы отечественных ученых по разным проблемам инфаркта миокарда — от патогенеза (в частности, статья о роли биомаркеров коллагена и гликозаминогликанов в формировании соединительной ткани) и до лечения (статья, посвященная эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пожилых больных при многососудистом поражении, что сегодня является предметом многочисленных дискуссий). Вызывает



интерес статья по региональному алгоритму лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

В разделе “Мнение по проблеме” представлена работа по постинфарктному периоду.

Надеюсь, что статьи данного номера вызовут интерес у читателей и побудят к обсуждению данных тем в дальнейших номерах журнала.

Раздел “Обзор литературы” посвящен анализу генетических факторов в лечении инфаркта миокарда. Приводятся данные по влиянию полиморфизма ряда генов на эффективность фармакотерапии при инфаркте миокарда.

Раздел “Клинический случай” представлен весьма редким сочетанием инфаркта миокарда и гемофилии.

Думаю, что читателям будет интересен и полезен в практическом отношении данный номер Российского кардиологического журнала.

д.м.н., профессор, вице-президент РКО
Галявич Альберт Сарварович

Ксарелто® снижает риск смерти¹ у пациентов после ИМ*

Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией** после ИМ*¹ на фоне синусового ритма

-  На 45% снижает риск СС смерти¹
-  На 20% снижает риск СС смерти / инфаркта / инсульта¹
-  На 35% снижает риск тромбоза стента^{2,b}
-  Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных¹

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклопидином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период лактации (перiod грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется к применению у данной категории пациентов; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, эликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: – при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном

или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочного кровотечения в анамнезе); – при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они имеют повышенный риск кровотечения; – у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловые противогрибковые препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск кровотечения может быть повышенным в таких группах пациентов, как, например, пациенты с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или принимающие сопутствующие лекарственные препараты, оказывающие влияние на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая смертельные исходы) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровоте-

чения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боли в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения, также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровотечение, кровохарканье, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОКС – острый коронарный синдром.

* ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

** в комбинации с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК + клопидогрел; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда.

^b Тромбозы стента подтвержденные или вероятные (согласно определениям ARC – Academic Research Consortium).

1. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): Insights from the ATLAS ACS 2 TIMI 51 trial. P5518 ESC CONGRESS 2014.
2. Gibson C.M. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23; 62(4): 286–90.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Можно ли уменьшить негативный эффект промедления с чрескожным вмешательством (ЧКВ) при остром инфаркте миокарда? Pryds, et al. (2016) сообщают об ишемическом preconditionировании, которое проводилось пациентам с острым коронарным синдромом, если по каким-то причинам они не могли максимально быстро попасть в ангиографическую операционную. Процедура состояла в четырёх пяти-минутных периодах пережатия верхней конечности. В качестве меры влияния на миокард оценивались данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Всего было включено 129 пациентов. Значимых различий в повреждении миокарда между группой экстренного ЧКВ и группой preconditionирования плюс ЧКВ не было при времени “звонок-баллон” (время от приёма вызова скорой помощи до вмешательства) менее 120 минут. При задержке и времени более 120 минут различие стало достоверным и существенным. Авторы заключают, что в случае промедления с ЧКВ может быть полезно кратковременное ишемическое preconditionирование.

(По данным: *Heart*, 2016)

Проведён системный обзор методов ведения больных с сердечной недостаточностью. Авторы Clark, et al. (2016), после анализа 33 исследований (включая 18 рандомизированных) сделали следующие выводы: из отдельных протоколов и программ ведения больных следует выделять ключевые патофизиологические механизмы эффективности и в дальнейшем применять их, а не “переписывать” одинаковые протоколы ведения. Самыми многообещающими механизмами являются: увеличение понимания пациентом своего состояния и эффективности самостоятельного контроля; вовлечение его семьи и всех, кто за ним ухаживает, а также повышение психосоциального благополучия и применение современных технических средств.

(По данным: *Heart*, 2016)

Каковы изменения метаболизма сердца при сердечной недостаточности и кардиомиопатии, изучали Aubert, et al. (2016). Методом количественной протомики митохондрий (в лабораторных условиях) они установили, что количество белка, связанного с использованием жирных кислот, было снижено. Напротив, была повышена экспрессия бета-гидроксифутират дегидрогеназы 1, ключевого белка в окислении кетонов. Дополнив методы исследования ядерным магнитным резонансом и масс-спектрометрией, авторы подтвердили, что в сердце с нарушенной функцией происходит сдвиг в сторону утилизации кетонов как окислительного источника АТФ.

(По данным: *Circulation*, 2016)

По-прежнему актуально исследование влияния диабета на течение коронарной патологии. Koskinas, et al. (2016) исследовали данные 6 тысяч пациентов в 4 исследованиях чрескожного вмешательства, стратифицировав их по наличию диабета и оценке по шкале SYNTAX до 11 и более. Показано, что, несмотря на использование современных стентов с лекарственным покрытием, вероятность повторной реваскуляризации была выше у больных диабетом; при этом, шкала SYNTAX была независимым предиктором неблагоприятных исходов, однако не указывала на участие в них диабета.

(По данным: *Circ: Cardiovascular Interventions*, 2016)

Влияет ли оптимизм на исходы острого коронарного синдрома? Huffman, et al. (2016) провели исследование личностных факторов оптимизма и благодарности (*gratitude*) в ассоциации с физической активностью, биомаркерами прогноза и повторными госпитализациями после острого коронарного синдрома. Пациенты оценивались через 2 недели после коронарного события и через 6 месяцев наблюдения при помощи психологических методик. Показано, что исходный оптимизм был связан с более высокой физической активностью через полгода даже после уравнивания по исходной активности, социальным факторам и другим переменным. Меньше было и число повторных госпитализаций (ОР 0,92). Связи с уровнями биомаркеров выявлено не было. Различий по паттерну “благодарность” также выявлено не было. Авторы отмечают, что следует внедрять в практику психологические вмешательства, которые бы повышали уровень оптимизма пациентов после острого коронарного синдрома.

(По данным: *Circ: Quality and Outcomes*, 2016)

Сообщается о вопросах эффективности и безопасности препарата ворапаксар при остром коронарном синдроме без подъёма ST (NSTEMI). Авторы Harskamp, et al. (2016) по результатам протокола TRACER показывают, что возможно различие действия этого антагониста PAR у пациентов нативных или уже принимающих тиазопиридины. В этом исследовании из 1513 пациентов с NSTEMI только 11,7% уже получали антитромбоцитарную терапию. Обнаружено, что частота умеренных или тяжёлых GUSTO-кровотечений была чуть выше в группе ворапаксара по сравнению с плацебо (ОР 1,10) у получавших тиазопиридины пациентов, тогда как среди нативных ОР было 1,32. Авторы отмечают, что у принимавших исходно антитромбоцитарную терапию больных могут проявляться неожиданные реакции на добавление нового препарата, что требует внимания.

(По данным: *Eur Heart J Acute CV Care*, 2016)

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST 2015

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST

Авторы/члены рабочей группы: Marco Roffi* (Председатель) (Швейцария), Carlo Patrono* (Сопредседатель) (Италия), Jean-Philippe Collet[†] (Франция), Christian Mueller[†] (Швейцария), Marco Valgimigli[†] (Нидерланды), Felicità Andreotti (Италия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Michael A. Borger (Германия), Carlos Brotons (Испания), Derek P. Chew (Австралия), Baris Gencer (Швейцария), Gerd Hasenfuss (Германия), Keld Kjekshus (Дания), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ulf Landmesser (Германия), Julinda Mehilli (Германия), Debabrata Mukherjee (США), Robert F. Storey (Великобритания), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Helmut Baumgartner (Координатор рецензирования) (Германия), Oliver Gaemperli (Координатор рецензирования) (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Colin Baigent (Великобритания), Héctor Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Scipione Carerj (Италия), Filip Casselman (Бельгия), Thomas Cuisset (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Великобритания), Martin Halle (Германия), Christian Hamm (Германия), David Hildick-Smith (Великобритания), Kurt Huber (Австрия), Efsthios Iliodromitis (Греция), Stefan James (Швеция), Basil S. Lewis (Израиль), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Dimitrios Richter (Греция), Thomas Rosemann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Ph. Gabriel Steg (Франция), Christian Vrints (Бельгия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Marco Roffi, Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland, Tel: +41 22 37 23 743, Fax: +41 22 37 27 229, E-mail: Marco.Roffi@hcuge.ch
Carlo Patrono, Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Rome, Italy, Tel: +39 06 30154253, Fax: +39 06 3050159, E-mail: carlo.patrono@rm.unicatt.it

[†]Авторы, ответственные за разделы, перечислены в Приложении.

Обозреватели Комитета по практическим рекомендациям ЕОК и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным вмешательствам (European Association of Percutaneous Interventions; EAPCI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Сосудистая патофизиология и микроциркуляция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 9–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63>

Ключевые слова: помощь при остром коронарном синдроме, острый коронарный синдром, ангиопластика, антикоагуляция, аспирин, атеротромбоз, бета-блокаторы, бивалирудин, шунтирование, кангрелор, отделение грудной боли, клопидогрель, дабигатран, диабет, ранняя инвазивная стратегия, эноксапарин, Европейское общество кардиологов, фондапаринукс, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, рекомендации, гепарин, высокочувствительный тропонин, ишемия миокарда, нитраты, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, антитромбоцитарные препараты, прасугрел, рекомендации, реваскуляризация, мониторинг ритма, ривароксабан, статины, стент, тикагрелор, нестабильная стенокардия, ворапаксар.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016), 37: 267-315, doi:10.1093/eurheartj/ehv320, Online publish-ahead-of-print 11 September 2015

Адаптированный перевод на русский язык: Галявич А. С., Камалова Д. Р.

Научное редактирование перевода выполнено: Галявич А. С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета.

2015 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROMES IN PATIENTS PRESENTING WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION

Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 9–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63>

Key words: acute cardiac care, acute coronary syndromes, angioplasty, anticoagulation, apixaban, aspirin, atherothrombosis, beta-blockers, bivalirudin, bypass surgery, cangrelor, chest pain unit, clopidogrel, dabigatran, diabetes,

early invasive strategy, enoxaparin, European Society of Cardiology, fondaparinux, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, guidelines, heparin, high-sensitivity troponin, myocardial ischaemia, nitrates, non-ST-elevation myocardial infarction, platelet inhibition, prasugrel, recommendations, revascularization, rhythm monitoring, rivaroxaban, statin, stent, ticagrelor, unstable angina, vorapaxar.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	13
1. Преамбула.....	15
2. Введение.....	16
2.1. Определения, патофизиология и эпидемиология.....	16
2.1.1. Универсальное определение ИМ	16
2.1.1.1. ИМ тип 1	16
2.1.1.2. ИМ тип 2.....	17
2.1.2. Нестабильная стенокардия в эру определения вчТ	17
2.1.3. Патофизиология и эпидемиология	17
3. Диагноз.....	17
3.1. Клиническая картина	17
3.2. Физикальное обследование	17
3.3. Методы диагностики	18
3.3.1. Электрокардиография	18
3.3.2. Биомаркеры	19
3.3.3. Алгоритмы постановки и исключения диагноза.....	20
3.3.4. Неинвазивная визуализация	21
3.3.4.1. Функциональная оценка.....	21
3.3.4.2. Анатомическая оценка	22
3.4. Дифференциальный диагноз.....	23
4. Оценка рисков и исходы	23
4.1. Клиническая картина, электрокардиограмма и биомаркеры.....	23
4.1.1. Клиническая картина	23
4.1.2. Электрокардиограмма	23
4.1.3. Биомаркеры	24
4.2. Оценка риска ишемии	24
4.2.1. Оценка острого риска.....	24
4.2.2. Мониторинг сердечного ритма	25
4.2.3. Долгосрочный риск	25
4.3. Оценка риска кровотечений.....	25
4.4. Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторинга ритма у лиц с подозрением на ОКСбпСТ	26
5. Лечение.....	27
5.1. Фармакологическое лечение ишемии	27
5.1.1. Общие поддерживающие меры.....	27
5.1.2. Нитраты.....	27
5.1.3. Бета-блокаторы.....	27
5.1.4. Другие классы препаратов	28
5.1.5. Рекомендации по применению антиишемических препаратов в острую фазу ОКСбпСТ	28
5.2. Ингибирование тромбоцитов.....	28
5.2.1. Аспирин.....	28
5.2.2. Ингибиторы P2Y ₁₂	28
5.2.2.1. Клопидогрель	28
5.2.2.2. Прасугрел.....	29
5.2.2.3. Тикагрелор	30
5.2.2.4. Кангрелор	31
5.2.3. Сроки назначения ингибиторов P2Y ₁₂	31
5.2.4. Мониторинг ингибиторов P2Y ₁₂	32

5.2.5. Преждевременное прекращение приема пероральной антиагрегантной терапии.....	32
5.2.6. Длительность двойной антиагрегантной терапии	32
5.2.7. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa	33
5.2.7.1. Назначение “upstream” в сравнении с назначением во время процедуры.....	34
5.2.7.2. Комбинации ингибиторов P2Y ₁₂	34
5.2.7.3. Дополнительная антикоагулянтная терапия	34
5.2.8. Ворапаксар.....	34
5.2.9. Рекомендации по ингибированию тромбоцитов при ОКСбпСТ	34
5.3. Антикоагуляция	34
5.3.1. Антикоагуляция в острую фазу	34
5.3.1.1. Нефракционированный гепарин.....	35
5.3.1.2. Низкомолекулярный гепарин.....	36
5.3.1.3. Фондапаринукс	36
5.3.1.4. Бивалирудин	36
5.3.2. Антикоагуляция по окончании острой фазы	37
5.3.3. Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ.....	38
5.4. Назначение пероральных антиагрегантов у пациентов, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов.....	38
5.4.1. Пациенты, перенесшие ЧКВ	38
5.4.2. Пациенты, перенесшие или требующие шунтирования	41
5.4.3. Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов	41
5.5. Лечение острых кровотечений	42
5.5.1. Общие поддерживающие меры	42
5.5.2. Кровотечения при приеме антиагрегантов	42
5.5.3. Кровотечения при приеме антагонистов витамина К.....	42
5.5.4. Кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К.....	42
5.5.5. Кровотечения, не связанные с местом пункции.....	42
5.5.6. Кровотечения, связанные с ЧКВ	42
5.5.7. Кровотечения, связанные с шунтированием коронарных артерий.....	42
5.5.8. Трансфузионная терапия.....	42
5.5.9. Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ.....	42
5.6. Инвазивная коронарная ангиография и реваскуляризация	42
5.6.1. Инвазивная коронарная ангиография.....	43
5.6.1.1. Ангиографические характеристики	43
5.6.1.2. Определение локализации поражения.....	43
5.6.1.3. Фракционный резерв кровотока	44
5.6.2. Сравнение рутинного инвазивного подхода с селективным инвазивным подходом	44
5.6.3. Сроки проведения инвазивной стратегии.....	45
5.6.3.1. Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч).....	45
5.6.3.2. Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч).....	45
5.6.3.3. Инвазивная стратегия (<72 ч).....	46
5.6.3.4. Селективная инвазивная стратегия	46
5.6.4. Консервативное лечение.....	47
5.6.4.1. У пациентов с ИБС	47
5.6.4.1.1. Необструктивная ИБС.....	47
5.6.4.1.2. ИБС не подлежащая реваскуляризации	48
5.6.4.2. У пациентов с нормальными коронарными ангиограммами	48
5.6.5. Чрескожное коронарное вмешательство.....	48
5.6.5.1. Технические аспекты и проблемы	48
5.6.5.2. Сосудистый доступ.....	48
5.6.5.3. Стратегии реваскуляризации и исходы	49
5.6.6. Коронарное шунтирование	49
5.6.6.1. Сроки проведения операции и прекращение приема антикоагулянтов	50
5.6.6.2. Рекомендации по периоперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в КШ	50
5.6.6.3. Технические аспекты и исходы	50
5.6.7. ЧКВ в сравнении с КШ.....	50
5.6.8. Лечение пациентов с кардиогенным шоком	51
5.6.9. Рекомендации по инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ.....	51
5.7. Гендерные особенности	52
5.8. Особые группы и состояния	52
5.8.1. Пожилые пациенты и ослабленные пациенты	52
5.8.1.1. Рекомендации по лечению пожилых пациентов с ОКСбпСТ.....	52
5.8.2. Сахарный диабет.....	52
5.8.2.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с сахарным диабетом	52
5.8.3. Хроническая болезнь почек	53
5.8.3.1. Корректировка дозирования антитромботических препаратов.....	53

5.8.3.2. Рекомендации по лечению пациентов ОКСбпСТ и хронической болезнью почек	53
5.8.4. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность	53
5.8.4.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с острой сердечной недостаточностью	53
5.8.4.2. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с возникшей впоследствии сердечной недостаточностью	54
5.8.5. Фибрилляция предсердий	54
5.8.5.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с фибрилляцией предсердий	54
5.8.6. Анемия	55
5.8.7. Тромбоцитопения	55
5.8.7.1. Тромбоцитопения, связанная с приемом ингибиторов гликопротеина Пб/Ппа	55
5.8.7.2. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	55
5.8.7.3. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с тромбоцитопенией	55
5.8.8. Пациенты, требующие назначения анальгетиков или противовоспалительных лекарств	55
5.8.9. Хирургия, не связанная с вмешательством на сердце	55
5.9. Длительное лечение	55
5.9.1. Медикаментозное лечение, направленное на вторичную профилактику	55
5.9.1.1. Липидснижающая терапия	55
5.9.1.2. Антитромботическая терапия	55
5.9.1.3. Ингибиторы АПФ	55
5.9.1.4. Бета-блокаторы	56
5.9.1.5. Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов	56
5.9.1.6. Антигипертензивная терапия	56
5.9.1.7. Сахароснижающая терапия у больных с сахарным диабетом	56
5.9.2. Изменение образа жизни и кардиореабилитация	56
5.9.3. Рекомендации по длительному лечению после перенесенного ОКСбпСТ	56
6. Показатели эффективности	57
7. Резюме стратегий лечения	57
Степень 1: Начальная оценка и выбор стратегии	57
Степень 2: Проверка диагноза, оценка рисков и мониторинг ритма	58
Степень 3: Антитромботическая терапия	59
Степень 4: Инвазивная стратегия	59
Степень 5: Способы реваскуляризации	59
Степень 6: Выписка из больницы и лечение после выписки	59
8. Пробелы в доказательных данных	60
9. Чему нужно следовать и не следовать из представленных практических рекомендаций	60
10. Web дополнение	62
11. Благодарности	62
12. Приложение	62

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

ACCF/АНА — Фонд Американской коллегии кардиологов/
Американская ассоциация сердца
AAC — Американская Ассоциация сердца
ESC — Европейское общество кардиологов
NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
FDA — администрация по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов

Сокращения

ABK — антагонисты витамина К
ABC — активированное время свертывания крови
АДФ — аденозиндифосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
В/в — внутривенно
ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация
вчТ — высокочувствительный сердечный тропонин
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ — доверительный интервал
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор
ИМ — инфаркт миокарда
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КК — креатинкиназа
КК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы
КТ — компьютерная томография
КШ — коронарное шунтирование
ЛЖ — левый желудочек
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ сердца — магнитно-резонансная томография сердца
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НФГ — нефракционированный гепарин
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКС — острый коронарный синдром
ОР — отношение рисков
ОСР — относительное снижение риска
ОШ — отношение шансов
п/к — подкожно
п/о — перорально
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибрилятор
СС — сердечно-сосудистый
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФРК — фракционный резерв кровотока
ХБП — хроническая болезнь почек
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиограмма
BARC — Bleeding Academic Research Consortium Академический исследовательский консорциум по кровотечениям
BMS — голометаллический стент
CHA₂DS₂-VASC Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) — Vascular disease, Age 65 — 74, Sex category шкала оценки тромботического риска (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет дважды, диабет, инсульт дважды, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол)

CPG — Committee for Practice Guidelines комитет по разработке практических рекомендаций
CYP P450 — цитохром P450
DES — стент с лекарственным покрытием
GP IIb/IIIa — гликопротеиды IIb/IIIa HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений (гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, колебания МНО, старческий возраст, приём препаратов/алкоголя)
MACE — большое сердечно-сосудистое нежелательное событие
NOAC — пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К
RIVAL — лучевой или бедренный доступ при коронарографии
TVR — целевая сосудистая реваскуляризация

Клинические исследования

ACCOAST — Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (Исследование прасугрела во время ЧКВ или в качестве пре-терапии на момент диагноза у пациентов с ИМбпST)
ACTION — Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (Регистр по лечению острого коронарного синдрома и результатам вмешательства)
ACUITY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (Стратегия выбора острой катетеризации и неотложного вмешательства)
ADAPT-DES — Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents (Оценка двойной антиагрегантной терапии у больных со стентами с лекарственным покрытием)
APPRAISE — Apixaban for Prevention of Acute Ischaemic Events (Апиксабан для профилактики острых ишемических событий)
ATLAS ACS 2-TIMI 51 — Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 (Терапия антагонистами Ха для снижения сердечно-сосудистого риска в дополнение к аспирину с или без терапии тиенопиридинами у лиц с ОКС — Тромболизис у лиц с инфарктом миокарда 51)
CHAMPION — Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (Кангрелор против стандартной терапии для достижения оптимального эффекта в подавлении тромбоцитов)
CREDO — Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (Клопидогрель для снижения частоты сердечно-сосудистых событий)
CURE — Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (Клопидогрель при нестабильной стенокардии для предотвращения повторных событий)
CURRENT-OASIS 7 — Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events — Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes (Оптимальное дозирование клопидогреля и аспирина для снижения частоты сердечно-сосудистых событий-7 организация оценки стратегий по ведению ишемического синдрома)
EARLY-ACS — Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (Раннее применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ОКС без подъема сегмента ST)
FREEDOM — Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (Оценка будущей реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом: оптимальное лечение больных с многососудистым поражением)
GRACE 2.0 — Global Registry of Acute Coronary Events 2.0 (Всемирный регистр острых коронарных событий)
GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries (Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазмина для закрытых коронарных артерий)

HORIZONS — Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (Гармонизация исходов реваскуляризации и стентирования при остром инфаркте миокарда)

IMPROVE-IT — IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Снижение исходов сердечно-сосудистых событий: международное исследование по оценке эффективности Vytorin® (эзетимиб/симвастатин))

ISAR-CLOSURE — Instrumental Sealing of ARterial puncture site — CLOSURE device versus manual compression (Инструментальная компрессия места пункции артерии — использование устройств CLOSURE в сравнении с ручной компрессией)

ISAR-REACT — Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment (Внутрикоронарное стентирование и анти тромботический режим — быстрое раннее вмешательство для лечения коронарных событий)

ISAR-TRIPLE — Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (Тройная терапия у пациентов на пероральной антикоагуляции после имплантации стента с лекарственным покрытием)

MATRIX — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (Исследование по снижению нежелательных эффектов в виде кровотечения по средством применения лучевого доступа и системного введения Ангиокса)

MERLIN — Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (Метаболическая эффективность Раналазина по снижению ишемии у больных с ОКС без подъема сегмента ST)

MINAP — Myocardial Infarction National Audit Project (Национальный проект по аудиту инфаркта миокарда)

OASIS — Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes (Организация по оценке стратегий лечения ишемического синдрома)

PARADIGM-HF — Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (Проспективное сравнение ингибитора рецептора к ангиотензину неприлизина с иАПФ для определения влияния на глобальную заболеваемость и смертность от сердечной недостаточности)

PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, применяющих тикагелор в сравнении с группой плацебо на фоне приема аспирина и предшествующего тромболитика во время инфаркта миокарда 54)

PLATO — PLATelet inhibition and patient Outcomes (Исследование блокирования тромбоцитов и исходы)

POISE — PeriOperative ISchemic Evaluation (Периоперативная оценка ишемии)

SAFE-PCI — Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women (Исследование по оценке места доступа при ЧКВ у женщин)

SWEDHEART — Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (Основанная на фактических данных шведская Веб-система по укреплению и развитию помощи при сердечных заболеваниях, оцениваемая согласно рекомендованным принципам терапии)

SYNERGY — Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial (Новая стратегия по улучшению исходов, основанная на применении эноксапарина, реваскуляризации и ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa)

SYNTAX — SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией)

TACTICS — TIMI 18 Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (Лечение стенокардии аггрататом и установление стоимости при инвазивной и консервативной стратегии)

TIMACS — Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (Сроки вмешательства у пациентов с ОКС)

TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (Тромболитиз при инфаркте миокарда)

TRA 2P-TIMI 50 — Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (Антагонисты к рецепторам тромбина в качестве вторичной профилактики атеротромботических ишемических событий — тромболитиз при инфаркте миокарда 50)

TRACER — Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (Применения антагонистов к рецепторам тромбина для сокращения числа сердечно-сосудистых событий при ОКС)

TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (Целевое ингибирование тромбоцитов для выявления оптимальной стратегии лечения ОКС)

TRITON TIMI-38 — Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (Исследование улучшения терапевтических исходов оптимизированием блокады тромбоцитов при помощи прасугрела — протокол группы Тромболитиз при инфаркте миокарда 38)

WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting (Какая антиагрегантная и антикоагулянтная терапия является оптимальной у пациентов с пероральной антикоагуляцией и стентированием коронарной артерии)

ZEUS — Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates (Стент Endeavor Sprint, покрытый зотаролимусом, в качестве неопределенного кандидата в стенты с лекарственным покрытием)

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помочь практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь врачам-практикам в принятии каждодневных решений; однако конечное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью практика(ов), в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) выпущено довольно много рекомендаций, как и другими обществами и организациями. Поскольку рекомендации влияют на клиническую практику, были разработаны специальные критерии для создания рекомендаций, чтобы принятие решений было максимально прозрачным для пользователей. Подобные критерии для Рекомендаций ESC/EACTS могут быть найдены на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации отражают официальную позицию ESC по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

В члены Рабочей Группы ESC были выбраны профессионалы, занимающиеся данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с политикой Комитета ESC по Практическим Реко-

мендациям (CPG). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая оценку отношения “риск-польза”. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были оценены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларацию конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в декларации интересов, возникавшие в период написания текста, сообщались в ESC и обновлялись. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

Комитет CPG наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Рекомендации ESC подвергаются тщательной проверке в CPG и внешними экспертами. После соответствующей проверки Рекомендации одобряются всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается CPG для публикации в Европейском Кардиологическом Журнале. Рекомендации были созданы после тщательного рассмотрения научных и медицинских данных доступных на момент написания.

Целью создания Рекомендаций является не только объединение результатов самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить Рекомендации в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды,

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

буклеты с основными выдержками, суммарные карточки для неспециалистов и электронные версии для цифровых устройств (смартфоны и т.д.). Эти версии являются сокращенными и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайте ESC. ESC поддерживает Национальные общества в распространении, переводе и внедрении всех Рекомендаций. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику. Работникам здравоохранения предлагается взять на вооружение Рекомендации ESC при принятии решений по стратегии профилактики, диагностики и лечения; однако никаким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

2. Введение

2.1. Определения, патофизиология и эпидемиология

Ведущий симптом, который инициирует каскад диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), является боль в грудной клетке. На основании электрокардиограммы (ЭКГ), должны быть выделены две группы пациентов:

(1) Пациенты с острой болью в грудной клетке и сохраняющимся более 20 мин подъемом сегмента ST.

Это состояние определено как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), который обычно характеризует полную окклюзию коронарной артерии. У большинства пациентов формируется инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Первичная цель лечения — быстрая, полная и стойкая немедленная реперфузия путем первичной ангиопластики или фибринолитической терапии [1].

(2) Пациенты с острой болью в грудной клетке без стойкого подъема сегмента ST.

На ЭКГ могут быть следующие изменения: преходящая элевация сегмента ST, стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, сглаженность зубцов T или псевдонормализация

зубцов T, кроме того, изменения на ЭКГ могут отсутствовать.

Клиническая картина ИМ с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST, ИМбпST) может варьировать от бессимптомных случаев до длительной ишемии, электрической или гемодинамической нестабильности или остановки сердца. В миокарде имеется некроз кардиомиоцитов или, значительно реже, ишемия миокарда без гибели клеток (нестабильная стенокардия). Небольшая часть пациентов может испытывать длительную ишемию миокарда, которая характеризуется одним или более из последующих проявлений: рецидивирующая или постоянная боль в грудной клетке, выраженная депрессия сегмента ST на ЭКГ, сердечная недостаточность и гемодинамическая или электрическая нестабильность. Из-за поражения миокарда и риска развития злокачественных желудочковых аритмий показана неотложная коронарная ангиография и, при необходимости, реваскуляризация.

2.1.1. Универсальное определение ИМ

Острый ИМ определяется как некроз кардиомиоцитов, в клинической картине соотносящийся с острой ишемией миокарда [2]. Для постановки диагноза острого ИМ необходимо сочетание критериев, а именно обнаружение увеличения и/или уменьшения уровней сердечных биомаркеров, преимущественно высокочувствительного сердечного тропонина (вчТ), по крайней мере, на одно значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения при наличии одного из следующих критериев:

- (1) Симптомы ишемии.
- (2) Новые или предположительно новые значимые изменения сегмента ST-T или блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ в 12 отведениях.
- (3) Появление патологических зубцов Q на ЭКГ.
- (4) Визуальные данные о новых или предполагаемых новых зонах потери жизнеспособного миокарда или нарушений региональной сократительной способности стенки.
- (5) Внутрикоронарный тромбоз, выявляемый на ангиографии или при аутопсии.

2.1.1.1. ИМ тип 1

ИМ тип 1 характеризуется разрывом, изъязвлением, эрозированием или расслоением атеросклеротической бляшки, приводящим к тромбозу одной или нескольких коронарных артерий, вызывающим снижение кровотока и/или дистальной эмболизацией и последующему некрозу миокарда. У пациента может быть выраженный коронарный атеросклероз, но, в ряде случаев (5-20%), может быть необструктивный коронарный атеросклероз или ангиографически нормальные коронарные артерии, особенно у женщин [2-5].

2.1.1.2. ИМ тип 2

ИМ тип 2 — это некроз миокарда, возникающий в результате дисбаланса между доставкой кислорода в миокард и потребностью [2]. Механизмы включают спазм коронарных артерий, коронарную эндотелиальную дисфункцию, тахикардию, брадикардию, анемию, дыхательную недостаточность, гипотензию и выраженную гипертензию. Кроме того, у критически больных пациентов и больных, подвергшихся большой внесердечной операции, некроз миокарда может быть связан с повреждающими эффектами фармакологических препаратов и токсинов [6].

Универсальное определение ИМ также включает ИМ тип 3 (ИМ, приведший к смерти, когда определение биомаркеров не было возможно) и ИМ 4 и 5 типов (связанных с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и коронарным шунтированием (КШ), соответственно).

2.1.2. Нестабильная стенокардия в эру определения вЧТ

Нестабильная стенокардия определяется как ишемия миокарда в покое или при минимальной физической активности при отсутствии некроза кардиомиоцитов. Среди случайных пациентов с подозрением на ОКСбпСТ, находящихся в отделении неотложной помощи, определение показателя вЧТ в качестве стандарта привело к повышению выявления инфаркта (~4% по абсолютной величине и 20% по относительному повышению) и соответственному уменьшению в выявлении нестабильной стенокардии [7-10]. В сравнении с пациентами с ИМбпСТ, у лиц с нестабильной стенокардией нет доказанного некроза миокарда, они имеют существенно низкий риск смерти и меньше получают эффекта от интенсивной антиагрегантной терапии, а также ранней инвазивной стратегии [2-4, 6-13].

2.1.3. Патофизиология и эпидемиология (см. Web дополнения)

3. Диагноз

3.1. Клиническая картина

Ангинозная боль у пациентов с ОКСбпСТ характеризуется следующим:

- Ангинозная боль в покое продолжительностью 20 мин;
- Впервые возникшая (*de novo*) стенокардия (II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [21]);
- Недавнее прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере, до III ФК (стенокардия крещендо); или
- Постинфарктная стенокардия.

Длительный приступ боли в области сердца наблюдается у ~80% пациентов, а впервые возникшая стенокардия или прогрессирующая стенокардия —

у ~20%. Типичная боль в области сердца характеризуется болью или тяжестью за грудиной (грудная жаба), иррадиирующей в левую руку, шею или челюсть, которая может быть преходящей (обычно продолжается несколько минут) или постоянной. Боль может сопровождаться потливостью, тошнотой, болью в животе, одышкой и обмороком. Нередко отмечаются атипичные проявления, такие как боль в эпигастриальной области, диспепсия или изолированная одышка. Атипичные симптомы чаще отмечаются у пациентов пожилого возраста, у женщин и больных сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью или деменцией [22-24]. Усиление симптомов при физической активности и их облегчение в покое повышает вероятность наличия ишемии миокарда [24]. Устранение симптомов после приема нитратов не специфично для ангинозной боли, так как это может быть связано с другими причинами боли в грудной клетке. У пациентов, находящихся в отделении неотложной помощи с подозрением на ИМ, роль определения характеристик боли в грудной клетке для постановки диагноза ИМ ограничено [24]. Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, диабет, гиперлипидемия, гипертензия, почечная недостаточность, предшествующее проявление ИБС, так же как поражения периферических и сонных артерий, повышают вероятность наличия ОКСбпСТ. Состояния, которые могут усугубить или ускорить развитие ОКСбпСТ, включают анемию, инфекции, воспалительный процесс, лихорадку, метаболические или эндокринные (в особенности щитовидной железы) нарушения.

3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование больных с подозрением на ОКСбпСТ малоинформативно. Признаки сердечной недостаточности, гемодинамической или электрической нестабильности требует быстрой диагностики и лечения. Аускультация сердца может выявить систолический шум вследствие ишемической митральной регургитации, которое ассоциировано с плохим прогнозом, или стенозом аорты (имитирующим ОКС) [25]. Редко систолический шум может указывать на механическое осложнение (например, отрыв папиллярных мышц или дефект межжелудочковой перегородки) подострого и, возможно, недиагностированного ИМ. Физикальное обследование может выявить признаки некоронарных причин болей в грудной клетке (например, ТЭЛА, острый аортальный синдром, миоперикардит, аортальный стеноз) или экстракардиальной патологии (например, пневмоторакс, пневмония или заболевания опорно-двигательного аппарата). В данном случае, наличие боли в грудной клетке, которая может быть воспроизведена пальпацией грудной клетки, имеет относительно высокую отрицательную предска-

тельную ценность для ОКСбпСТ [24, 26]. Согласно проявлениям, абдоминальные расстройства (например, спазм пищевода, эзофагит, язва желудка, холецистит, панкреатит) также могут рассматриваться в плане дифференциальной диагностики. Разница артериального давления между верхней и нижней конечностями или между руками, нерегулярный пульс, расширение яремных вен, шумы в сердце, шум трения плевры, боль, воспроизводимая пальпацией грудной клетки или живота, все предполагает к постановке альтернативного диагноза. Бледность, потливость или тремор могут указывать на такие состояния, как анемия и тиреотоксикоз [27].

3.3. Методы диагностики

3.3.1. Электрокардиография

ЭКГ покоя в 12 отведениях — это первый метод диагностики, который используют при подозрении на ОКСбпСТ (рис. 1). ЭКГ следует зарегистрировать в течение первых 10 мин после поступления в приемное отделение, или в идеале, после первого медицин-

ского контакта службами скорой помощи на догоспитальном этапе. ЭКГ должна быть немедленно проанализирована опытным врачом [28]. Для ОКСбпСТ характерны депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменения зубца T, в более чем трети случаев ЭКГ может быть нормальной [1, 18]. Если стандартные отведения не являются информативными, а пациент имеет признаки или симптомы, указывающие на продолжающуюся ишемию миокарда, должны быть записаны дополнительные отведения. Оклюзия левой огибающей артерии или ИМ правого желудочка могут быть обнаружены только в отведениях V_7 - V_9 и V_{3R} и V_{4R} , соответственно [2]. У пациентов с соответствующими признаками и симптомами выявление стойкого подъема сегмента ST указывает на наличие ИМспСТ, требующее немедленной реваскуляризации [1]. Важное значение имеет сравнение предыдущих ЭКГ с имеющейся, особенно у пациентов с изменениями на ЭКГ. Рекомендовано регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в случае сохранения или появления повторных симптомов, а также в диагно-

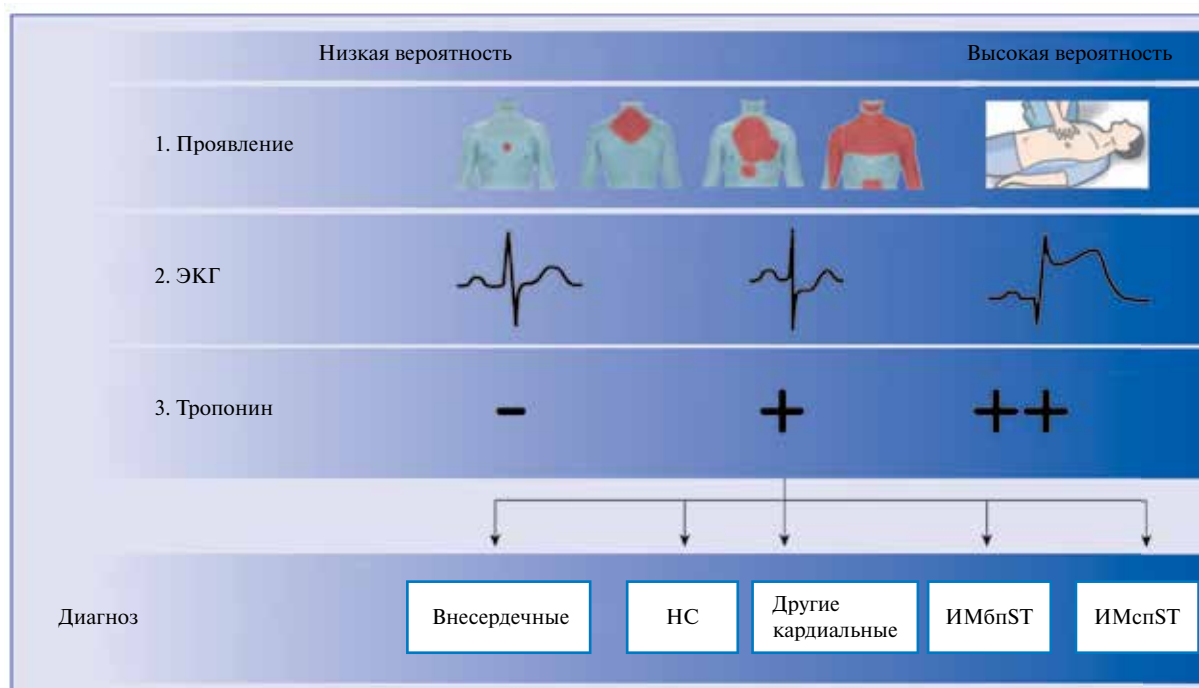


Рис. 1. Первоначальная оценка пациентов с подозрением на острый коронарный синдром.

Первоначальная оценка основывается на интеграции показателей низкой и высокой вероятности, полученных в результате оценки общей клинической картины (т.е. симптомов, жизненных показателей), ЭКГ в 12 отведениях и уровня сердечного тропонина. Пропорция заключительных диагнозов, поставленных на основании интеграции этих параметров, визуально соответствует размеру соответствующего прямоугольника. Понятие «Другие кардиальные» включают в себя среди других причин, такие как миокардит, кардиомиопатия такоцубо, тахикардия. Понятие «Внесердечные» относится к торакальным заболеваниям, таким как пневмония или пневмоторакс. Сердечный тропонин следует интерпретировать в виде количественного маркера: чем выше уровень, тем выше вероятность наличия ИМ. У пациентов с остановкой сердца или гемодинамической нестабильностью с предполагаемым расстройством сердечно-сосудистого происхождения должна быть выполнена ЭКГ, интерпретируемая компетентным врачом сразу же после анализа ЭКГ в 12-отведениях. Если первоначальная оценка предполагает расслоение аорты или легочную эмболию, рекомендовано определение D-димера и выполнение мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии согласно указанному алгоритму [42, 43].

Сокращения: НС — нестабильная стенокардия, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМспСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

стически неясных случаях. У пациентов с блокадой ножек пучка Гиса или ритмом электрокардиостимулятора ЭКГ не помогает в диагностике ОКСбпST.

3.3.2. Биомаркеры

Биомаркеры дополняют клиническую оценку и ЭКГ в 12 отведениях в диагностике, стратификации риска и лечении больных с подозрением на ОКСбпST. Измерение биомаркеров, как показателя повреждения кардиомиоцитов, предпочтительнее вЧТ, является обязательным у всех больных с подозрением на ОКСбпST [2, 6, 8]. Сердечные тропонины более чувствительные и специфичные маркеры повреждения кардиомиоцитов, чем креатинкиназа (КФК) или его МБ-изофермент (МБ-КФК) и миоглобин [6]. Если клинические проявления подозрительны на ишемию миокарда, тогда повышение сердечного тропонина в динамике превышающее 99 перцентиль от нормального значения указывает на ИМ. У пациентов с ИМ уровни сердечного тропонина быстро повышаются (например, обычно уже через час при использовании вЧТ) после появления симптомов и остаются повышенными на различный период времени (обычно в течение нескольких дней) [2, 6]. Достижения в области технологии привели к увеличению точности определения сердечного тропонина и улучшили способность выявлять и количественно оценивать повреждение кардиомиоцитов [2, 6, 8, 10, 29-37]. В Европе большинство анализов по определению сердечных тропонинов проводится на автоматизированных платформах и бывают чувствительными (т.е., позволяют определить сердечный тропонин у 20-50% здоровых лиц) или высокочувствительными (определяют у 50-90% здоровых лиц). Высокочувствительные анализы предпочтительнее, чем менее чувствительные [2, 6, 8]. Большинство используемых в настоящее время анализов “у постели больного” не могут рассматриваться как чувствительные или высокочувствительные [8, 35]. Поэтому очевидное преимущество тестов, определяемых “у постели больного”, а именно короткое время выполнения работ, уравновешивается низкой чувствительностью, низкой точностью диагностики и низкой отрицательной прогностической ценностью. В целом, автоматизированные анализы давали более точные данные, чем анализы “у постели больного” [2, 6, 8]. Поскольку эти методики продолжают развиваться и их характеристики во многом зависят от конкретных аналитических систем и возможностей больниц, не даются рекомендации в отношении места измерения (центральная лаборатория или “у постели больного”) [2, 6, 8, 38]. Данные крупных многоцентровых исследований неизменно показывают, что определение чувствительного и вЧТ увеличивает диагностическую точность постановки диагноза ИМ во время посту-

Таблица 3

Клиническое значение анализа на высокочувствительный сердечный тропонин

Высокочувствительный анализ по сравнению со стандартным анализом на сердечный тропонин
• Имеет большую отрицательную прогностическую ценность для ИМ.
• Сокращает “слепой” интервал для определения тропонина, что ведет к более ранней диагностике острого ИМ.
• Приводит к увеличению диагностики ИМ 1 типа на ~4% в абсолютном выражении и на ~20% в относительном выражении и соответствующему снижению диагностики нестабильной стенокардии.
• Связан с 2-кратным увеличением диагностики ИМ типа 2.
Показатель высокочувствительного сердечного тропонина следует интерпретировать как количественный маркер повреждения кардиомиоцитов (чем выше показатель, тем больше вероятность ИМ):
• 5-ти кратное превышение верхней границы референсного значения имеет высокую (>90%) положительную предсказательную ценность для ИМ типа 1.
• 3-х кратное превышение верхней границы референсного значения имеет ограниченную (50-60%) положительную предсказательную ценность для ИМ и может быть связано с широким спектром заболеваний.
• Сердечный тропонин может выявляться у здоровых лиц.
Нарастающий и/или снижающийся уровень сердечного тропонина позволяет дифференцировать острое повреждение кардиомиоцитов от хронического (чем более выражены изменения, тем больше вероятность острого ИМ).

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 4

Состояния помимо острого ИМ 1 типа, связанные с повышением сердечных тропонинов

Тахикардии
Сердечная недостаточность
Гипертонические кризы
Критические состояния (шок/сепсис/ожоги)
Миокардиты ^а
Кардиомиопатия такоцубо
Структурная болезнь сердца (аортальный стеноз)
Расслоение аорты
Легочная эмболия, легочная гипертензия
Почечная дисфункция и ассоциированное поражение сердца
Коронарный спазм
Острое неврологическое событие (инсульт или субарахноидальное кровоотечение)
Ушиб сердца или сердечные процедуры (АКШ, ЧКВ, абляция, кардиостимуляция, кардиоверсия или эндомиокардиальная биопсия)
Гипо- и гипертиреоз
Инфильтративные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия)
Миокардиальная интоксикация препаратами или отравления (доксорубицин, 5-флуороурацил, герсептин, яды змей)
Экстремальная физическая нагрузка
Рабдомиолиз

Примечание: ^а — включает миокардиальное растяжение при эндокардите и перикардите. Жирным выделены наиболее часто встречаемые состояния.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

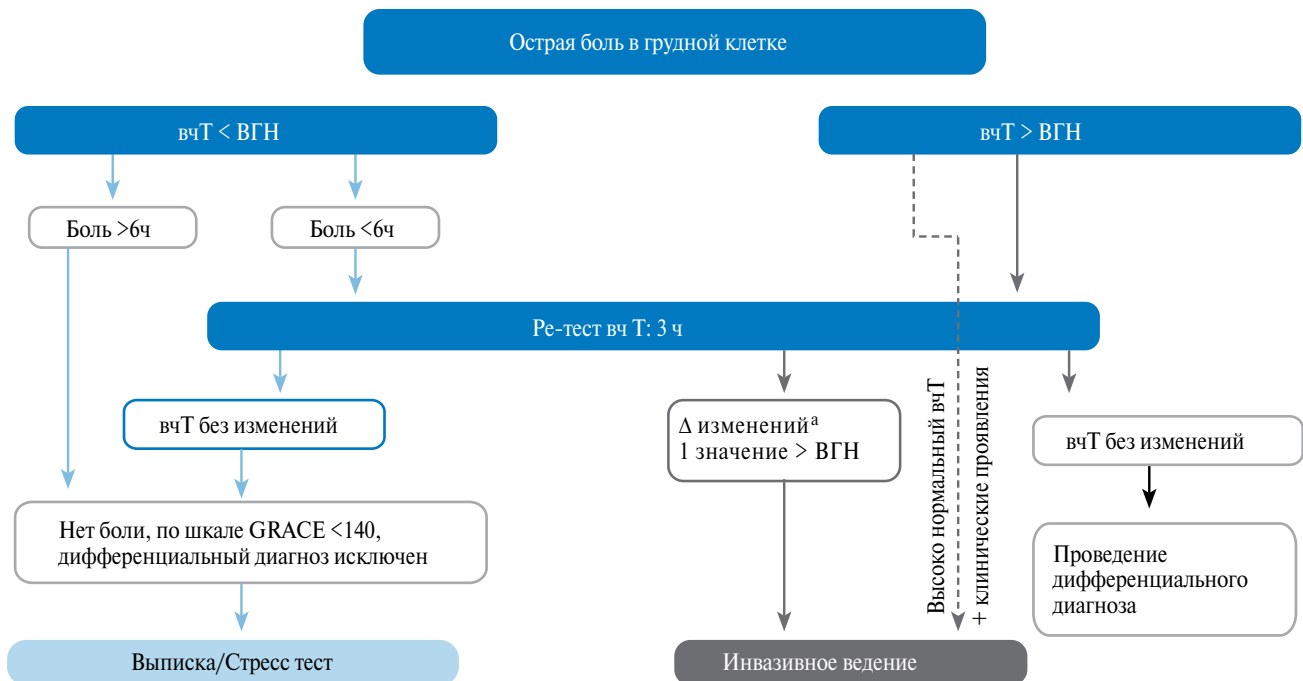


Рис. 2. Алгоритм исключения диагноза 0 ч/3 ч по диагностике ОКСбпСТ с использованием анализов на определение вчТ.

Примечание: ^а Δ — высоко нормальный вчТ обозначает 5 кратное увеличение выше нормального уровня.

Сокращения: вчТ — высокочувствительный сердечный тропонин, ВГН — верхняя граница нормы, 99 процентиль нормального референсного значения.

пления по сравнению с обычными анализами, особенно в ранний период после начала болей в грудной клетке, и позволяют более быстро определиться с тактикой постановки и исключения диагноза ИМ (Раздел 3.3.3 и табл. 3) [2, 6, 8, 29–34].

У большинства пациентов с почечной дисфункцией повышение уровня сердечного тропонина не должно первоначально ассоциироваться со снижением его клиренса или безобидным состоянием, т. к. сердечные причины, такие как ИБС или гипертензивная болезнь сердца, являются более важными причинами повышения тропонина в данной ситуации [41]. Другие угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся болью в грудной клетке, такие как расслоение аорты и ТЭЛА, могут привести к повышению уровня тропонина и должны рассматриваться в качестве дифференциального диагноза (табл. 4).

Среди множества дополнительных биомаркеров, используемых для диагностики ОКСбпСТ, только МБ-КФК и копептин, по-видимому, имеют клиническое значение [2, 6, 8, 10, 44–50]. Уровень МБ-КФК снижается быстрее после ИМ по сравнению с сердечным тропонином и может обеспечить дополнительную ценность для определения сроков повреждения миокарда и обнаружения раннего повторного инфаркта [2, 6, 8, 10]. Оценка копептина, С-концевой часть прогормона вазопрессина, может количественно отразить уровень эндогенного стресса при нескольких состояниях, включая ИМ.

Поскольку уровень эндогенного стресса, как известно, попеременно возрастает в начале ИМ, дополнительная ценность копептина вместе с обычным (менее чувствительным) анализом на определение сердечного тропонина является существенной [44–50]. Поэтому оценка копептина в рутинной практике в качестве дополнительного биомаркера для раннего исключения диагноза ИМ рекомендуется всякий раз, когда не доступны анализы на чувствительный или вчТ. Копептин может иметь некоторое дополнительное значение даже при наличии вчТ при раннем исключении диагноза ИМ [44–48].

3.3.3. Алгоритмы постановки и исключения диагноза

Из-за высокой чувствительности и диагностической точности для постановки диагноза острого ИМ на момент поступления временной интервал вторичной оценки сердечного тропонина может быть сокращен с использованием вчТ. Это может существенно уменьшить задержку в диагностике, привести к более коротким срокам пребывания в отделении неотложной помощи и снизить стоимость [2, 6, 8, 10, 29–36]. Рекомендуется использовать алгоритм 0 ч/3 ч (рис. 2). В качестве альтернативы, оценка 0 ч/1 ч рекомендуется при доступности анализов на вчТ в качестве утвержденного алгоритма (рис. 3). Алгоритмы 0 ч/1 ч опираются на две концепции: первая — уровень вчТ непрерывно изменяется и вероятность ИМ возрастает с увеличением значений вчТ [39], вторая — ранние абсолютные изменения уровня в течение 1 ч

могут быть использованы в качестве суррогатов для абсолютных изменений в течение 3 ч или 6 ч и обеспечивают дополнительное диагностическое значение для оценки вЧТ на момент поступления [39]. Определение анализа на уровнях среза 0 ч и 1 ч является специфичным [36, 39, 51-55].

Эти алгоритмы должны быть использованы совместно с детальной клинической оценкой, ЭКГ в 12 отведениях и повторного анализа крови в случае сохраняющейся или рецидивирующей боли в грудной клетке (табл. 5, см. Web дополнения).

Отрицательная предсказательная ценность для пациентов с ИМ, подходящих под критерии исключения, превысил 98% в нескольких крупных проверочных когортах [30-34, 36, 39, 51-55]. Алгоритм 0 ч/1 ч в сочетании с клиническими и ЭКГ данными может позволить выявить кандидатов на раннюю выписку и на амбулаторное ведение. Положительная предсказательная ценность для этих же пациентов с ИМ, отвечающих критериям постановки диагноза, составила 75-80% [30-34, 39, 53-55]. Большинство пациентов, подходящих под критерии постановки ИМ, но с другими диагнозами, имели заболевания, как правило, требовавшие проведения коронарной ангиографии в стационаре для уточнения диагноза, включая кардиомиопатию такоубо и миокардиты [39, 53-55]. Пациенты, которые не подходили ни под критерии постановки, ни под критерии исключения, представляли собой гетерогенную группу, которая требовала дальнейшего обследования, если никакого подходящего объяснения подъему тропонина не было найдено. Большая доля таких пациентов требовала дальнейшей оценки уровня вЧТ (например, каждые 3 ч).

Коронарная ангиография показана для пациентов, для которых существует высокая степень клинической вероятности ОКСбпСТ, в то время как у пациентов с низкой или промежуточной вероятностью в этих условиях показана компьютерная томография (КТ) в режиме ангиографии. Никаких дополнительных диагностических исследований в отделении неотложной помощи не показано, когда определяются другие состояния, такие как фибрилляция предсердий с большой частотой желудочковых сокращений или гипертонический криз. Для быстрого исключения диагноза могут быть применены два альтернативных подхода к алгоритмам 0 ч/1 ч или 0 ч/3 ч, которые были тщательно проверены. Первый, 2-часовой протокол исключения, комбинирующий шкалу риска TIMI с ЭКГ и уровнем вЧТ на момент поступления, позволил исключить диагноз у 40% пациентов [56-58]. Второй, стратегия двойного маркера учитывающая нормальные уровни сердечного тропонина вместе с низким уровнем копептина (10 пмоль/л) на момент поступления, показала очень высокую отрицательную пред-

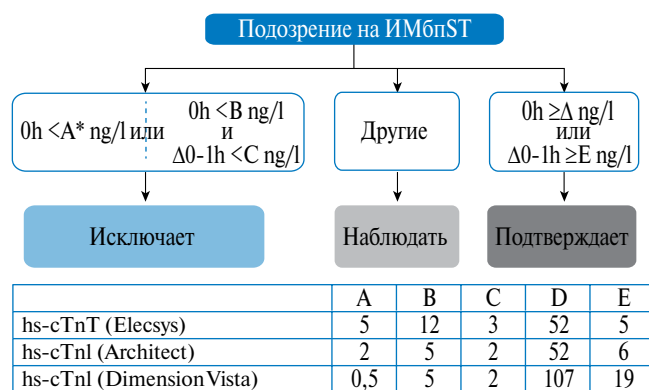


Рис. 3. Алгоритмы постановки и исключения диагноза 0 ч/1 ч с использованием анализов на определение вЧТ у пациентов с подозрением на ИМбпСТ, поступивших в отделение неотложной помощи. 0 ч и 1 ч относятся ко времени первого забора крови на анализы.

Диагноз ИМбпСТ может быть исключен при поступлении, если уровень вЧТ очень низкий. ИМбпСТ может также исключаться при сочетании очень низкого исходного уровня вЧТ и его недостаточном нарастании в течение 1 часа. Пациенты имеют высокую вероятность ИМбпСТ, если при поступлении уровень вЧТ умеренно повышен или наблюдается значимое его увеличение в первый час. Уровни среза для дальнейших анализов на определение вЧТ в данный момент в разработке.

Сокращение: вЧТ — высокочувствительный сердечный тропонин.

сказательную ценность для ИМ, устраняя необходимость серийного обследования у определенных пациентов [44-50]. При использовании любого алгоритма следует помнить о трех главных обстоятельствах: (1) алгоритм должен быть использован только с учетом всей возможной клинической информации, включая детальную оценку характеристик боли в грудной клетке и ЭКГ; (2) у пациентов, поступивших очень рано (например, через 1 ч после начала боли в груди), второй анализ на вЧТ должен быть получен в течение 3 ч из-за зависимости выделения тропонина от времени; (3) позднее повышение сердечного тропонина описано у ~1% пациентов, при сохранении клинических подозрений или рецидиве болей в грудной клетке должно проводиться серийное определение тропонина [52, 54]. У больных с почечной дисфункцией сохраняется высокая диагностическая точность при проведении анализа на вЧТ. Чтобы обеспечить наилучшие возможности клинического применения, должны использоваться аналитические специфические оптимальные уровни среза, которые выше у пациентов с почечной дисфункцией [59].

3.3.4. Неинвазивная визуализация

3.3.4.1. Функциональная оценка

Трансторакальная эхокардиография должна быть постоянно доступна в отделениях неотложной помощи и отделениях “болей в грудной клетке” и выполняться/интерпретироваться специально подготовленными врачами у всех пациентов с ОКСбпСТ

во время госпитализации. Данный метод визуализации используется для выявления аномалий, предполагающих ишемию миокарда или некроз (участки сегментарного гипокинеза или акинеза). При отсутствии значительной патологии движения стенок, нарушения перфузии миокарда может быть выявлено с помощью методики strain [60, 61]. Также эхокардиография может помочь в выявлении других заболеваний, сопровождающихся болью в грудной клетке, таких как острое расслоение аорты, гидроперикард, клапанный стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия или дилатация правого желудочка вследствие острой эмболии легочных артерий. Точно так же эхокардиография является методом выбора для пациентов с гемодинамической нестабильностью предположительно кардиального генеза [62]. Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) не позднее времени выписки из стационара важна для оценки прогноза, а эхокардиография (также, как и другие методы визуализации) может предоставить эту информацию.

У пациентов без ишемических изменений на ЭКГ в 12 отведениях и отрицательными показателями сердечного тропонина (предпочтительно высокочувствительного), у которых нет боли в грудной клетке в течение нескольких часов, может быть проведена стресс-эхокардиография при поступлении или сразу же после выписки. Стресс-эхокардиография предпочтительна перед стресс-ЭКГ из-за ее большей диагностической точности [63]. Различные исследования показали, что стресс-эхокардиография с применением добутина или дипиридамола имеет высокое отрицательное предсказательное значение для выявления ишемии и ассоциирована с хорошими исходами у пациентов [64, 65]. Кроме того, стресс-эхокардиография продемонстрировала превосходную предсказательную ценность по сравнению со стресс-ЭКГ [64, 66]. Использование контраста может улучшить визуализацию эндокарда, что может облегчить выявление ишемии [67].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет оценить перфузию миокарда и выявить нарушения локальной сократимости. Пациенты с острой болью в грудной клетке и нормальными данными стресс-МРТ сердца имеют благоприятный кратко- и среднесрочный прогноз [68]. МРТ сердца также позволяет выявить рубцовую ткань (с использованием позднего усиления гадолинием) и дифференцировать рубец от недавнего инфаркта (с помощью T2-взвешенных изображений для разграничения отека миокарда) [69, 70]. Кроме того, МРТ сердца может облегчить дифференциальную диагностику между инфарктом и миокардитом или кардиомиопатией такоцубо [71]. Точно так же перфузионная сцинтиграфия миокарда может быть использована для стратификации риска у пациентов с острой

болью в грудной клетке при подозрении на ОКС. Сцинтиграфия миокарда в покое, при обнаружении фиксированных дефектов перфузии предположительно вследствие некроза миокарда, может использоваться для первоначальной сортировки больных, поступающих с болью в грудной клетке без ЭКГ-изменений или без повышения уровня сердечного тропонина [72]. Комбинированная стресс-визуализация в покое может дополнительно увеличить выявление ишемии, в то же время нормальные данные связаны с благоприятными исходами [73, 74]. Методы стресс-визуализации в покое, как правило, не так широко доступны для экстренных круглосуточных служб.

3.3.4.2. Анатомическая оценка

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяет визуализировать коронарные артерии, а нормальные результаты сканирования исключают ИБС. Мета-анализ 9 исследований (n=1349 пациентов) продемонстрировал общую высокую отрицательную предсказательную ценность МСКТ в исключении ОКС (исключив ИБС) и благоприятные исходы у пациентов в отделении неотложной помощи с низкой до средней до-тестовой вероятностью ОКС и нормальной коронарной КТ ангиограммой [75]. Четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) сравнили МСКТ (n=1869 пациентов) с обычным подходом (n=1397) по отношению к пациентам с низким или промежуточным риском с острой болью в грудной клетке, поступивших в отделение неотложной помощи с ЭКГ без признаков ишемии и/или незначительными отклонениями сердечного тропонина [76-79]. Через 1-6 месяцев не было выявлено ни одного случая смерти и мета-анализ показал сопоставимые результаты исходов при использовании двух подходов (т.е. никакой разницы в возникновении ИМ, госпитализациях в отделение неотложной помощи после выписки или повторных госпитализациях) и показал, что применение МСКТ было ассоциировано со снижением расходов и длительности пребывания в отделении неотложной помощи [80]. Однако, ни в одном из этих исследований не применялись вчТ, которые также могут уменьшить продолжительность госпитализации. Было также отмечено, что МСКТ ассоциировалась с увеличением применения инвазивной ангиографии (8,4% против 6,3%; отношение шансов (ОШ) 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03, 1,80, P=0,030) [80]. МСКТ коронарных артерий может применяться для исключения ИБС (но МСКТ не так эффективна у пациентов с установленной ИБС). Другие факторы, ограничивающие применение МСКТ коронарных артерий, включают выраженную кальцификацию (высокий кальциевый индекс),

Таблица 6

Дифференциальная диагностика ОКС при наличии острой боли в грудной клетке

Сердечные	Легочные	Сосудистые	Желудочно-кишечные	Ортопедические	Другие
Миокардиты Кардиомиопатии ^a	Легочная эмболия	Расслоение аорты	Эзофагиты, рефлюкс или спазм	Скелетно-мышечные заболевания	Тревожные расстройства
Тахикардии	(Напряженный) пневмоторакс	Симптомная аневризма аорты	Язва желудка, гастриты	Травма сердца	Герпес <i>Zoster</i>
Острая сердечная недостаточность	Бронхиты, пневмония	Инсульт	Панкреатиты	Повреждение мышц/ воспаление	Анемия
Гипертонические кризы	Плевриты		Холециститы	Остеохондроз	
Стеноз аортального клапана				Патология шейного отдела позвоночника	
Кардиомиопатия такоцубо					
Коронарный спазм					
Травма сердца					

Примечание: ^a — дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии могут вызвать стенокардию или дискомфорт в груди. Жирным выделены наиболее часто встречаемые и/или важные дифференциальные диагнозы.

высокую частоту сердечных сокращений или перебои в работе сердца. Также необходим достаточный уровень квалификации экспертов. Для круглосуточных служб данный вид исследования в настоящее время не так широко доступен. Кроме того, применение МСКТ коронарных артерий в острой ситуации у пациентов со стентами или предшествующим КШ не было обосновано (не валидировано). Важно, что визуализация с помощью компьютерной томографии может эффективно исключать другие причины острой боли в грудной клетке, которые, при отсутствии лечения, ассоциированы с высокой смертностью, к примеру, ТЭЛА, расслоение аорты или напряженный пневмоторакс [81].

3.4. Дифференциальный диагноз

Среди случайных пациентов, поступивших с острой болью в грудной клетке в отделение неотложной помощи, распределение заболеваний может быть примерно следующим: 5-10% — ИМпST, 15-20% — ИМбпST, 10% — нестабильная стенокардия, 15% — другие сердечные состояния и 50% несердечные заболевания [48, 51, 52, 56-58]. Ряд сердечных и внесердечных состояний могут имитировать ОКСбпST (табл. 6).

Состояния, которые всегда должны быть рассмотрены в плане дифференциальной диагностики ОКСбпST, в связи с тем, что являются жизнеугрожающими, но поддающиеся лечению, включают расслоение аорты, ТЭЛА и напряженный пневмоторакс. Эхокардиография должна быть выполнена в срочном порядке у всех пациентов с гемодинамической нестабильностью предположительно кардиального генеза [62].

Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам, у которых ОКСбпST считается маловероятным в случае выявления пневмонии, пневмоторакса, перелома ребер или других торакаль-

ных заболеваний. Кардиомиопатия такоцубо и спазм коронарных артерий кратко описаны в Разделе 5.6.4.2, дополнения на сайте. Инсульт может сопровождаться изменениями на ЭКГ, нарушениями локальной сократимости стенок и повышением уровня сердечного тропонина [2, 6]. Большинство пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с острой болью в грудной клетке имеют некардиальные причины дискомфорта. Во многих случаях боль мышечно-скелетная, и, следовательно, доброкачественная, не требующая госпитализации. Определение характеристик боли в грудной клетке может помочь в какой-то степени в раннем выявлении этих пациентов [24].

4. Оценка рисков и исходы

4.1. Клиническая картина, электрокардиограмма и биомаркеры

4.1.1. Клиническая картина

В дополнение к некоторым универсальным клиническим маркерам риска, таким как пожилой возраст, сахарный диабет и почечная недостаточность, начальная клиническая картина имеет высокое предсказательное значение для прогноза [82]. Боль в грудной клетке в покое имеет худший прогноз, чем симптомы, проявляющиеся во время физической нагрузки. У пациентов с преходящими симптомами увеличение числа болевых эпизодов также отрицательно влияет на прогноз. Тахикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность и появление митральной регургитации на момент поступления говорят о плохом прогнозе и требуют быстрой диагностики и лечения [25, 82-84].

4.1.2. Электрокардиограмма

Начальная ЭКГ является предиктором раннего риска [18]. Пациенты с ST-депрессией имеют худ-

ший прогноз, чем пациенты с нормальной ЭКГ [85, 86]. Количество отведений с депрессией сегмента ST и глубина ST-депрессии свидетельствуют о наличии ишемии и коррелируют с прогнозом с одной стороны и пользой от инвазивной стратегии лечения с другой [87]. Депрессия сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двух или более смежных отведениях в сочетании с соответствующей клиникой наводит на мысль об ОКСбпST и связана с неблагоприятным прогнозом [85]. Депрессия сегмента ST в сочетании с переходящим подъемом ST говорит о пациентах высокого риска [88], в то время как инверсия зубца Т не связана с прогностическим значением ST депрессии. Несмотря на то, что изолированная инверсия зубца Т при поступлении не ассоциируется с плохим прогнозом в сравнении с отсутствием изменений на ЭКГ, это часто способствует проведению более быстрых диагностики и лечения [86].

4.1.3. Биомаркеры

Кроме диагностических возможностей уровень сердечного тропонина дополняет клинические и ЭКГ данные в прогностическом отношении по краткосрочной и долгосрочной смертности. В то время как вчТ Т и I имеют, по-видимому, одинаковую диагностическую точность, вчТ Т имеет большую прогностическую точность [89, 90]. Чем выше показатель вчТ на момент поступления, тем больше риск смерти [6, 8, 10, 39]. Многие биомаркеры ассоциировались со смертностью при ОКСбпST, некоторые из них имели дополнительное прогностическое значение для сердечного тропонина [8, 48–50]. Сывороточный креатинин и рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) также должны быть определены у всех пациентов с ОКСбпST, так как они влияют на прогноз и являются ключевыми элементами шкалы риска Всемирного регистра острых коронарных событий (GRACE 2.0) (Раздел 4.2). Широко изученные натрийуретические пептиды (т.е. натрийуретический пептид типа В, N-концевой натрийуретический пропептид типа В и средний фрагмент натрийуретического пропептида типа А) предоставляют дополнительную прогностическую информацию к сердечному тропонину [91]. В какой-то степени, то же самое относится и к высокочувствительному С-реактивному белку и новым биомаркерам, таким как средний фрагмент про-адреномедулина, фактора роста дифференциации 15 и копептин. Тем не менее, оценка этих маркеров до сих пор не показала себя эффективной в улучшении ведения пациентов и их дополнительная ценность в оценке риска сверх шкалы GRACE 2.0 по-видимому незначительна. Поэтому рутинное использование этих биомаркеров с прогностическими целями не может быть рекомендовано в настоящее время.

4.2. Оценка риска ишемии

При ОКСбпST количественная оценка риска ишемии посредством шкал превосходит значение только клинической оценки. Шкала риска GRACE обеспечивает наиболее точную стратификацию риска как при поступлении, так и при выписке [92, 93]. Шкала риска GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>) обеспечивает прямую оценку риска смерти в период госпитализации, в течение 6 месяцев, 1 года и через 3 года. Также предусмотрено определение комбинированного риска смерти или повторного ИМ в течение 1 года [94]. Переменные, используемые в шкале риска GRACE 2.0, включают в себя возраст, систолическое артериальное давление, частоту пульса, уровень сывороточного креатинина, класс Killip на момент поступления, остановку сердца при поступлении, повышенный уровень сердечных биомаркеров и отклонение ST-сегмента. Если недоступны показатели класса Killip или уровня сывороточного креатинина, может быть использована модифицированная шкала на основании наличия почечной недостаточности и приема диуретиков. Шкала риска TIMI использует 7 переменных в дополнительной балльной системе: возраст ≥ 65 лет, три и более факторов риска ИБС, установленная ИБС, прием аспирина в последние 7 дней, тяжелая стенокардия (2 и более эпизодов в течение 24 ч), изменение сегмента ST $\geq 0,5$ мм и положительные сердечные маркеры (<http://www.timi.org/index.php?page=calculators>) [82]. Данная шкала проста в использовании, но дискриминационная точность ее уступает шкалам GRACE и GRACE 2.0. В то время как значение баллов риска, как прогностических инструментов оценки, является бесспорным, влияние внедрения шкал риска на исходы пациентов не были надлежащим образом изучены [95, 96].

4.2.1. Оценка острого риска

Пациенты с подозрением на ОКСбпST должны быть быстро оценены в целях выявления лиц с сохраняющейся ишемией миокарда в связи с риском жизнеугрожающих аритмий и насущной необходимости в тщательном наблюдении, так же, как и в немедленной коронарной ангиографии. Пациенты с подозрением на ОКСбпST должны наблюдаться в междисциплинарных отделениях неотложной помощи или отделении боли в грудной клетке до тех пор, пока диагноз ИМ не подтвержден или исключен. Самой большой проблемой является интеграция клинических проявлений с информацией, полученной от ЭКГ, оценки тропонинов и методов визуализации в стандартизированную стратегию лечения [97]. Оценка острого риска нацеливает на проведение первоначальной оценки, выбора места пребывания (т.е. блок коронарной или интенсивной тера-

пии, отделение неотложной помощи, отделение стационарного мониторинга или отделение общего профиля) и лечения, в том числе применения антитромботических средств и сроков проведения коронарной ангиографии. Риск является самым высоким во время поступления и оставаться повышенным в течение нескольких дней, хотя может стремительно снижаться с течением времени в зависимости от клинических проявлений, сопутствующих заболеваний, анатомии коронарных артерий и реваскуляризации [98]. Данные оценки риска должны быть доведены до сведения самого пациента и его семьи.

4.2.2. Мониторинг сердечного ритма

Ранняя реваскуляризация, а также использование антитромбоцитарных препаратов и бета-блокаторов, снижают случаи жизнеугрожающих аритмий в острой фазе до <3% от большинства аритмий, возникающих в течение 12 ч после появления симптомов [99, 100]. Больные с жизнеугрожающими аритмиями чаще всего имели ранее сердечную недостаточность, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30% и трехсосудистое поражение коронарных артерий. Пациента с ОКСбпST, который поступает рано от начала симптомов, не имеет или имеет легкое или умеренное повышение сердечных биомаркеров, нормальную функцию ЛЖ и однососудистое поражение коронарных артерий, можно успешно лечить при помощи ЧКВ и выписывать на следующий же день. В спектре больных с ОКСбпST могут быть пациенты с поражением нескольких коронарных артерий, для которых полная реваскуляризация не может быть достигнута в один прием (или вообще не может быть проведена). Эти пациенты могут иметь осложнения (например, сердечную недостаточность) или ИБС в анамнезе, сопутствующие заболевания, пожилой возраст или недавно перенесенный обширный ИМ [101, 102]. Пациенты с отрицательными тропонинами (нестабильная стенокардия) без эпизодов рецидива боли или без сохраняющейся ишемии и нормальной ЭКГ не обязательно нуждаются в мониторинге сердечного ритма или пребывании в больнице.

Пациенты с ОКСбпST с низким риском развития аритмий требуют мониторинга сердечного ритма на период менее 24 ч или до проведения коронарной реваскуляризации (в зависимости от того, что наступит раньше) в отделении неотложной помощи или кардиореанимации, в то время как лица со средним или высоким риском аритмии требуют мониторинга сердечного ритма более 24 ч в отделении интенсивной терапии или кардиореанимации в зависимости от клинической картины, степени реваскуляризации и состояния больного после реваскуляризации (табл. 7). Рекомендуется, чтобы надлежащим образом оснащенный и подготовленный для лечения жизне-

угрожающих аритмий и остановки сердца персонал сопровождал пациентов при перемещении между отделениями под контролем ритма сердца.

4.2.3. Долгосрочный риск

В дополнение к краткосрочным факторам риска, часть состояний ассоциируется с долгосрочным риском, включая осложнения и клиническое течение, дисфункцию ЛЖ, фибрилляцию предсердий, тяжелую ИБС, состояние реваскуляризации, данные об остаточной ишемии при неинвазивной диагностике и внесердечные сопутствующие заболевания. В течение 1 года смерть от ИМ и рецидива ОКС по данным современных реестров ОКСбпST больше 10%. В то время как ранние события связаны с разрывом коронарных бляшек и возникающим тромбозом, большинство же последующих событий может быть результатом прогрессирования коронарного и системного атеросклероза [98, 103].

4.3. Оценка риска кровотечений

Случаи больших кровотечений ассоциированы с повышенной смертностью при ОКСбпST [104, 105]. Шкалы риска кровотечений были разработаны на основании регистров и исследований при ОКС и ЧКВ. Шкала оценки риска кровотечения “Возможность быстрой стратификации риска пациентов с нестабильной стенокардией, снижения риска неблагоприятных исходов с ранним внедрением практических рекомендаций ACC/AHA” CRUSADE (The Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) (<http://www.crusadebleedingscore.org>) была разработана на когорте пациентов с ОКСбпST численностью 71277 (исходная когорта) и дополнительно подтверждена на когорте численностью 17857

Таблица 7

Рекомендованные отделения и продолжительность мониторинга в соответствии с клинической картиной после постановки диагноза ОКСбпST

Клиническая картина	Отделение	Мониторинг ритма
Нестабильная стенокардия	Общая палата или выписка	Нет
ИМбпST низкого риска сердечных аритмий ^а	Отделение промежуточной помощи или отделение коронарной помощи	≤24 ч
ИМбпST умеренного и высокого риска сердечных аритмий ^б	Отделение интенсивной/коронарной помощи или отделение промежуточной помощи	>24 ч

Примечание: ^а — в отсутствии следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, серьезные аритмии, фракция выброса левого желудочка <40%, неудачная реперфузия, дополнительный критический коронарный стеноз крупных сосудов или осложнения, связанные с реваскуляризацией при помощи ЧКВ, ^б — если имеется два и более вышеперечисленных критериев.

Сокращение: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

пациентов (проверочная когорта) того же регистра [106]. Шкала оценки кровотечения CRUSADE учитывает исходные характеристики пациентов (такие как женский пол, анамнез по диабету, заболеваниям периферических сосудов или инсульту), клинические данные при поступлении (такие как пульс, систолическое артериальное давление, признаки сердечной недостаточности) и лабораторные показатели при поступлении (такие как гематокрит, расчетный клиренс креатинина) для оценки вероятности возникновения большого кровотечения в стационаре у данного пациента. Тем не менее, показатели данной модели шкалы риска скромны (С-статистика 0,68 у пациентов, получавших консервативное лечение, и 0,73 у пациентов, подвергшихся инвазивному лечению).

Шкала оценки кровотечения “Стратегия выбора острой катетеризации и неотложного вмешательства” (ACUITY) была выработана на основании данных исследования 17421 пациента с ОКС (с подъемом и без подъема) из исследований ACUITY и HORIZONS-AMI [104]. Были идентифицированы шесть независимых основных факторов прогноза (женский пол, пожилой возраст, повышенный уровень сывороточного креатинина, число лейкоцитов, анемия и наличие ИМбпST или ИМпST) и одна переменная, ассоциированная с лечением (применением нефракционированного гепарина (НФГ) и ингибитора гликопротеина IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) против бивалирудина). Эта шкала риска позволила выявлять пациентов с высоким риском смерти от не связанных с КШ больших кровотечений в течение 30 дней или последующего 1 года. Тем не менее, она не была валидирована для независимой когорты, также не доступен калькулятор риска, а показатели данной модели скромны (С-статистика 0,74). Изменения в интервенционной практике, такие как более широкое использование радиального доступа, снижение дозы НФГ, использование бивалирудина, меньшее использование ингибиторов GPIIb/IIIa, применение более эффективных ингибиторов рецептора P2Y₁₂ аденозиндифосфата (АДФ) тромбоцитов (ингибиторы P2Y₁₂), могут изменить прогностическую ценность шкал риска. Риски ишемии и кровотечений должны быть взвешены для конкретного пациента, хотя многие из прогностических факторов ишемических событий также связаны с осложнением в виде кровотечения [104,106]. Хотя шкалы CRUSADE и ACUITY имеют сопоставимую прогностическую ценность для оценки больших кровотечений у пациентов с ОКС, подвергшихся коронарной ангиографии, шкала CRUSADE имеет более селективный характер [107]. Тем не менее, для пациентов, получающих медикаментозное лечение и пероральные антикоагулянты, прогностическая ценность этих показателей не установлена. Кроме того, влияние на исходы пациентов

данных шкал не было исследовано. Учитывая эти ограничения использование шкалы оценки риска кровотечения CRUSADE может быть рассмотрено у пациентов, перенесших коронарную ангиографию, для количественной оценки риска кровотечений.

4.4. Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторинга ритма у лиц с подозрением на ОКСбпST

Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторинга ритма у лиц с подозрением на ОКСбпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Диагноз и стратификация риска			
Рекомендуется определиться с основным диагнозом и начальной краткосрочной стратификацией риска ишемии и кровотечений на основании совокупности данных анамнеза, жизненно важных показателей, других данных физикального обследования, ЭКГ и результатов лабораторных исследований.	I	A	28, 109-112
Рекомендуется снять ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 минут после первого медицинского контакта, ЭКГ должна быть незамедлительно интерпретирована компетентным врачом. Рекомендуется снять повторную ЭКГ в случае рецидива симптомов или в диагностически неясных ситуациях.	I	B	28
Дополнительные ЭКГ-отведения (V_{3R} , V_{4R} , V_7 - V_9) рекомендованы в случае подозрения на продолжающуюся ишемию, когда стандартные отведения малоинформативны.	I	C	
Рекомендовано использовать анализы на чувствительный и вЧТ и получить результаты через 60 мин.	I	A	6, 30-36, 39, 51-59, 108
Быстрый протокол исключения диагноза 0 ч и 3 ч рекомендован при доступном тесте на вЧТ.	I	B	6, 30-36, 39, 51-59, 108
Быстрый протокол исключения и протокол постановки диагноза 0 ч и 1 ч рекомендованы, если доступен тест на вЧТ по валидированному алгоритму 0 ч/1 ч. Дополнительное тестирование после 3-6 ч показано при условии, что первые два теста на тропонин были не информативными, а клиническая картина остается подозрительной на ОКС.	I	B	30-34, 36, 39, 51-55
Рекомендовано использовать установленные шкалы оценки риска прогноза.	I	B	84, 89, 106
Применение шкалы CRUSADE может быть показано для пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии, для количественной оценки риска кровотечения.	IIb	B	106, 107

Визуализация			
Для пациентов без рецидива болей в грудной клетке, нормальной ЭКГ, нормальными уровнями вЧТ, но с подозрением на ОКС, рекомендованы неинвазивные стресс-тесты (предпочтительно с визуализацией) для исключения ишемии до принятия решения об инвазивной стратегии.	I	A	64, 74, 113, 114
Рекомендована эхокардиография для оценки региональной и глобальной функции ЛЖ и для исключения или подтверждения дифференциального диагноза. ^d	I	C	
МСКТ коронарная ангиография должна рассматриваться как альтернатива инвазивной ангиографии для исключения ОКС при низкой или средней вероятности поражения коронарных артерий и когда сердечный тропонин и/или ЭКГ неубедительны.	Ila	A	80
Мониторинг			
Постоянный мониторинг ритма сердца рекомендован до тех пор, пока диагноз ИМбпST не подтвержден или исключен.	I	C	101
Рекомендовано пребывание пациентов с ИМбпST в отделении, где возможно проведение мониторингирования.	I	C	99, 100
Мониторинг ритма до 24 ч или до момента ЧКВ (что наступит раньше) должен быть осуществлен у пациентов с ИМбпST с низким риском развития аритмии. ^e	Ila	C	
Мониторинг ритма более 24 ч должен быть осуществлен у пациентов с ИМбпST со средним и высоким риском развития аритмий. ^f	Ila	C	
При отсутствии жалоб и признаков продолжающейся ишемии мониторинг ритма у больных с нестабильной стенокардией может быть осуществлен у отдельных пациентов (подозрение на коронарный спазм или при наличии ассоциированных симптомов, предполагающих развитие аритмии).	Ilb	C	

Примечания: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — не применимо для пациентов, выписанных в этот же день с исключенным ИМбпST, ^e — если нет ни одного из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, тяжелые аритмии, фракция выброса левого желудочка <40%, неудачная попытка реперфузии, дополнительный критичный стеноз крупной коронарной артерии или осложнения, связанные с реваскуляризацией путем ЧКВ, ^f — если присутствует один и более вышеперечисленных критериев. 0 ч — время от первого анализа крови; 1 ч, 3 ч — 1 или 3 ч после первого анализа крови.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, вЧТ — высокочувствительный сердечный тропонин, ЭКГ — электрокардиограмма, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

5. Лечение

5.1. Фармакологическое лечение ишемии

5.1.1. Общие поддерживающие меры

Целью фармакологической антиишемической терапии является снижение потребности миокарда в кислороде (вторично за счет снижения ЧСС, артериального давления, преднагрузки или сократимости миокарда) или увеличение доставки кислорода к миокарду (путем введения кислорода или в результате коронарной вазодилатации). Если в результате лечения у пациента быстро не исчезают ишемические симптомы, рекомендована немедленная коронарная ангиография независимо от данных ЭКГ и уровня сердечного тропонина. Исследований по применению кислорода у больных ИМбпST недостаточно. Рандомизированное исследование по сравнению применения кислорода против применения воздуха у 441 пациентов с ИМпST с нормальным содержанием кислорода в крови не показало пользы, но возможный вред. Кислород следует назначать тогда, когда сатурация кислорода крови составляет менее 90% или если у пациента имеется респираторный дистресс [115]. У пациентов, у которых симптомы ишемии не устраняются при применении нитратов и бета-блокаторов, разумно назначение опиатов в ожидании немедленной коронарной ангиографии, с оговоркой, что морфин может замедлить всасывание в кишечнике пероральных ингибиторов тромбозов.

5.1.2. Нитраты

Внутривенное введение нитратов более эффективно, чем сублингвальный прием, в отношении уменьшения симптомов и регрессии депрессии сегмента ST. Доза нитратов должна увеличиваться под тщательным контролем артериального давления до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а у пациентов с гипертонической болезнью — до нормализации артериального давления или пока не появятся побочные эффекты (в частности, головная боль или гипотензия). Кроме уменьшения боли нет никаких других показаний для лечения нитратами [116]. У пациентов, недавно принимавших ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (т.е. в течение 24 ч для силденафила или 48 ч для тадалафила), нитраты не должны вводиться в связи с риском возникновения тяжелой гипотензии [117].

5.1.3. Бета-блокаторы

Бета-блокаторы конкурентно ингибируют миокардиальные эффекты циркулирующих катехоламинов и снижают потребление кислорода миокардом за счет снижения ЧСС, артериального давления и сократимости миокарда. Доказательства положительных эффектов бета-блокаторов при

ОКСбпST происходят из мета-анализа 27 ранних исследований, показывающих, что лечение бета-блокаторами было связано со значимым на 13% относительным снижением риска (ОСР) смертности на первой неделе ИМ [118]. Кроме того, мета-анализ, включавший 73396 пациентов с ОКС показал 8% ОСР ($P=0,04$) внутрибольничной смертности, связанной с бета-блокадой, без увеличения возникновения кардиогенного шока [119]. В регистре 21822 пациентов с ИМбпST выявлено, что среди пациентов с риском развития кардиогенного шока (возраст >70 лет, ЧСС >110 уд./мин, систолическое артериальное давление <120 мм рт.ст.) наблюдаемая частота шока или смерти была значительно выше у тех, кто получал бета-блокаторы в течение первых 24 ч госпитализации [120]. Поэтому следует избегать раннего назначения бета-блокаторов у больных, если не известна сократимость миокарда. Бета-блокаторы не следует назначать пациентам с симптомами, возможно, связанными с коронарным спазмом или приемом кокаина, так как они могут способствовать спазму, способствуя альфа-опосредованной вазоконстрикции, противопоставляемой бета-опосредованной вазодилатации.

5.1.4. Другие классы препаратов (см. Web дополнения)

5.1.5. Рекомендации по применению антиишемических препаратов в острую фазу ОКСбпST

Рекомендации по применению антиишемических препаратов в острую фазу ОКСбпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Раннее назначение бета-блокаторов рекомендуется пациентам с продолжающейся ишемией при отсутствии противопоказаний	I	B	119
Рекомендовано продолжать постоянный прием бета-блокаторов, в случае если пациент не относится к классу Killip 3 и выше	I	B	126
Сублингвальный прием или в/в введение нитратов рекомендовано для уменьшения стенокардии ^d ; в/в лечение рекомендовано пациентам с рецидивом стенокардии, неконтролируемой гипертензией и симптомами сердечной недостаточности	I	C	
Пациентам с подозрением или подтвержденной вазоспастической стенокардией должны назначаться блокаторы кальциевых каналов и нитраты, следует избегать назначения бета-блокаторов	IIa	B	127

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — не должен назначаться пациентам с недавним приемом силденафила или варденафила (<24 ч) или тадалафила (<48 ч).

Сокращение: в/в — внутривенный.

5.2. Ингибирование тромбоцитов

5.2.1. Аспирин

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) необратимо инактивирует циклооксигеназную (ЦОГ) активность простагландин-эндопероксид синтазы-1 тромбоцитов (ЦОГ-1), тем самым подавляя продукцию тромбоксана A_2 на протяжении всей жизни тромбоцитов [128]. Было показано, что аспирин эффективен у больных с нестабильной стенокардией; заболеваемость ИМ и смертность снижались в четырех РКИ в период до применения ЧКВ [129-132]. Мета-анализ этих исследований показывает, что назначение аспирина (длительностью до 2 лет) связано с высоко достоверным снижением на 46% шансов основных сосудистых событий [133]. Исследование CURRENT-OASIS 7 (Оптимальное дозирование клопидогреля и аспирина для снижения частоты сердечно-сосудистых событий 7), которое включило 25086 пациентов с ОКС (как ОКСбпST, так ИМпST), подвергшихся инвазивной стратегии, не нашло никакой разницы между высокими дозами (300-325 мг/сут.) и более низкими дозами (75-100 мг/сут.) аспирина [134]. Рекомендована пероральная нагрузочная доза (150-300 мг) простого аспирина (не с кишечнорастворимым покрытием), в то время как для внутривенного введения рекомендуется доза 150 мг. Не требуется мониторинга эффекта аспирина. Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов описаны на рисунке 4.

5.2.2. Ингибиторы P2Y₁₂

5.2.2.1. Клопидогрель

Клопидогрель (нагрузочная доза 300-600 мг поддерживающая доза 75 мг/сут.) является неактивным пролекарством, которое требует окисления при помощи системы печеночного цитохрома P450 для создания активного метаболита (табл. 8). Около 85% пролекарства гидролизуются эстеразами в неактивную форму, остается лишь 15% клопидогреля для его преобразования в активный метаболит, который селективно и необратимо инактивирует рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂ и, таким образом, ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [135, 136]. Показано, что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), содержащая аспирин и клопидогрель, уменьшает частоту повторных ишемических событий при ОКСбпST по сравнению с приемом одного аспирина [137, 138]. Тем не менее, до 10% пациентов, получавших комбинацию аспирина и клопидогреля, будут иметь повторные ишемические события в течение первого года после ОКС с частотой тромбоза стента до 2% [139]. Этот остаточный риск может быть частично объяснен неоптимальным ингибированием тромбоцитов в связи с неадекватным ответом на клопидогрель. Действительно, фармакодинамические и фармакокинетические исследования описывают

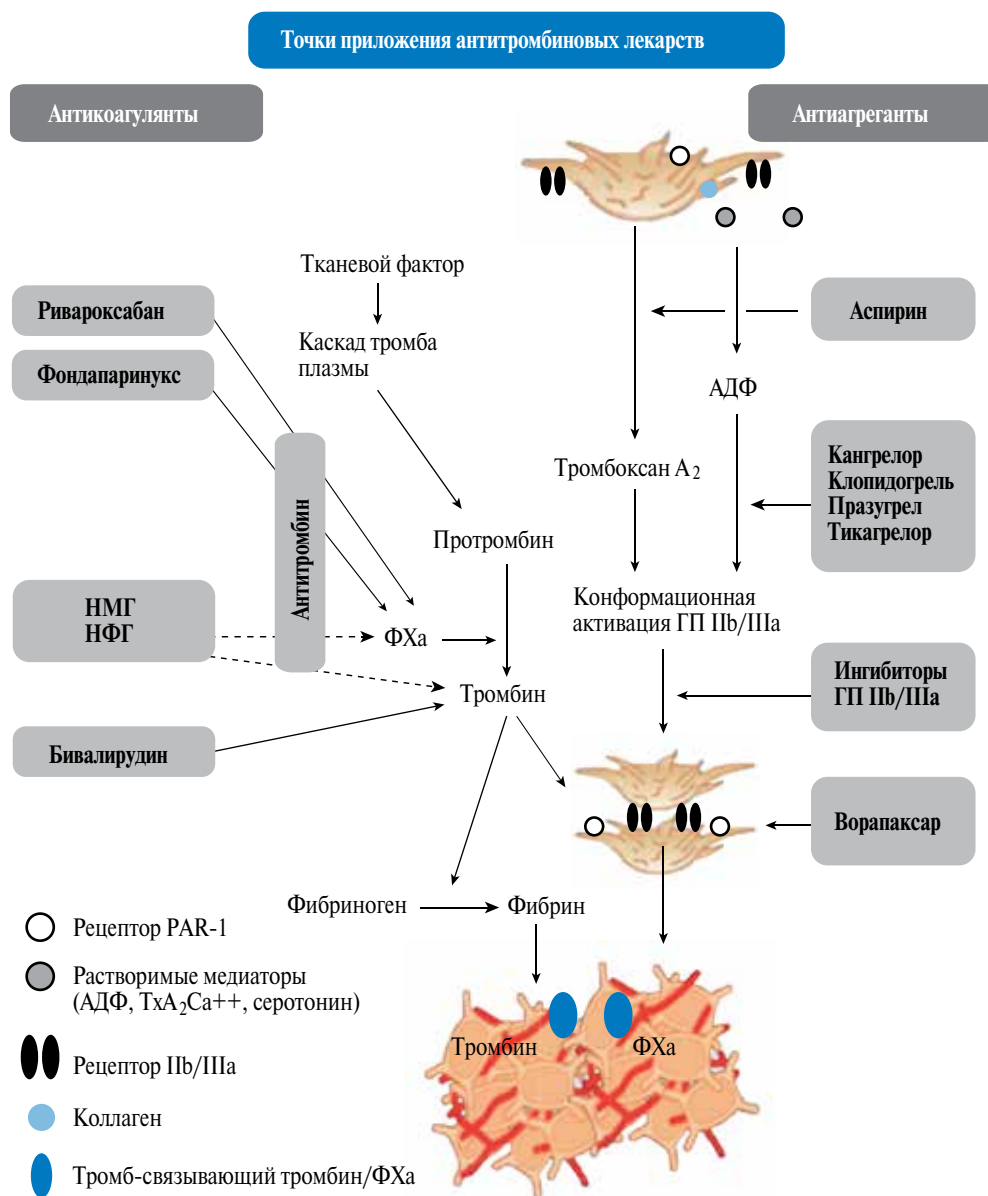


Рис. 4. Антитромботические препараты при ОКСбпСТ. На рисунке изображены цели доступных антитромботических препаратов, которые могут быть использованы для ингибирования свертывания крови и агрегации тромбоцитов во время и после образования тромба.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, ГП — гликопротеиновые рецепторы, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ФХа — фактор Ха.

значительную индивидуальную вариабельность анти-тромбоцитарного ответа на этот препарат, что повышает риск ишемических событий и кровотечений у лиц с высоким и низким ответом на клопидогрель, соответственно [140-143]. Доказано, что ключевой ген полиморфизма вовлечен в вариабельность образования активного метаболита и клиническую эффективность клопидогреля [144-147].

5.2.2.2. Празугрел

Празугрел (нагрузочная доза 60 мг поддерживающая доза 10 мг/сут.) является пролекарством, которое необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов

P2Y₁₂ с более быстрым началом действия и более глубоким ингибирующим эффектом, чем клопидогрель (табл. 8). Это соединение сравнивалось с нагрузочной дозой 300 мг и поддерживающей дозой 75 мг/сут. клопидогреля в исследовании TRITON TIMI-38 (“Исследование улучшения терапевтических исходов оптимизированием блокады тромбоцитов при помощи прасугрела — протокол группы Тромболизис при инфаркте миокарда 38”), в котором пациенты с ОКС (ИМспСТ и ОКСбпСТ) планировались на ЧКВ, получая лекарственные препараты во время или после проведения процедуры [148]. Среди включенных 10074 больных

Таблица 8

Ингибиторы P2Y₁₂

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-триазолопиримидин	Стабилизированный аналог АТФ
Способ назначения	Перорально	Перорально	Перорально	Внутривенно
Доза	300-600 мг перорально потом 75 мг в сутки	60 мг перорально потом 10 мг в сутки	180 мг перорально потом 90 мг дважды в сутки	30 мг/кг болюсно и 4 мг/кг инфузией
Дозировка при ХБП				
• Стадия 3 (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²)	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы
• Стадия 4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²)	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы
• Стадия 5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²)	Применяется только по выбранным показаниям (профилактика тромбоза стента)	Не рекомендован	Не рекомендован	Нет регулировки дозы
Обратимость связывания	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация	Пролекарство, с изменчивым метаболизмом в печени	Пролекарство, с прогнозируемым метаболизмом в печени	Активное лекарство, с дополнительным активным метаболитом	Активное лекарство
Начало действия нагрузочной дозы^a	2-6 часов ^b	30 мин ^b	30 мин ^b	2 мин
Продолжительность действия	3-10 дней	7-10 дней	3-5 дней	1-2 часа
Отмена до операции	5 дней ^c	7 дней ^c	5 дней ^c	1 час
Плазменный период полураспада активного ингибитора P2Y₁₂^d	30-60 мин	30-60 мин ^e	6-12 часов	5-10 мин
Ингибирование обратного захвата аденозина	нет	нет	нет	Да (только для неактивного метаболита)

Примечание: ^a — 50% ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, ^b — начало действия может быть отложено, если идет задержка кишечной абсорбции (например, из-за приема опиатов), ^c — сокращение времени отмены может быть рассмотрено, если есть показания по данным тестов, оценивающих функцию тромбоцитов, и имеется низкий риск кровотечения, ^d — влияет на ответ на переливание тромбоцитов, ^e — фаза распределения периода полураспада указывается в связи с тем, что она с большой вероятностью может отражать продолжительность клинически значимых уровней в плазме, в то время как соответствующая фаза полувыведения составляет приблизительно 7 часов.

Сокращение: АДФ — аденозиндифосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

с ОКСбпST, повторные сердечно-сосудистые события были меньше у группы, получавшей прасугрел по данным 15 месяцев наблюдения (с 11,2% до 9,3%; относительный риск (ОР) 0,82 (95% ДИ 0,73, 0,93), P=0,002), что обусловило значительное уменьшение случаев ИМ (с 9,2% до 7,1%; RRR 23,9% (95% ДИ 12,7, 33,7), P<0,001). Тяжелые кровотечения встречались чаще в группе прасугрела (большие кровотечения TIMI без КШ 2,4% против 1,8%; отношение рисков (HR) 1,40 (95% ДИ 1,05, 1,88), P=0,02) из-за увеличения спонтанных кровотечений [1,6% против 1,1%; ОР 1,51 (95% ДИ 1,09, 2,08), P=0,01] и фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%; ОР 4,19 (95% ДИ 1,58, 11,11), P=0,002) [149]. Случаи кровотечения в 4 раза встречались чаще у группы пациентов на прасугреле, направленных на раннее КШ. Основываясь на заметном снижении числа определенного или вероятного тромбозов стентов в исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов в целом (1,13% у группы прасугрела против 2,35% в группе клопидогреля; ОР 0,48 (95% ДИ 0,36, 0,64), P<0,0001) и у пациентов со стентами с лекарственным покрытием (DES) (0,84% против 2,31%, соответственно; ОР 0,36 (95% ДИ 0,22, 0,58), P<0,0001), следует рас-

сматривать назначение прасугрела тем пациентам, у которых возникает тромбоз стента при лечении клопидогрелем [150, 151]. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе в связи с явными доказательствами вреда у этой группы пациентов в исследовании TRITON-TIMI 38. Кроме того, исследование не показало очевидного благоприятного эффекта у пациентов >75 лет или с низкой массы тела (<60 кг) [148]. Исследование TRILOGY ACS обсуждается в Разделе 5.6.4.1.1.

5.2.2.3. Тикагрелор

Тикагрелор — это пероральный связывающий обратимо ингибитор P2Y₁₂ с периодом полураспада в плазме 6-12 ч. Тикагрелор ингибирует обратный захват аденозина через равновесный нуклеозидный транспортер 1 (ENT1) (табл. 8). Как прасугрел, тикагрелор имеет более быстрое и последовательное начало действия по сравнению с клопидогрелем, а также быстрее прекращает свое действие с более быстрым восстановлением функции тромбоцитов [152]. Тикагрелор увеличивает уровень некоторых препаратов, метаболизирующихся через цитохром

3А (СУР3А), например, симвастатина, в то время как умеренные ингибиторы СУР3А, такие как дилтиазем, повышают концентрацию тикагрелора в плазме и могут задержать время прекращения эффекта тикагрелора. В исследовании PLATO 18624 пациента с умеренным и высоким риском ОКСбпСТ (которым планировались консервативное или инвазивное лечение) или ИМспСТ были рандомизированы на прием клопидогреля 75 мг/день в нагрузочной дозе 300-600 мг или тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на 90 мг в сутки [153]. Пациентам, подвергающимся ЧКВ, был позволен дополнительный слепой прием 300 мг нагрузочной дозы клопидогреля (общая нагрузочная доза 600 мг) или плацебо. Лечение продолжалось вплоть до 12 месяцев со средней продолжительностью приема препарата 9 месяцев [153]. В подгруппе пациентов с ОКСбпСТ (n=11 080), принимавших тикагрелор, первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистой причины, ИМ или инсульт) была значительно меньше по сравнению с клопидогреем (10,0% против 12,3%; ОР 0,83 (95% ДИ 0,74, 0,93), P=0,0013) а также меньше были сердечно-сосудистая смертность (3,7% против 4,9%; ОР 0,77 (95% ДИ 0,64, 0,93), P=0,0070) и общая смертность (4,3% против 5,8%; ОР 0,76 (95% ДИ 0,64, 0,90), P=0,0020) [154]. Различия в частоте случаев кровотечений были такими же в подгруппе ОКСбпСТ, как в исследовании в целом, с увеличенным риском для тикагрелора в отношении больших не связанных с КШ кровотечений по критериям PLATO, по сравнению с клопидогреем (4,8% против 3,8%; ОР 1,28 (95% ДИ 1,05, 1,56), P=0,0139), но не выявилось никакой разницы в частоте жизнеугрожающих или смертельных кровотечений [154]. Преимущества тикагрелора по сравнению с клопидогреем при ОКСбпСТ не зависели от того, была или нет проведена реваскуляризация в течение первых 10 дней после рандомизации [154]. Снижение определенного тромбоза стента в группе тикагрелора в подгруппе ОКСбпСТ (1,1% против 1,4%; ОР 0,71 (95% ДИ 0,43, 1,17) согласуется с тем, что показало исследование в целом (1,4% против 1,9%; ОР 0,67 (95% ДИ 0,50, 0,90), P=0,0091) [155]. Кроме повышения частоты малых и больших кровотечений, не связанных с КШ, в группе тикагрелора были выявлены такие побочные эффекты, как одышка (без бронхоспазма), повышенная частота асимптомных желудочковых пауз и повышение уровня мочевой кислоты [153,156].

5.2.2.4. Кангрелор

Вводимый внутривенно кангрелор — аналог адезинтрифосфата (АТФ), который обратимо связывает и обладает высоким сродством по отношению к рецепторам тромбоцитов P2Y₁₂, имеет короткий

период полураспада в плазме (<10 мин) (табл. 8). Все это приводит к весьма эффективному подавлению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов сразу после внутривенного болюсного введения. У пациентов с ОКСбпСТ восстановление функции тромбоцитов происходит в течение 1-2 ч после прекращения инфузии [157]. Кангрелор (30 мкг/кг болюсно и 4 мкг/кг/мин в виде инфузии), вводимый в начале ЧКВ, был изучен в трех клинических исследованиях с общим числом пациентов 24 910: одно с клопидогреем (600 мг), назначаемом в начале ЧКВ (CHAMPION), одно с клопидогреем (600 мг), назначаемом в конце ЧКВ (CHAMPION-PLATFORM) одно с клопидогреем (300 или 600 мг), назначаемом либо до, либо после ЧКВ на основе локальной клинической практики (CHAMPION-PHOENIX) среди пациентов без предварительного ингибирования P2Y₁₂ или GP IIb/IIIa [158-160]. Мета-анализ этих исследований, в которых 69% пациентов были подвержены ЧКВ при ОКС, показал, что ОСР составило 19% в отношении перипроцедурной смерти, ИМ, ишемии, вызванной реваскуляризацией и тромбозов стентов (кангрелор 3,8% против клопидогреля 4,7%; ОШ 0,81 (95% ДИ 0,71, 0,91), P=0,007), ОСР для тромбозов стентов составило 39% (кангрелор 0,5% против 0,8% клопидогреля; ОШ 0,61 (95% ДИ 0,43, 0,80), P=0,008) [161]. Частота комбинации малых и больших кровотечений по TIMI была выше на кангрелоре (кангрелор 0,9% против клопидогреля 0,6%; ОШ 1,38 (95% ДИ 1,03, 1,86), P=0,007), но не было выявлено увеличения частоты трансфузий. Европейская комиссия разрешила применение этого соединения в марте 2015г.

5.2.3. Сроки назначения ингибиторов P2Y₁₂

Рекомендовано назначение ингибиторов P2Y₁₂ сразу после подтверждения диагноза ОКСбпСТ независимо от стратегии лечения [162, 163]. Это означает предварительное назначение ингибиторов P2Y₁₂ до коронарной ангиографии пациентам с инвазивной стратегией. Позже были опубликованы результаты единственного исследования ACCOAST, изучавшего применение ингибиторов P2Y₁₂ в качестве предварительного лечения при ОКСбпСТ [164]. Исследование ACCOAST сравнивало предварительное лечение прасугреем 30 мг с дальнейшей дозировкой в 30 мг до проведения ЧКВ с переходом на дозу 60 мг после диагностической ангиографии, но до ЧКВ, среди 4033 пациентов с ИМбпСТ, запланированных на раннюю инвазивную стратегию. Средняя продолжительность предварительного лечения составила 4,3 ч. 69% пациентов перенесли ЧКВ, 6% требовалось хирургическая реваскуляризация, оставшиеся лечились консервативно [164]. К 7 дню пациенты, рандомизированные на предварительное лечение, не показали никакого снижения по результатам первичной конеч-

ной точки (сосудистая смерть, рецидивирующий ИМ, инсульт, неотложная реваскуляризация, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa по неотложным показаниям) (ОР 1,02 (95% ДИ 0,84, 1,25), $p=0,81$), также никаких положительных результатов не было и к 30 дню [164]. Случаев больших кровотечений по TIMI были значительно больше в группе предварительного лечения к 7 дню (в группе с предварительным лечением 2,6% против группы без предварительного лечения 1,4%; ОР 1,90, (95% ДИ 1,19, 3,02), $p=0,006$). Аргументы за и против предварительного лечения ингибиторами $P2Y_{12}$ у пациентов с ОКСбпСТ широко обсуждаются, тема остается спорной [165, 166]. Так как оптимальный выбор сроков применения тикагрелора или клопидогреля у пациентов с ОКСбпСТ, запланированных на проведение инвазивной стратегии, не был адекватно исследован, не было сформулировано никаких рекомендаций за или против предварительного лечения этими препаратами. Основываясь на результатах исследования ACCOAST, не рекомендуется предварительное лечение прасугрелом. Для пациентов с ОКСбпСТ, планируемых на консервативное лечение, рекомендуется применение ингибиторов $P2Y_{12}$ (предпочтительно тикагрелора) сразу при отсутствии противопоказаний, как только подтвержден диагноз.

5.2.4. Мониторинг ингибиторов $P2Y_{12}$ (см. Web дополнения)

5.2.5. Преждевременное прекращение приема пероральной антиагрегантной терапии

Отмена пероральной антиагрегантной терапии может привести к повышению риска повторных событий, особенно когда рекомендованный курс терапии не был до конца завершен [176–178]. Прерывание ДАТ вскоре после имплантации стентов увеличивает риск тромбозов стентов, особенно в течение первого месяца после прекращения лечения [178]. Хотя прерывание ДАТ до кардиохирургического вмешательства обсуждается в Разделах 5.6.6.1 (Web дополнения и Раздел 5.6.6.2), в случае не сердечной хирургической процедуры, которая не может быть отложена, рекомендованный минимальный срок ДАТ 1 месяц для стентов без лекарственного покрытия (BMS) и 3 месяца для нового поколения DES [179]. В этой ситуации хирургическая операция должна проводиться в клинике, имеющей круглосуточную катетеризационную лабораторию для срочного лечения пациента в случае возникновения ИМ [179]. Если прерывание ДАТ происходит вынужденно из-за срочного хирургического вмешательства, связанного с высоким риском (например, нейрохирургия) или в случае больших кровотечений, которые нельзя остановить местно, не может быть предложено никакой альтернативы ДАТ для профилактики тромбозов стентов. Может быть использован низкомолекуляр-

ный гепарин (НМГ), но доказательств эффективности для его назначения недостаточно [180]. Всякий раз, когда это возможно, прием аспирина должен быть продолжен, потому что раннее прекращение обоих антитромбоцитарных препаратов будет дополнительно увеличивать риск тромбозов стентов.

У пациентов, планирующих внесердечную операцию, прием тикагрелора и клопидогреля должен быть прекращен за 5 дней до операции, в то время как интервал должен быть увеличен до 7 дней для больных на прасугреле, если у пациента нет высокого риска тромбозов стентов [179]. В последнем случае требуется мультидисциплинарное решение для определения лучшей тактики. Более длительные сроки прекращения лечения (например, 7 дней для тикагрелора и 10 дней для клопидогреля или прасугрела) могут быть подходящими в случае хирургии с крайне высоким риском кровотечения (например, некоторые виды нейрохирургии). Для пациентов с ОКСбпСТ риск кровотечений, связанный с хирургией, должен быть сопоставлен с риском повторных ишемических событий, связанных с прекращением терапии. Ключевыми элементами обсуждения являются тип операции, ишемический риск и степень поражения коронарных артерий, время, прошедшее с обострения, а для пациентов, которые подверглись ЧКВ — время с момента проведения процедуры, тип имплантированного стента. Отдельным пациентам, которым требуется внесердечное хирургическое вмешательство после недавно имплантированного стента можно использовать терапию перехода (bridging) на низкомолекулярные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (тирофибан или эптифибатид) после прекращения приема ингибитора $P2Y_{12}$. Кангрелор не так давно был протестирован в качестве терапии перехода для КШ [181, 182]. У пациентов с ДАТ после ОКСбпСТ, которые велись консервативно, прием ингибитора $P2Y_{12}$ может быть прекращен. При хирургических процедурах, связанных с низким или умеренным риском кровотечения, следует рекомендовать хирургам проводить операции на фоне ДАТ. Приверженность к ДАТ должна повышаться с помощью образования пациентов, родственников и врачей в целях предупреждения устранимых сердечно-сосудистых событий.

5.2.6. Длительность двойной антиагрегантной терапии

Пациентам с ОКСбпСТ рекомендован прием ДАТ в виде аспирина и клопидогреля на протяжении 1 года независимо от стратегии реваскуляризации и типа стента, согласно данным исследования CURE. Исследования TRINON-TIMI 38 и PLATO продемонстрировали превосходство приема прасугрела и тикагрелора над приемом клопидогреля, соответственно [138, 148, 153]. Продолжительность ДАТ с клопидогрелем на протяжении 1 года ассоциировалось с ОСП

на 26,9% смерти, ИМ или инсульта (8,6% против 11,8%; 95% ДИ 3,9, 44,4; $p=0,02$) по сравнению с ДАТ продолжительностью 1 месяц по данным исследования CREDO, в котором участвовало 2116 пациентов [183]. Исследование пациентов со стабильной ИБС и низким риском ОКСбпСТ, подвергшихся ЧКВ (в каждой группе по 50%), не обнаружило взаимодействия между статусом ОКС и ДАТ.

Данных, подтверждающих длительность ДАТ после стентирования DES более 1 года у больных ОКСбпСТ, мало (табл. 9. См. Web добавления).

Исследование ДАТ рандомизировало пациентов без побочных эффектов по истечению 1 года после ЧКВ на дополнительный 18-месячный прием тиенопиридинов (клопидогреля/прасугрела) или плацебо [184]. Длительное лечение тиенопиридинами по сравнению с плацебо снизило частоту тромбоза стентов (0,4% против 1,4%; ОР 0,29 (95% ДИ 0,17, 0,48), $P<0,001$) и общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (4,3% против 5,9%; ОР 0,71 (95% ДИ 0,59, 0,85), $P<0,001$). Число ИМ было ниже при лечении тиенопиридинами по сравнению с плацебо (2,1% против 4,1%; ОР 0,47, $P<0,001$). Смертность от любых причин составила 2% в группе длительного приема тиенопиридинов и 1,5% в группе плацебо (ОР 1,36 (95% ДИ 1,00<1,85), $P=0,05$). Число случаев умеренных или тяжелых кровотечений было больше при длительном лечении тиенопиридинами (2,5% против 1,6%; ОР 1,61 (95% ДИ 1,21, 2,16), $p=0,001$) [184]. Мета-анализ с включением 32287 пациентов в 10 РКИ сравнил различную продолжительность ДАТ [185]. Около 50% пациентов имели стабильную ИБС. По сравнению с 12-месячной ДАТ, более короткий курс лечения был связан со значительным снижением крупных кровотечений (ОШ 0,58 (95% ДИ 0,36, 0,92), $p=0,02$), в то время как статистически значимой разницы в результатах в отношении рисков ишемических исходов или тромбоза стентов не наблюдалось (хотя не исключалось небольшое или умеренное увеличение). Длительная ДАТ по сравнению с 12-месячным лечением показала значительное снижение случаев ИМ (ОШ 0,53 (95% ДИ 0,42, 0,66), $P<0,001$) и тромбозов стентов (ОШ 0,33 (95% ДИ 0,21, 0,51), $P<0,001$), хотя наблюдалось больше крупных кровотечений (ОШ 1,62 (95% ДИ 1,26, 2,09), $P<0,001$). Смертность от всех причин была значительно больше в группе длительной ДАТ (ОШ 1,30 (95% ДИ 1,02, 1,66), $p=0,03$), но сердечно-сосудистая смерть не различалась между группами [185].

Исследование PEGASUS-TIMI 54 рандомизировало 21162 пациента, перенесших ИМ в течение 1-3 лет, на прием тикагрелора в дозе 90 мг дважды в сутки, тикагрелора в дозе 60 мг дважды в сутки или плацебо [186]. Через 33 месяца лечения было показано снижение числа сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта

при приеме тикагрелора (ОР 0,85 (95% ДИ 0,75, 0,96), $p=0,008$ и ОР 0,84 (95% ДИ 0,74, 0,95), $p=0,004$ в дозе тикагрелора 90 мг и 60 мг по сравнению с плацебо, соответственно) и увеличение числа крупных кровотечений (2,60% для 90 мг, 2,30% для 60 мг и 1,06% в группе плацебо, $P<0,001$) [186]. Общая смертность не различалась между группами. Важно, что большинство пациентов начинали лечение тикагрелором после прерывания ДАТ и все имели предшествующий ИМ (в контексте вторичной профилактики у пациентов высокого риска), в то время как пациенты с ишемическим инсультом в анамнезе были исключены. Таким образом, рекомендуется продолжать ДАТ более 1 года у пациентов с ОКСбпСТ на основании индивидуального ишемического профиля и риска кровотечения. Продолжительность ДАТ может быть сокращена до 3-6 месяцев или продлена до 30 месяцев у отдельных пациентов при клинической необходимости.

5.2.7. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Внутривенные ингибиторы GPIIb/IIIa блокируют агрегацию тромбоцитов путем связывания фибриногена с конформационно-активированной формой рецептора GPIIb/IIIa на двух соседних тромбоцитах [128]. Мета-анализ шести РКИ с участием 29570 пациентов с ОКСбпСТ, преимущественно лечившихся консервативно, показал снижение на 9% ОСР смертности или нефатального ИМ в группе применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (10,7% против 11,5%, $p=0,02$) при добавлении гепарина [196]. Наибольший эффект наблюдался у пациентов, подвергшихся ЧКВ (10,5% по сравнению с 13,6%; ОШ 0,74 (95% ДИ 0,57, 0,96), $p=0,02$). Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa было связано с увеличением крупных кровотечений без значительного увеличения числа случаев внутричерепных кровоизлияний. Многим из этих исследований предшествовало рутинное применение ингибиторов P2Y₁₂. В то время как относительная эффективность прасугрела и тикагрелора в испытаниях зависела от того, получали или нет пациенты ингибиторы GPIIb/IIIa, эффективность и безопасность ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в добавление к приему ингибиторов P2Y₁₂ не были рассмотрены в перспективе [153, 197]. Для пациентов, получающих прасугрел или тикагрелор, прием ингибиторов GPIIb/IIIa должен быть ограничен для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений во время ЧКВ. Рекомендации по дозированию у пациентов с нарушением функции почек представлены в таблице 10. Дополнительная информация по ингибиторам GPIIb/IIIa может быть получена в Разделах 5.2.7.1-5.2.7.3, описание ингибитор GPIIb/IIIa-ассоциированной тромбоцитопении находится в Разделе 5.8.7.1 (см. Web дополнения).

5.2.7.1. Назначение “upstream” в сравнении с назначением во время процедуры (см. Web дополнения)

5.2.7.2. Комбинации ингибиторов P2Y₁₂ (см. Web дополнения)

5.2.7.3. Дополнительная антикоагулянтная терапия (см. Web дополнения)

5.2.8. Ворапаксар (см. Web дополнения)

5.2.9. Рекомендации по ингибированию тромбоцитов при ОКСбпСТ

Рекомендации по ингибированию тромбоцитов при ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пероральная антитромбоцитарная терапия			
Аспирин рекомендован всем пациентам в отсутствии противопоказаний в начальной нагрузочной дозе ^d 150-300 мг (для пациентов, не получавших аспирин) и в поддерживающей дозе 75-100 мг/сут. длительно вне зависимости от тактики лечения.	I	A	129-132
Ингибиторы P2Y ₁₂ рекомендованы в дополнение к аспирину на 12 месяцев в отсутствии противопоказаний таких, как повышенный риск кровотечений.	I	A	137, 148, 153
• Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, 90 мг дважды в сутки) рекомендован при отсутствии противопоказаний ^e всем пациентам со средним и высоким риском ишемических событий (например, повышенные уровни тропонина) вне зависимости от тактики лечения, включая пациентов с предшествующим приемом клопидогреля (прием которого должен быть прекращен, когда начат прием тикагрелора).	I	A	153
• Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, 10 мг ежедневно) рекомендован пациентам, кому показано ЧКВ при отсутствии противопоказаний. ^g	I	B	148, 164
• Клопидогрель (нагрузочная доза 300-600 мг, 75 мг ежедневно) рекомендован пациентам, которые не могут получать прасугрел или тикагрелор, или кому необходима пероральная антикоагуляция.	I	B	137
Назначение ингибиторов P2Y ₁₂ на короткий период продолжительностью 3-6 месяцев после установки DES может быть рассмотрено у пациентов с высоким риском кровотечения.	IIb	A	187-189, 192
Не рекомендовано назначение прасугрела пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий.	III	B	164
Внутривенная антитромбоцитарная терапия			
Должно быть рассмотрено назначение ингибитора GPIIb/IIIa во время ЧКВ для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений.	IIa	C	

Назначение кангрелора может быть рассмотрено у пациентов, не получавших ингибиторы P2Y ₁₂ , подвергающихся ЧКВ.	IIb	A	158-161
Не рекомендовано назначение ингибиторов GPIIb/IIIa пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий.	III	A	198, 199

Длительный прием ингибиторов P2Y₁₂

Назначение ингибиторов P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину более 1 года может быть рассмотрено после тщательной оценки риска ишемии и риска кровотечений у пациента.	IIb	A	184, 186
--	-----	---	----------

Общие рекомендации

Рекомендованы ингибиторы протонной помпы в комбинации с ДАТ пациентам с высоким (выше среднего) риском желудочно-кишечных кровотечений (анамнез по желудочно-кишечным язвам/кровотечениям, терапия антикоагулянтами, хронический прием НПВС/кортикостероидов, или наличие 2 и более следующих критериев: возраст ≥65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование <i>Helicobacter pylori</i> , хронический прием алкоголя).	I	B	208, 209
Пациентам, получающим ингибиторы P2Y ₁₂ и нуждающимся в проведении несрочной крупной внесердечной операции ^f , нужно отложить операцию на 5 дней при применении тикагрелора и клопидогреля, и на 7 дней при применении прасугрела, если это клинически осуществимо и, если пациент имеет высокий риск ишемических событий.	IIa	C	
В случае, если невозможно отложить не сердечное хирургическое вмешательство или при наличии осложнений в виде кровотечения, может быть рассмотрено прекращение приема ингибиторов P2Y ₁₂ после 1 и 3 месяцев после ЧКВ с BMS и DES нового поколения, соответственно.	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — форма без кишечного покрытия: 75-150 мг внутривенно, если невозможно пероральное введение, ^e — противопоказания для тикагрелора: раннее внутрисердечное кровотечение или продолжающееся кровотечение. Противопоказания для прасугрела: раннее внутрисердечное кровотечение, раннее ишемический инсульт или ТИА, продолжающееся кровотечение, прасугрел обычно не рекомендуется пациентам ≥75 лет или с массой тела <60 кг, ^f — рекомендации по кардиохирургии перечислены в Разделе 5.6.6.2.

Сокращения: BMS — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, GPIIb/IIIa — гликопротеин IIb/IIIa, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

5.3. Антикоагуляция

5.3.1. Антикоагуляция в острую фазу

Антикоагулянты применяются для ингибирования образования и/или активности тромбина для

Таблица 10

Дозирование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у больных с нормальной и сниженной функцией почек

Лекарство	Рекомендации			
	Функция почек в норме или ХБП 1-2 стадии (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²)	3 стадия ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²)	4 стадия ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²)	5 стадия ХБП (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)
Этифибатид	Болюс 180 мкг/кг в вену, инфузия 2 мкг/кг/мин	Болюс не подбирается, уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/мин, если СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ²	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Тирофибан	Болюс 25 мкг/кг или 10 мкг/кг в вену, инфузия 0,15 мкг/кг/мин	Доза не корректируется	Болюс не подбирается, уменьшить скорость до 0,05 мкг/кг/мин	Не рекомендуется
Абиксимаб	Болюс 0,25 мкг/кг в вену, инфузия 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин)	Нет специальных рекомендаций по применению абиксимаба или подбора дозы при почечной недостаточности. Требуется тщательная оценка риска кровотечений.		

Примечание: рекомендации по применению указанных в таблице лекарств могут отличаться в зависимости от стран, где они применяются.

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 11

Дозировка антикоагулянтов у пациентов с нормальной и нарушенной почечной функцией

Препарат	Рекомендации		
	Нормальная почечная функция или ХБП 1-3 стадии (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ²)	Стадия 4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²)	Стадия 5 (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)
Нефракционированный гепарин	- До коронарной ангиографии: 60-70 МЕ/кг в/в (максимально 5000 МЕ) и инфузия (12-15 МЕ/ч) (максимально 1000 МЕ), целевое АЧТВ 1,5-2,5 от контрольного - Во время ЧКВ: 70-100 МЕ/кг в/в (50-70 МЕ/кг при сочетании с ингибитором ГП IIb/IIIa)	Нет регулировки дозы	Нет регулировки дозы
Эноксапарин	1 мг/кг п/к 2 раза в день	1 мг/кг п/к 1 раз в день	Не рекомендуется
Фондапаринукс	2,5 мг п/к 1 раз в день	Не рекомендуется при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ²	Не рекомендуется
Бивалирудин	0,75 мг/кг в/в болюсно, инфузия 1,75 мг/кг/ч	Болюс не подбирается, снижение скорости инфузии до 1 мг/кг/ч	На диализе, болюс не подбирается, снижение скорости инфузии до 0,25 мг/кг/ч

Примечание: рекомендации по применению препаратов перечисленных в этой таблице могут различаться в зависимости от точной маркировки каждого препарата в стране, где он используется.

Сокращение: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, МЕ — международные единицы, в/в — внутривенный, п/к — подкожный, кг — килограммы.

снижения тромботических событий. Существует доказательства того, что антикоагуляция эффективна в снижении ишемических осложнений при ОКСбпST и что сочетание с ингибиторами тромбоцитов является более эффективным, чем каждый из этих видов лечения в отдельности [210]. Одобрено или находятся в стадии исследования по этому показанию несколько антикоагулянтов, действующих на различных уровнях каскада коагуляции (рис. 4). Дозы антикоагулянтов для пациентов с нарушенной функцией почек приведены в таблице 11.

5.3.1.1. Нефракционированный гепарин

НФГ имеет фармакокинетический профиль с большой индивидуальной вариабельностью и узким терапевтическим окном. Его назначение рекомендуется с учетом массы тела в виде начального болюса 60-70 МЕ/кг (максимально до 5000 МЕ) с последующей

инфузией 12-15 МЕ/кг/ч до максимальной величины 1000 МЕ/ч. Уровень антикоагуляции обычно контролируется в катетеризационной лаборатории при помощи активированного времени свертывания (АВС), также иногда с помощью активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ; терапевтическое окно 50-75 с, что соответствует уровню в 1,5-2,5 раза выше нормы). НФГ остается широко используемым антикоагулянтом при ОКСбпST в контексте кратковременных задержек коронарной ангиографии и кратковременности пребывания в больнице, несмотря на убедительные доказательства большого риска кровотечения по сравнению с другими тактиками [211]. В условиях ЧКВ НФГ вводится болюсом или под контролем АВС (в диапазоне 250-350 сек, или 200-250 сек, если применен ингибитор гликопротеина IIb/IIIa) или с учетом массы тела (обычно 70-100 МЕ/кг, или 50-70 МЕ/кг в комбинации с ингибитором ГП IIb/IIIa) [212, 213]. Прием

НФГ должен быть прекращен после ЧКВ, если нет конкретных показаний, связанных с самой процедурой или состоянием пациента. Материалы по гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) смотрите в Разделе 5.8.7.2.

5.3.1.2. Низкомолекулярный гепарин

НМГ имеет более предсказуемый дозозависимый эффект, чем НФГ, и меньше вызывает ГИТ. Наиболее широко используемым препаратом при ОКСбпСТ является эноксапарин, который назначается в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в день или 1 мг/кг один раз в день при СКФ <30 мл/мин/1,73 м². НМГ не следует назначать пациентам с СКФ <15 мл/мин/1,73 м². Мониторинг анти-Ха активности не является необходимым, за исключением больных, у которых СКФ =15-30 мл/мин/1,73 м² или масса тела >100 кг. Пациентам с ОКСбпСТ, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, никаких дополнительных введений эноксапарина во время ЧКВ не рекомендуется, если последняя подкожная (п/к) инъекция эноксапарина вводилась <8 ч до ЧКВ, в то время как дополнительный внутривенный болюс 0,3 мг/кг рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась ≥8 ч до ЧКВ [214, 215]. Не рекомендуется переход на другой антикоагулянт во время ЧКВ [216]. Мета-анализ всех исследований, изучавших эноксапарин в сравнении с НФГ при ОКС, показал более значимое снижение комбинированной конечной точки смерти или ИМ в течение 30 дней в отношении эноксапарина (10,0%, по сравнению с 11,0%; ОШ 0,90 (95% ДИ 0,81, 0,996), $p=0,043$), но не было статистически достоверных различий в частоте крупных кровотечений (6,3% у эноксапарина против 5,4% у НФГ; ОШ 1,13 (95% ДИ 0,84, 1,54)) в течение 7 дней [217]. Мета-анализ, включивший 23 исследования и 30966 пациентов, показал благоприятный профиль безопасности и эффективности для эноксапарина, по сравнению с НФГ во время ЧКВ с достоверным снижением смертности (ОР 0,66 (95% ДИ 0,57, 0,76), $P<0,001$), смерти или ИМ (ОР 0,68 (95% ДИ 0,57, 0,81) $P<0,001$), осложнений ИМ (ОР 0,75 (95% ДИ 0,6, 0,85), $P<0,001$) и крупных кровотечений (ОР 0,80 (95% ДИ 0,68, 0,95), $p=0,009$) [211].

5.3.1.3. Фондапаринукс

Парентеральный селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, который обратимо и нековалентно связывается с антитромбином с высоким сродством, тем самым предотвращая образование тромбина (рис. 4). Соединение имеет 100% биодоступность после подкожного введения с периодом полувыведения 17 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Не требуется мониторинга анти-Ха активности и корректировки дозы, он не вызывает ГИТ. При ОКСбпСТ

рекомендуемая доза составляет 2,5 мг/день. Из-за выведения почками фондапаринукс противопоказан при СКФ <20 мл/мин/1,73 м². В исследовании OASIS-5, в котором приняли участие 20078 пациентов с ОКСбпСТ, назначение фондапаринукса 2,5 мг подкожно один раз в день было не хуже эноксапарина по отношению к ишемическим событиям (смерти, ИМ или рефрактерной ишемии в течение 9 дней; ОР 1,01 (95% ДИ 0,90, 1,13), $p=0,007$), но внутригоспитальных крупных кровотечений было меньше в 2 раза (ОР 0,52 (95% ДИ 0,44, 0,61), $P<0,001$) и достоверно ниже была смертность в течение 30 дней (2,9% против 3,5%; ОР 0,83 (95% ДИ 0,71, 0,97), $P<0,02$) и 6 месяцев (5,8% против 6,5%; ОР 0,89 (95% ДИ 0,80, 1,00), $P<0,05$) [218]. В подгруппе пациентов с ЧКВ ($n=6239$), было достоверно меньше число крупных кровотечений (в том числе связанных с местом пункции) в течение 9 дней в группе фондапаринукса в сравнении с эноксапарином (2,3% против 5,1%; ОР 0,45 (95% ДИ 0,34, 0,59), $P<0,001$) [203]. Число случаев крупных кровотечений не зависело от сроков вмешательства после введения последней дозы фондапаринукса (1,6% против 1,3%, за 6 ч против <6 ч, соответственно). Тромбоз катетера чаще наблюдался в группе фондапаринукса (0,9%), чем эноксапарина (0,4%), но это осложнение устранялось инъекцией эмпирически определяемого дозы болюса НФГ во время ЧКВ. Последующие исследования показали, что введение стандартного болюса НФГ рекомендовано во время ЧКВ у больных с предварительным приемом фондапаринукса [219]. Анализ изучения применения фондапаринукса по сравнению с НМГ у 40 616 пациентов с ОКСбпСТ в крупномасштабном скандинавском регистре показал снижение госпитальной летальности (ОШ 0,75 (95% ДИ 0,63, 0,89)) и случаев кровотечений (ОШ 0,54 (95% ДИ 0,42, 0,70)), связанных с использованием фондапаринукса, но преимущество исчезало в течение 30 дней и 6 месяцев, соответственно, [220]. В целом, считается, что фондапаринукс является парентеральным антикоагулянтом с наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности и рекомендуется независимо от тактики лечения, если пациент не планируется для немедленной коронарной ангиографии.

5.3.1.4. Бивалирудин

Бивалирудин прямо присоединяется к тромбину и тормозит тромбин-индуцированное превращение фибриногена в фибрин. Он инактивирует связанный и свободный плазменный тромбин (рис. 4). Так как препарат не связывается с белками плазмы, его антикоагулянтный эффект более предсказуем, чем у НФГ. Бивалирудин выводится почками и имеет период полураспада 25 мин после прекращения инфузии. Антикоагулянтная активность бивалирудина хорошо коррелирует с АЧТВ и значением АВС. У пациентов

с ОКСбпST доза бивалирудина составляет 0,1 мг/кг внутривенно болюсно с последующим введением 0,25 мг/кг/ч, что было проверено в исследовании ACUTY у 13 819 пациентов с ОКСбпST умеренного и высокого риска, запланированных на инвазивное лечение [205]. Пациентам, подвергшимся ЧКВ, был введен дополнительный внутривенный болюс 0,5 мг/кг бивалирудина перед процедурой, а затем доза была увеличена до 1,75 мг/кг/ч до ЧКВ, инфузия прекращалась с окончанием процедуры. Пациенты были рандомизированы в одну из трех слепых тактик лечения: НФГ или НМГ плюс ингибитор гликопротеина IIb/IIIa, бивалирудин плюс ингибитор GPIIb/IIIa или бивалирудин с использованием ингибитора GPIIb/IIIa в угрожающих ситуациях. Не было выявлено существенного различия между НФГ/НМГ плюс ингибитор гликопротеина IIb/IIIa против бивалирудина плюс ингибитор GPIIb/IIIa в отношении комбинированной конечной ишемической точки в течение 30 дней (смерти, ИМ или внеплановой реваскуляризации по поводу ишемии 7,3% против 7,7%, соответственно; ОР 1,07 (95% ДИ 0,92, 1,23), $p=0,39$) или крупных кровотечений (5,7% против 5,3%; ОР 0,93 (95% ДИ 0,78, 1,10), $p=0,38$). Бивалирудин с использованием ингибитора GPIIb/IIIa в угрожающих ситуациях был не хуже НФГ/НМГ в сочетании с ингибитором ГП IIb/IIIa по отношению к комбинированной конечной ишемической точке (7,8% против 7,3%; ОР 1,08 (95% ДИ 0,93, 1,24), $p=0,32$), но со значительно меньшим числом крупных кровотечений (3,0% против 5,7%; RR 0,53 (95% ДИ 0,43, 0,65), $P<0,001$). У пациентов, не получавших предварительно клопидогрель до ЧКВ, наблюдалось значительное повышение частоты ишемических событий на фоне бивалирудина, по сравнению с теми, кто получал НФГ/НМГ плюс ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (9,1% против 7,1%; ОР 1,29 (95% ДИ 1,03, 1,63)) [221, 222]. Сопоставимые данные наблюдались в исследовании с подобным дизайном ISAR-REACT 4 [223]. Исследование ISAR-REACT 3, сравнивающее непосредственно только бивалирудин и только НФГ (140 МЕ/кг), было недавно опубликовано и включало 4570 пациентов со стабильной ИБС или пациентов с ОКСбпST с отрицательными биомаркерами, подверженных ЧКВ. Исследование выявило сравнимую частоту смерти, ИМ и неотложной реваскуляризации в течение 30 дней (5,9% в пользу бивалирудина против 5,0% в пользу НФГ; ОШ 1,16 (95% ДИ 0,91, 1,49), $p=0,23$), но снижение случаев кровотечений (3,1% против 4,6%; ОШ 0,66 (95% ДИ 0,49, 0,90), $p=0,008$) [224].

5.3.2. Антикоагуляция по окончании острой фазы

Два исследования III фазы сравнили пероральный антикоагулянт, не являющийся АВК (механизм действия описан на рисунке 4) с плацебо у пациентов с недавним ОКС, получавших аспирин и клопидогрель, у которых не было фибрилляции предсердий

или других показаний для прием пероральных антикоагулянтов. Исследование APPRAISE 2 оценивало эффект перорального ингибитора фактора Ха апиксабана в дозе 5 мг дважды в день по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии после ОКС; исследование было прекращено досрочно (в среднем 8 месяцев) из-за существенно повышенного риска серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных, без видимых положительных эффектов по отношению к ишемическим событиям [225]. Результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 привели к одобрению Европейским агентством по медицине ривароксабана (2,5 мг дважды в сутки) для больных с ИМбпST и ИМспST после острой фазы [226]. Исследование сравнивало ривароксабан 2,5 мг и 5 мг дважды в сутки (в отличие от дозы 20 мг один раз в день для больных с фибрилляцией предсердий) с плацебо у 15 526 пациентов с ОКС; 50% имели ОКСбпST и 93% получали клопидогрель в дополнение к аспирину при рандомизации. Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом/ТИА были исключены из исследования. Через 13 месяцев первичная конечная точка (сердечно-сосудистой смерть, ИМ или инсульт) составила 10,7% у больных с плацебо, 9,1% у больных на 2,5 мг ривароксабана (ОР 0,84 (95% ДИ 0,72, 0,97), $P=0,02$) и 8,8% у 5 мг ривароксабана (ОР 0,85 (95% ДИ 0,73, 0,98), $p=0,03$) без различий от типа ОКС. Частота определенного, вероятного или возможного тромбоза стента составила 2,2% и 2,3% у 2,5 и 5 мг ривароксабана, соответственно, против 2,9% в группе плацебо ($P=0,02$ и $p=0,04$, соответственно). Частота сердечно-сосудистой смерти была значительно ниже у больных с ривароксабаном 2,5 мг по сравнению с плацебо (2,7% против 4,1%; ОР 0,66 (95% ДИ 0,51, 0,86), $p=0,002$), но не у 5 мг ривароксабана (4,0%). Большие кровотечения, не связанные с КШ, были у 1,8% и 2,4% на 2,5 и 5 мг ривароксабана, соответственно, по сравнению 0,6% в группе плацебо (ОР 3,46 для ривароксабана 2,5 мг (95% ДИ 2,08, 5,77), $P<0,001$; ОР 4,47 для ривароксабана 5 мг (95% CI 2,71, 7,36), $P<0,001$). Частота внутричерепных кровотечений была 0,4% на 2,5 мг и 0,7% на 5 мг ривароксабана против 0,2% в группе плацебо (ОР 2,83 (95% ДИ 1,02, 7,86), $p=0,04$ для 2,5 мг; ОР 3,74 (95% ДИ 1,39, 10,07), $p=0,005$ для 5 мг) [226]. Прием ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки, в то время как он не рекомендуется пациентам на тикагрелоре или прасугреле, может быть рассмотрен в сочетании с аспирином и клопидогрелем, если тикагрелор и прасугрел не доступны пациентам с ОКСбпST с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения. Он противопоказан пациентам с предшествующим ишемическим инсультом/ТИА, также с осторожностью следует его применять у пациентов >75 лет или массой тела <60 кг.

5.3.3. Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ

Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Диагноз и стратификация риска			
Парентеральная антикоагуляция рекомендована во время постановки диагноза при наличии как ишемического риска, так и риска кровотечения.	I	B	227
Фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки) рекомендован как наиболее предпочтительный по профилю безопасности и эффективности независимо от выбранной тактики лечения.	I	B	218, 229, 229
Бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно с последующим введением 1,75 мг/кг/ч на протяжении 4 ч после процедуры) рекомендован как альтернатива НФГ плюс ингибиторы GPlIb/IIIa во время ЧКВ.	I	A	205, 222, 223
НФГ 70-100 МЕ/кг в/в (50-70 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами GPlIb/IIIa) рекомендован пациентам, подвергшимся ЧКВ, не получающим другие антикоагулянты.	I	B	219, 229
Пациентам, получающим фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки), подвергшимся ЧКВ, разовый в/в болюс НФГ (70-85 МЕ/кг или 50-60 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами GPlIb/IIIa) рекомендован во время вмешательства.	I	B	219
Эноксапарин (1 мг/кг п/к дважды в сутки) или НФГ рекомендованы, если фондапаринукс не доступен.	I	B	218, 230
Эноксапарин должен быть рассмотрен как антикоагулянт для ЧКВ пациентам с предварительным подкожным применением эноксапарина.	IIa	B	211
Дополнительный болюс НФГ под контролем АВС может быть рассмотрен после начального лечения НФГ.	IIb	B	231
Прекращение приема антикоагулянтов должно быть рассмотрено после проведения ЧКВ, если нет других показаний.	IIa	C	
Не рекомендован переход между НФГ и НМГ.	III	B	216
Пациентам с ИМбпСТ без инсульта/ТИА и высоким ишемическим риском и с низким риском кровотечения, получающим аспирин и клопидогрель, могут быть показаны низкие дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в сутки на протяжении приблизительно 1 года) после прекращения парентеральной антикоагуляции.	IIb	B	226

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВС — активированное время свертывания крови, GPlIb/IIIa — гликопротеин GPlIb/IIIa, в/в — внутривенный, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, п/к — подкожный, ТИА — транзиторная ишемическая атака, НФГ — нефракционированный гепарин.

Таблица 12

Предлагаемые стратегии по сокращению риска кровотечения, связанного с ЧКВ

- Доза антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от массы тела и почечной функции, особенно у женщин и пожилых.
- Предпочтителен радиальный доступ.
- Рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы пациентам с ДАТ и более, чем средним риском желудочно-кишечных кровотечений (гастроинтестинальные язвы/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, хронический прием НПВП/кортикостероидов, или 2 и более среди лиц ≥65 лет, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя).
- Пациенты на пероральных антикоагулянтах
 - ЧКВ проводится без прерывания приема АВК или пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК.
 - Пациентам с АВК не назначать НФГ при МНО >2,5.
 - Пациентам на пероральных антикоагулянтах, не являющихся АВК, независимо от времени последнего приема дополнительно вводится низкомолекулярный парентеральный антикоагулянт (эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг).
 - Аспирин показан, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y₁₂.
 - Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa только для профилактики перипроцедурных осложнений.

Сокращение: ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, МНО — международное нормализованное отношение, АВК — антагонисты витамина К, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, НФГ — нефракционированный гепарин.

5.4. Назначение пероральных антиагрегантов у пациентов, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов

5.4.1. Пациенты, перенесшие ЧКВ

Примерно 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, имеют показания к долгосрочной пероральной антикоагуляции (такие как фибрилляция предсердия, механический клапан сердца или венозная тромбоэмболия) АВК или антикоагулянтами, не являющихся АВК. В перипроцедурный период должно быть рассмотрено проведение коронарной ангиографии на фоне пероральной антикоагуляции, т.к. ее прерывание или переход к парентеральным антикоагулянтам может повысить как случаи тромбоэмболий, так и кровотечений [232-234]. Безопасность ЧКВ на антикоагулянтах, не являющихся АВК, без дополнительной парентеральной антикоагуляции неизвестна. Парентеральная антикоагуляция не проводится, если международное нормализованное отношение (МНО) >2,5 у пациентов, принимающих АВК [235-237]. Стратегии минимизации осложнений, связанных с ЧКВ у больных на пероральных антикоагулянтах, приведены в таблице 12.

Что касается длительности антитромботического лечения после ЧКВ, когортное исследование, включающее 82854 пациентов с фибрилляцией предсердий, показало, что длительное применение пациентами тройной терапии в составе аспирина, клопидогреля и перорального антикоагулянта было связано

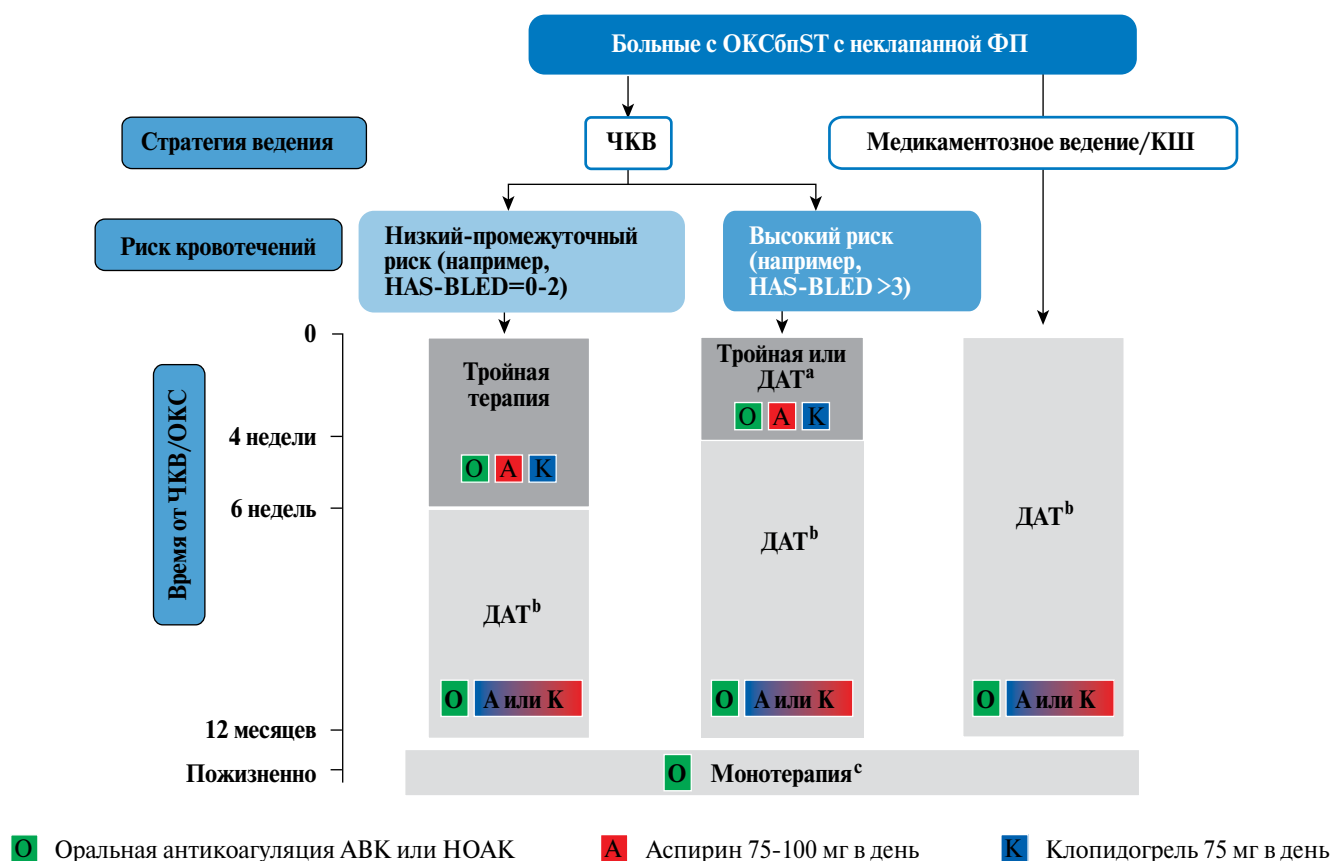


Рис. 5. Антитромботические стратегии у пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП.

Сокращения: О — оральные антикоагулянты, А — аспирин, К — клопидогрель, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, КШ — коронарное шунтирование, АВК — антагонисты витамина К, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Примечание: адаптировано из Lip et al. [234]. ^а — ДАТ с оральными антикоагулянтами и клопидогрелем может быть проведена у ограниченного числа больных (с низким риском ишемии), ^б — аспирин как альтернатива клопидогрелю может быть рекомендован больным при ДАТ (т.е. оральный антикоагулянт с одиноким антитромбоцитарным препаратом); тройная терапия может быть рекомендована через 12 мес. очень ограниченному количеству пациентов с высоким риском ишемических событий (например, первичный тромбоз стента при адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование левой основной или последней оставшейся у пациента коронарной артерии, множественное стентирование в проксимальных коронарных сегментах, при лечении бифуркации двумя стентами или диффузном мультисосудистом заболевании, особенно у больных с диабетом), ^с — ДАТ с оральным антикоагулянтом и антитромбоцитарным препаратом (аспирин или клопидогрель) свыше одного года может быть рекомендована пациентам с очень высоким риском коронарных событий. У больных, подвергнутых коронарному стентированию, ДАТ может быть альтернативой тройной терапии или комбинации антикоагулянтов с одиноким антитромбоцитарным препаратом при CHA₂DS₂-Vasc = 1 (мужчины) или 2 (женщины).

с увеличением риска в течение 1 года больших (14,3% против 6,9%; ОР 2,08 (95% ДИ 1,64, 2,65)) и фатальных кровотечений (0,9% против 0,3%; ОР 4,8 (95% ДИ 1,62, 14,02)) по сравнению с ДАТ [238]. Данных по длительному применению оральных антикоагулянтов при ОКСбпСТ и ЧКВ недостаточно [234, 239]. Показания для пероральной антикоагуляции должны быть пересмотрены, а лечение продолжено только в том случае, если существуют убедительные показания (например, пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы фибрилляции предсердий по CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 баллов (сердечная недостаточность, гипертония, возраст ≥ 75 (2 балла), диабет, инсульт (2 балла) поражение сосудов, возраст 65-74, пол); механический клапан сердца; недавнее прояв-

ление или рецидив тромбоза глубоких вен или легочной эмболии). Продолжительность тройной терапии должна быть сокращена насколько возможно в зависимости от клинической ситуации такой как риск тромбоэмболий (по шкале CHA₂DS₂-Vasc), риск кровотечений (оцененный по шкале HAS-BLED (гипертония, нарушение функции почек и печени (1 балл), инсульт, кровотечения в анамнезе или предрасположенность, лабильное МНО, пожилой возраст (>65 лет), прием препаратов и алкоголя (1 балл))) (рис. 5) [234]. Следует избегать применения прасургрела или тикагрелора как части тройной терапии из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности использования таких комбинаций. Рекомендуется защита желудка ингибитором протонной помпы.

Доза пероральных антикоагулянтов должна тщательно контролироваться — целевое МНО в пределах 2,0-2,5 у пациентов с АВК (за исключением лиц с механическими протезами митрального клапана). У пациентов, получающих антикоагулянты, не являющиеся АВК, должна быть применена самая низкая протестированная доза для профилактики инсульта (дабигатран 110 мг дважды в день, ривароксабан 15 мг один раз в день, апиксабан 2,5 мг два раза в день).

Выбор типа стента (новое поколение DES или BMS) при ОКС пациентам, требующим длительной антикоагуляции, спорен. В отсутствие убедительных данных для каждого пациента следует принимать во внимание вероятность последующей реваскуляризации целевой артерии (target vessel) из-за рестеноза. Хотя у пациентов со стабильной ИБС рекомендуется ДАТ длительностью по крайней мере 1 месяц после BMS и в течение 6 месяцев после DES, риск тромбоза стента (и других ишемических осложнений) при приеме более 1 месяца или длительно остается похожим для стентов обоих типов [240-242]. Результаты исследования ДАТ показывают аналогичное воздействие длительной ДАТ независимо от типа стента (BMS или DES) [243]. Кроме того, анализ данных по определению риска неблагоприятных событий среди пациентов, прекративших прием ДАТ и пациентов, перенесших внесердечные операции, не показал различий между BMS и DES [177, 244]. До того времени, пока данные новых РКИ не станут доступными, для пациентов, нуждающихся в приеме пероральных антикоагулянтов с низким риском кровотечения (HAS-BLED ≤ 2) новое поколение DES более предпочтительно, чем BMS. Для пациентов с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3), подвергающихся ЧКВ и требующих приема пероральных антикоагулянтов, выбор между BMS и новым поколением DES должен быть индивидуализирован.

В исследовании ZEUS 1606 пациентов как с высоким риском кровотечений (52%), так и с высоким тромботическим риском (17%) и низким риском рестеноза (31%), были рандомизированы на имплантацию либо стента с покрытием зотаролимусом (n=802; Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA) либо BMS (n=804) [245]. В целом, 4,6% пациентов никогда не получало ДАТ, 43,6% и 62,5% прекратили прием через 1 и 2 месяца, соответственно, 24,7% оставались на ДАТ в течение 6 месяцев. Через 1 год основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события были реже у тех, кому имплантировали стент с зотаролимусом по сравнению с BMS (17,5% против 22,1%; ОР 0,76 (95% ДИ 0,61, 0,95), $p=0,011$), что было связано с уменьшением реваскуляризации целевой артерии (target vessel) (5,9% против 10,7%; ОР 0,53 (95% ДИ 0,37, 0,75), $p=0,001$), ИМ (2,9% против 8,1%; ОР 0,35 (95% ДИ 0,22, 0,56), $P<0,001$) и определенного/

вероятного тромбоза стента (2,0% против 4,1%; ОР 0,48 (95% ДИ 0,27, 0,88), $p=0,019$). Преимущество покрытого зотаролимусом стента над BMS оставалось неизменным во всех подгруппах и, в частности, у пациентов с высоким риском кровотечения. Хотя не было никаких существенных различий в кровотечениях между группами, ограниченный размер исследования не позволил выявить потенциальные различия в случаях больших кровотечений. В качестве дополнительного ограничения покрытые зотаролимусом стенты больше не продаются в Европе. Это исследование показывает, что новое поколение DES может быть предпочтительным для пациентов, которые не могут принимать длительно ДАТ, например, тех, кто нуждается в хроническом приеме пероральных антикоагулянтов.

Отказ от аспирина при сохранении клопидогреля был оценен в исследовании WOEST, которое рандомизировало 573 пациентов на прием двойной терапии с приемом пероральных антикоагулянтов и клопидогрелем (75 мг/день) или тройной терапии пероральным антикоагулянтом, клопидогрелем и аспирином 80 мг/день [246]. Лечение продолжалось в течение 1 месяца после установки BMS (35% больных) и в течение 1 года после установки DES (65% больных); период наблюдения составил 1 год [246]. ЧКВ было выполнено на фоне приема АВК у половины пациентов, а одна треть из них поступила с ОКСбпСТ. Первичная конечная точка в виде любого кровотечения по TIMI была значительно меньше при двойной терапии (19,5% против 44,9%; ОР 0,36 (95% ДИ 0,26, 0,50), $P<0,001$), в то время как не наблюдалось существенных различий в больших кровотечениях. Частота ИМ, инсульта, реваскуляризации целевой артерии или тромбоза стента существенно не различались, но смертность от всех причин в течение 1 года была ниже в группе с двойной терапией (2,5% против 6,4%, $p=0,027$). Бедренный доступ был применен у большинства пациентов (74%). Так как исследование было слишком мало, чтобы надежно оценить результаты ишемических исходов и потенциальные различия в частоте больших кровотечений, двойная терапия на основе клопидогреля и перорального антикоагулянта может быть рассмотрена в качестве альтернативы тройной терапии у больных с высоким риском кровотечения. В исследовании ISAR-TRIPLE 614 пациентов (одна треть с ОКС), подвергшихся стентированию и требующих приема пероральных антикоагулянтов, были рандомизированы на прием 6-недельного или 6-месячного курса клопидогреля в дополнение к аспирину и АВК. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт или большие кровотечения по TIMI) на протяжении 9 месяцев не отличалась между группами 6-недельного и 6-месячного курса тройной терапии (9,8% против 8,8%; ОР 1,14 (95% ДИ 0,68,

1,91), $p=0,63$). То же самое просматривалось и для комбинированных случаев смерти, ИМ, тромбоза стента и ишемического инсульта (4,0% против 4,3%; ОР 0,93 (95% ДИ 0,43, 2,05), $p=0,87$). Кроме того, не наблюдалось никакой разницы в больших кровотечениях по шкале TIMI (5,3% против 4,0%; 1,35 (95% ДИ 0,64, 2,84), $p=0,44$) [247]. Нет данных о сроках прекращения приема любых антиагрегантов у стентированных пациентов, нуждающихся в хроническом приеме пероральных антикоагулянтов. В частности, не известно, есть ли различия в зависимости от типа пероральных антикоагулянтов (не АВК против АВК) или типа стента. В соответствии с консенсусным документом, прекращение приема любого антиагреганта через 1 год предлагается для данной группы пациентов, независимо от типа стента, в то время как двойная терапия пероральным антикоагулянтом и антиагрегантом (аспирином или клопидогрелем) может быть рассмотрена для пациентов при очень высоком риске коронарных событий (рис. 5) [234].

5.4.2. Пациенты, перенесшие или требующие шунтирования

Что касается пациентов с ОКСбпST, которые лечатся медикаментозно, по данным общенационального регистра Дании, 90-дневный риск развития кровотечений был увеличен на тройной терапии по сравнению с приемом пероральных антикоагулянтов плюс одного антитромбоцитарного препарата (ОР 1,47 (95% ДИ 1,04, 2,08)) с несущественным увеличением в течение 360 дней (ОР 1,36 (95% ДИ 0,95, 1,95)), не было различия в ишемических событиях (ОР 1,15 (95% ДИ 0,95, 1,40)) [248]. Тот же самый регистр показал, что прием варфарина и клопидогреля приводит к незначительному уменьшению больших кровотечений (ОР 0,78 (95% ДИ 0,55, 1,12)) по сравнению с тройной терапией с несущественным снижением ИМ и коронарной смерти (ОР 0,69 (95% ДИ 0,55, 1,12)) [249].

Кардиохирургическое вмешательство у пациентов с полной антикоагуляцией связано с увеличением риска кровотечений, в связи с чем рекомендуется прекращение приема АВК до КШ в несрочных случаях. При экстренной хирургии необходимо введение концентрата протромбинового комплекса с 4 инактивированными факторами (25 МЕ/кг) и перорального витамина К для получения быстрого и устойчивого восстановления гемостаза во время операции [180]. Хотя опыт проведения неотложных операций у больных с антикоагулянтами, не являющимися АВК, ограничен, было предложено использовать концентрат протромбинового комплекса с активированными факторами для восстановления гемостаза [250]. В случаях плановой КШ рекомендуется прекращение приема антикоагулянтов, не являющихся АВК, за 48 ч

до операции. У пациентов с ОКС с установленным показанием для перорального приема антикоагулянтов, прием антиагреганта (обычно аспирина), а затем и антикоагулянта должен быть возобновлен после КШ как можно скорее, как только восстановлен контроль над кровотечением, в то же время следует избегать тройной терапии. Для получения информации по антиромботической терапии и КШ см. Разделы 5.6.6.1 и 5.6.6.2.

5.4.3. Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов

Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов со строгими показаниями к приему ОАК (например, ФП с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc} \geq 2$, недавняя венозная тромбоземболия, тромб ЛЖ или механический протез клапана), рекомендуется прием ОАК в дополнение к антиромбоцитарной терапии.	I	C	
Для пациентов ^d с умеренным и высоким риском должна быть рассмотрена ранняя инвазивная коронарная ангиография, независимо от приема ОАК, для ускорения выбора тактики лечения (консервативно, ЧКВ, КШ) и для определения оптимального режима приема антиромбоцитарных препаратов.	IIa	C	
Начальная ДАТ на основе аспирина и ингибитора P2Y_{12} в дополнение к ОАК до коронарной ангиографии не рекомендована.	III	C	
Пациенты, подвергшиеся стентированию коронарных артерий			
Антикоагуляция			
Во время ЧКВ рекомендована дополнительная парентеральная антикоагуляция независимо от сроков приема последней дозы для всех не АВК антикоагулянтов, и при МНО $<2,5$ у пациентов с АВК.	I	C	
В периоперационный период должно быть рассмотрено прерывание терапевтической антикоагуляции АВК и не АВК антикоагулянтами.	IIa	C	
Антиагреганты			
После стентирования коронарных артерий должна быть рассмотрена ДАТ, включающая новый ингибитор P2Y_{12} , как альтернатива тройной терапии пациентам с ОКСбпST и ФП с оценкой в 1 балл (для мужчин) и 2 (у женщин) по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$.	IIa	C	

При низком риске кровотечения (HAS-BLED ≤2) продолжительность тройной терапии, включающей ОАК, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрель 75 мг/сут., может быть 6 месяцев с продлением до 12 месяцев приема ОАК и аспирина 75 мг/сут. или клопидогреля 75 мг/сут.	Ila	C	
При высоком риске кровотечения (HAS-BLED ≥3) продолжительность тройной терапии, включающей ОАК, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрель 75 мг/сут., может быть рассмотрена на 1 месяц с продлением до 12 месяцев приема ОАК и аспирина 75-100 мг/сут. или клопидогреля 75 мг/сут., независимо от типа стента (BMS или нового поколения DES).	Ila	C	
ДАТ, включающая ОАК и клопидогрель 75 мг/сут., может рассматриваться как альтернатива тройной антитромботической терапии у отдельных пациентов (HAS-BLED ≥3 и низкий риск тромбоза стента).	IIb	B	246, 248
Не рекомендуется применение тикагрелора и прасугрела как части тройной терапии.	III	C	
Сосудистый доступ и тип стента			
Рекомендован лучевой доступ по сравнению с бедренным для проведения коронарной ангиографии и ЧКВ.	I	A	251
Должно быть рассмотрено применение нового поколения DES вместо BMS, пациентам, требующим проведения ЧКВ.	Ila	B	245, 252
Пациенты, получающие медикаментозное лечение			
Один антиагрегант в дополнение к ОАК следует назначать до 1 года.	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — критерии риска перечислены в таблице 13.

Тройная терапия относится к аспирину, клопидогрелю и ОАК.

HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений (гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, колебания МНО, пожилой возраст >65 лет, приём препаратов/алкоголя).

Когда новые пероральные антикоагулянты (НОАК), не являющиеся АВК, комбинируются с антиагрегантами, их следует назначать в самой низкой разрешенной дозе (дабигатран 2x110 мг, ривароксабан 1x15 мг, апиксабан 2x2,5 мг). При комбинировании АВК и антиагрегантов МНО не должно превышать 2,5.

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, BMS — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием, CHA₂DS₂-VASc Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points), Vascular disease, Age 65-74, Sex category — шкала оценки тромботического риска (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет дважды, диабет, инсульт дважды, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол), МНО — международное нормализованное отношение, АВК — антагонисты витамина К, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

5.5. Лечение острых кровотечений (см. Web дополнения)

5.5.1. Общие поддерживающие меры (см. Web дополнения)

5.5.2. Кровотечения при приеме антиагрегантов (см. Web дополнения)

5.5.3. Кровотечения при приеме антагонистов витамина К (см. Web дополнения)

5.5.4. Кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К (см. Web дополнения)

5.5.5. Кровотечения, не связанные с местом пункции (см. Web дополнения)

5.5.6. Кровотечения, связанные с ЧКВ (см. Web дополнения)

5.5.7. Кровотечения, связанные с шунтированием коронарных артерий (см. Web дополнения)

5.5.8. Трансфузионная терапия (см. Web дополнения)

5.5.9. Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Литература ^c
Пациентам с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне приема АВК рекомендовано быстрое прекращение антикоагуляции путем введения концентрата протромбинового комплекса 4 предпочтительнее, чем введение свежезамороженной плазмы и рекомбинантного активированного фактора VII. В дополнение должны быть назначены повторные введения витамина К в дозе 10 мг в/в медленно.	Ila	C	
Пациентам с продолжающимся жизнеугрожающим кровотечением на фоне пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК, должен быть назначен концентрат протромбинового комплекса или концентрат активированного протромбинового комплекса.	Ila	C	
Пациентам с анемией и без признаков активного кровотечения может быть назначено переливание крови в случае угрожающего гемодинамического статуса или гематокрита <25% или уровня гемоглобина <7 г/дл.	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: в/в — внутривенный, АВК — антагонисты витамина К.

5.6. Инвазивная коронарная ангиография и реваскуляризация

Инвазивная коронарная ангиография с последующей коронарной реваскуляризацией по показаниям проводится у большинства пациентов, госпитализированных с ОКСбпСТ в регионах с хорошо

Таблица 13

Критерии риска, требующие проведения инвазивной стратегии при ОКСбп ST

Критерии очень высокого риска
• Гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок
• Рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению
• Жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца
• Механические осложнения ИМ
• Острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонением сегмента ST
• Повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно с преходящей элевацией сегмента ST
Критерии высокого риска
• Подъем или снижение уровня сердечного тропонина, связанного с ИМ
• Динамические изменения сегмента ST или зубца Т (симптомные или асимптомные)
• Сумма баллов по шкале GRACE >140
Критерии промежуточного риска
• Сахарный диабет
• Почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)
• ФВ ЛЖ <40% или застойная сердечная недостаточность
• Ранняя постинфарктная стенокардия
• Недавнее проведение ЧКВ
• Предшествующее КШ
• Сумма баллов по шкале риска GRACE >109 и <140
Критерии низкого риска
• Любые характеристики, не перечисленные выше

Сокращение: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМ — инфаркт миокарда, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events — Всемирный регистр острых коронарных событий.

развитыми системами здравоохранения. Решение о проведении инвазивной тактики следует тщательно взвесить, учитывая риски инвазивной диагностики и положительный эффект в отношении диагностической точности, стратификации риска и оценки рисков, связанных с реваскуляризацией. Решение о проведении реваскуляризации принимает во внимание риск смертности, связанной с предлагаемой методикой (ЧКВ или КШ), пользу в отношении краткосрочного и долгосрочного прогнозов, уменьшения симптомов, улучшения качества жизни и продолжительность госпитализации. Показания к инвазивному подходу, сроки реваскуляризации миокарда и выбор методики реваскуляризации зависит от многих факторов, в том числе клинических проявлений, сопутствующих заболеваний, стратификации риска (как указано в разделе 4), наличия высокого риска вмешательства, тяжести состояния, когнитивного статуса, ожидаемой продолжительности жизни и анатомической сложности коронарных артерий.

5.6.1. Инвазивная коронарная ангиография

Инвазивная коронарная ангиография сохраняет свою главную роль в лечении пациентов с ОКСбпST. В подавляющем большинстве случаев это позволяет врачам:

- подтвердить диагноз ОКС, возникший из-за обструктивного поражения эпикардиальных артерий сердца (или исключить сердечную причину боли в грудной клетке) и, как следствие, назначить антитромботическую терапию и избежать ненужного назначения антитромботических препаратов;
- определить локализацию поражения(й);
- установить показания для коронарной реваскуляризации и оценить пригодность анатомии коронарных артерий для проведения ЧКВ и КШ;
- стратифицировать кратко- и долгосрочный риск пациента.

5.6.1.1. Ангиографические характеристики

Ангиографические характеристики коронарных артерий при ОКСбпST разнообразны, начиная от нормальных артерий до выраженного и диффузного поражения коронарных артерий. До 20% пациентов с ОКСбпST не имеют поражений или имеют необструктивные поражения коронарных эпикардиальных артерий, в то же время у пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий в 40-80% имеется многососудистое поражение [164, 224, 303, 304]. Неудачные попытки шунтирования и поражение ствола левой коронарной артерии могут быть главными причинами у 5% и 10% пациентов с ОКСбпST, соответственно. Передняя нисходящая коронарная артерия является наиболее частой причиной инфаркт-зависимого стеноза как при ИМпST, так

и при ИМ/ОКСбпST (до 40% больных) [164, 224, 303-306]. Что касается локализации поражения, то чаще всего при ОКСбп ST оно располагается в проксимальных и средних сегментах с примерно одинаковой частотой [305, 306].

5.6.1.2. Определение локализации поражения

Для того, чтобы охарактеризовать ангиографическое поражение коронарной артерии как причину, должны присутствовать по крайней мере два из следующих морфологических признаков, предполагающих острый разрыв бляшки [306-308]: внутрисосудистый дефект заполнения, соответствующий тромбозу (острая окклюзия резко обрывается квадратным или выпуклым в сторону кровотока концами, или имеется внутрисосудистый дефект заполнения в открытой артерии в пределах или рядом с местом стеноза в окружении гомогенного контрастного заполнения), изъязвление бляшки (наличие контраста и смутный контур вне

просвета сосуда), нестабильность бляшки (неровные или нависающие края), надрыв или нарушенный кровотока. Анализ патологоанатомических данных и внутрикоронарных изображений показал одновременное присутствие нескольких уязвимых бляшек, преимущественно фиброатером с тонкой крышкой [309-311]. Ангиографические исследования подтвердили эти данные, показывая, что у 40% пациентов с ОКСбпСТ с обструктивным поражением коронарных артерий может наблюдаться несколько комплексных бляшек, полностью соответствующих критериям поражения [306, 308, 312, 313]. Около четверти пациентов с ИМбпСТ имеют острую окклюзию коронарных артерий, две трети окклюзий имеют уже сформированные коллатерали на момент ангиографического исследования [223, 310]. В связи с этим иногда может быть трудно различить между собой острую/подострую и хроническую окклюзии, а определение места поражения, основанное исключительно на данных ангиографии, иногда просто невозможно.

Диффузная депрессия сегмента ST в грудных отведениях с более выраженными изменениями в отведениях V_4 - V_6 может указывать на место поражения, локализованное в середине передней нисходящей артерии (ПНА), в то время как более выраженные изменения в отведениях V_2 - V_3 могут предполагать место поражения в левой огибающей артерии [314]. Диффузная депрессия ST как в грудных отведениях, так и в отведениях от конечностей, в сочетании с элевацией сегмента ST ≥ 1 мм в отведении AVR может указывать на поражение ствола левой коронарной артерии или проксимальную окклюзию ПНА при наличии трехсосудистого поражения [315, 316]. Корреляция изменений на ЭКГ и места поражения ослабевает в случае доминирования левой коронарной артерии, многососудистого поражения и дистальной локализации места поражения [317]. Эхокардиография или левожелудочковая вентрикулография могут также помочь в определении места поражения — соответствующая региональная аномалия движения стенок. Примерно у 25% пациентов с ОКСбпСТ по данным ангиографии наблюдаются нормальные эпикардиальные коронарные артерии или необструктивное поражение коронарных артерий [164, 303, 304]. Провокационный тест с применением ацетилхолина или эргоновина и новые методы внутрикоронарной визуализации (оптическая когерентная томография) иногда помогают определить место поражения или причину патологии, такие как утолщение меди, вызванное аномальной сокращаемостью во время спазма артерии или поверхностной эрозии необструктивной фиброатеромы с тонкой крышкой [318-320].

5.6.1.3. Фракционный резерв кровотока

Достижение максимальной гиперемии может быть непредсказуемым при ОКСбпСТ из-за динамичного характера поражения коронарных артерий и ассоциированной острой микроваскулярной дисфункции. В результате фракционный резерв кровотока (ФРК) может быть переоценен, а гемодинамическая значимость коронарного стеноза недооценена [320]. В настоящее время роль ФРК при проведении ЧКВ до сих пор должным образом не определена.

5.6.2. Сравнение рутинного инвазивного подхода с селективным инвазивным подходом

ЧКВ с антитромботической терапией способствует стабилизации места поражения, снижая риск инфаркта/повторного инфаркта, ассоциированного с поражением соответствующей артерии, а КШ обеспечивает защиту от осложнений (окклюзии/субокклюзии, но, возможно, не дистальной эмболизации), происходящих из места поражения, а также от прогрессирования атеросклероза в сегментах артерии проксимальнее анастомоза [321]. По сравнению с селективной инвазивной стратегией, рутинная инвазивная стратегия при ОКСбпСТ улучшала клинические исходы и уменьшала число повторных эпизодов ОКС, последующих повторной госпитализации и реваскуляризации. Мета-анализ семи РКИ с включением 8375 пациентов с ОКСбпСТ с частым использованием тиаенопиридинов, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и стентированием показал, что рутинная инвазивная стратегия была связана с меньшим риском смерти (4,9% против 6,5%; ОР 0,75 (95% ДИ 0,63, 0,90), $P=0,001$), ИМ (7,6% против 9,1%; ОР 0,83 (95% ДИ 0,72, 0,96), $P=0,012$) и повторной госпитализации по поводу рецидива ОКС (19,9% против 28,7%; ОР 0,69 (95% ДИ 0,65, 0,74), $P<0,0001$) при среднем периоде наблюдения 2 года [322]. Мета-анализ 8 РКИ с включением 10150 пациентов с ОКСбпСТ показал преимущество рутинной инвазивной стратегии в отношении комбинированной конечной точки (смерть и ИМ) у пациентов с положительными биомаркерами (ОШ 0,68 (95% ДИ 0,56, 0,82) против по ОШ 1,01 (95% ДИ 0,79, 1,28) у пациентов с отрицательными биомаркерами, взаимодействие $P=0,03$) [323]. Мета-анализ трех РКИ с анализом индивидуальных данных пациентов за 5 лет с включением 5467 человек с ОКСбпСТ показал более низкий риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ (14,7% против 17,9%; ОР 0,81 (95% ДИ 0,71, 0,93), $P=0,002$) в пользу рутинной инвазивной стратегии над избирательной инвазивной стратегией; наиболее выраженная разница наблюдалась у больных высокого риска (в соответствии с шкалой риска, разработанной авторами на основании клинических характеристик) при абсолютном сокращении риска

на 2,0%, 3,8% и 11,1% среди пациентов низкого, среднего и высокого риска, соответственно [324]. Следует отметить, что преимущество реваскуляризации в РКИ, вероятно, недооценивалось, потому что реваскуляризация допускалась в случае ухудшения состояния пациентов на медикаментозной терапии (перекрест), исследования не включали последовательных пациентов и исключали пациентов очень высокого риска, не были доступны или широко не изучались в этих исследованиях пациенты с установкой одного стента для бифуркационных поражений, с радиальным подходом, с установкой нового поколения DES, а также с применением более эффективных ингибиторов P2Y₁₂. Несмотря на эти ограничения, результаты РКИ и их мета-анализ поддержали широкое внедрение рутинной инвазивной стратегии и подчеркнули роль стратификации риска в процессе принятия решений. Конкретные подгруппы пациентов высокого риска с положительным эффектом от ранней инвазивной стратегии, имеющие дополнительные проблемы в лечении (например, больные сахарным диабетом, пожилые люди, ослабленные пациенты или пациенты с почечной недостаточностью), обсуждаются в соответствующих разделах.

5.6.3. Сроки проведения инвазивной стратегии

5.6.3.1. Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч)

Пациенты очень высокого риска с ОКСбпСТ (по крайней мере с наличием одного критерия очень высокого риска, в соответствии с таблицей 13) в целом исключались из РКИ. Вследствие плохого краткосрочного и долгосрочного прогноза при отсутствии лечения, рекомендуется неотложная (<2 ч от момента госпитализации, аналогично с ведением ИМпСТ) инвазивная стратегия с целью выполнения реваскуляризации, независимо от ЭКГ или данных биомаркеров. Центры без программ лечения ИМпСТ должны переводить пациентов незамедлительно (рис. 6). Лечение пациентов с остановкой сердца на догоспитальном этапе и без признаков подъема сегмента ST на ЭКГ нуждается в индивидуальном подходе и требует междисциплинарного консультирования в отделении неотложной помощи. В то время как выжившие и находящиеся в сознании пациенты должны подвергнуться немедленной коронарной ангиографии, выжившие коматозные больные должны в первую очередь быть обследованы для выявления несердечной патологии и при необходимости должна быть проведена коронарная ангиография сразу же после исключения очевидных внесердечных причин остановки сердца [325].

5.6.3.2. Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч)

Ранняя инвазивная стратегия определяется как проведение коронарографии в течение первых 24 ч

госпитализации. Оптимальные сроки инвазивной коронарографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ были исследованы в нескольких РКИ и мета-анализах. Мета-анализ 4 РКИ с включением 4013 пациентов с ОКСбпСТ сравнивал раннюю инвазивную стратегию (сроки ангиографии 1,16–14 ч) с задержанной инвазивной стратегией (сроки ангиографии 20,8–86 ч). Несмотря на то, что не было никаких существенных различий с точки зрения смерти или ИМ, ранняя инвазивная стратегия была связана со статистически значимым более низким риском рецидива ишемии (ОР 0,59 (95% ДИ 0,38, 0,92), P=0,02), более короткой продолжительностью пребывания в стационаре (на 28% (95% ДИ 22,35), P<0,001), тенденцией к сокращению количества больших кровотоков (ОР 0,78 (95% ДИ 0,57, 1,07), P=0,13) и серьезных неблагоприятных кардиальных событий (ОР 0,91 (95% ДИ 0,82, 1,01), P=0,09) [326]. Обновленный мета-анализ семи РКИ с включением 5370 пациентов с ОКСбпСТ и четырех наблюдательных исследований с включением 77499 пациентов сравнивал раннюю (<24 ч) и инвазивную стратегию с задержкой [327]. Результаты обобщенного анализа РКИ не показали достоверного преимущества в отношении смерти (3,9% против 4,7%; ОШ 0,83 (95% ДИ 0,64, 1,09), P=0,18), ИМ (7,5% против 7,8%; ОШ 1,15 (95% ДИ 0,65, 2,01), P=0,63) или больших кровотоков (2,8% против 3,7%; ОШ 0,76 (95% ДИ 0,56, 1,04), P=0,09), аналогичные результаты были представлены в наблюдательных исследованиях. Тем не менее, ранняя инвазивная стратегия была связана с более низким риском рефрактерной ишемии (3,8% против 7,3%; ОШ 0,55 (95% ДИ 0,35, 0,86), P=0,008).

Три исследования, включенные в упомянутый мета-анализ, сравнивали инвазивные неотложную (похожую на первичную, ЧКВ подход) и раннюю и/или с задержкой стратегии у больных с ОКСбпСТ [304, 328, 329]. Не было никаких различий в отношении первичных конечных точек на основе повышения биомаркеров после вмешательства или в отношении вторичных клинических исходов (за исключением высокой частоты ИМ при неотложном инвазивном подходе в одном из исследований) [328]. Однако, дизайн и интерпретация этих исследований является сложной задачей с методологической точки зрения, потому что в случаях раннего вмешательства биомаркеры не возвращались к нормальным значениям или были все еще в фазе нарастания кривой. Поэтому трудно или даже невозможно различить развитие индекса ИМ и ишемических осложнений от процедуры реваскуляризации.

Существуют доказательства пользы ранней инвазивной стратегии у больных высокого риска. Крупнейшее РКИ TI-MACS рандомизировало 3031 пациента с ОКСбпСТ на проведение раннего вмеша-

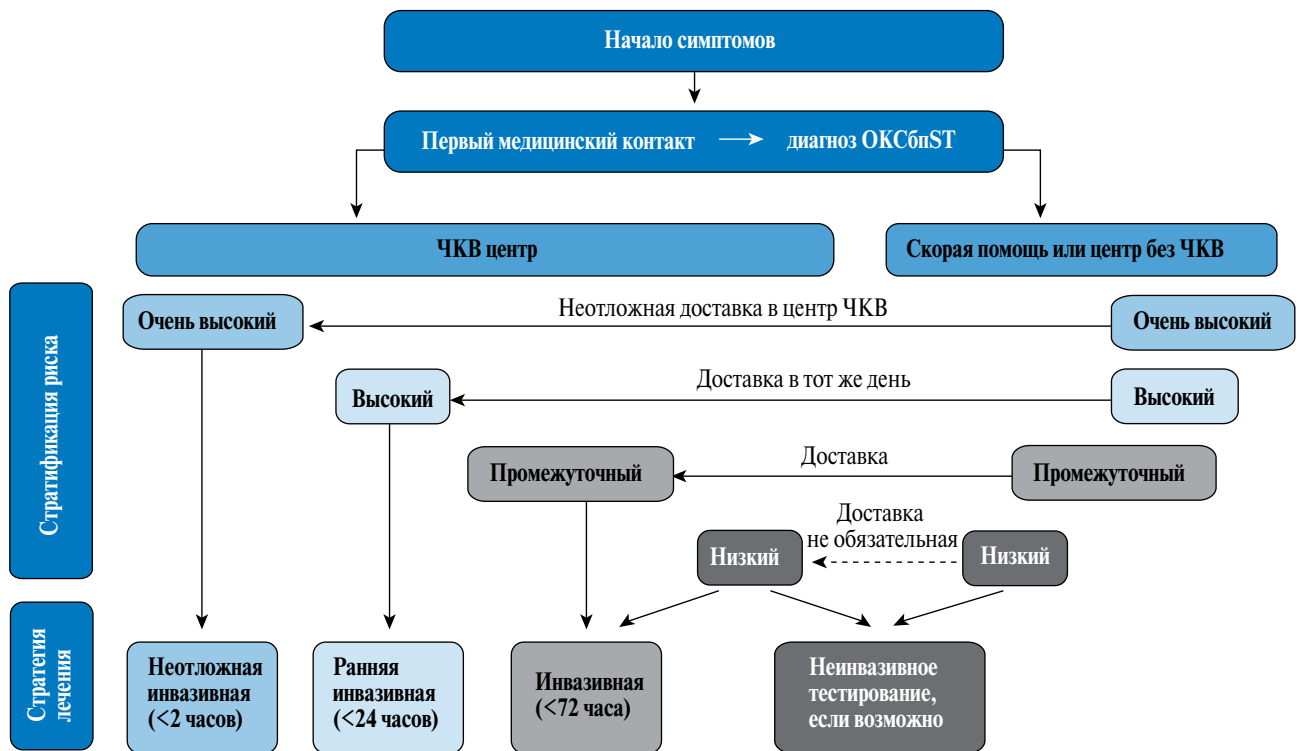


Рис. 6. Выбор стратегии лечения при ОКСбпST и сроки, согласно стратификации начального риска.

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

ства (<24 ч, среднее время 14 ч) или с задержкой (среднее время 50 ч). Через 6 месяцев не выявилось никакой разницы в отношении первичной комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или инсульт) между ранней стратегией и стратегией с задержкой (9,6% против 11,3%; ОР 0,85 (95% ДИ 0,68, 1,06), $P=0,15$). Вторичная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия) была меньше на 28% при применении ранней инвазивной стратегии (9,5% против 12,9%; ОР 0,72 (95% ДИ 0,58, 0,89), $P=0,003$). В заранее заданном анализе пациентов высокого риска (одна треть пациентов с риском по шкале GRACE >140) ранняя инвазивная стратегия снижала риск смерти, ИМ или инсульта (13,9% против 21,0%; ОР 0,65 (95% ДИ 0,48, 0,89), $P=0,006$), в то время как разница была незначительной для пациентов с риском по шкале GRACE ≤140 (7,6% против 6,7%; ОР 1,12 (95% ДИ 0,81, 1,56), $P=0,48$; $P=0,01$ по гетерогенности) [303]. Важно, что ранняя инвазивная стратегия не влияла на вопросы безопасности в этом исследовании. В *post hoc* анализе исследования AUCITY задержка проведения ЧКВ более 24 ч была независимым фактором 30-дневной и годичной смертности [330]. Избыточное число ишемических событий, связанных с проведением ЧКВ позднее 24 ч, было наиболее очевидно у пациентов со средней и высокой степенью риска (по шкале риска TIMI). В целом, ранняя инвазивная стратегия

рекомендуется у пациентов, по крайней мере, с одним критерием высокого риска (табл. 13). Это доказывает необходимость своевременного перевода пациентов из госпиталей без возможности проведения катетеризации на месте (рис. 6).

5.6.3.3. Инвазивная стратегия (<72 ч)

Рекомендована максимальная задержка ангиографии у пациентов, по меньшей мере, с одним критерием среднего риска, рецидивирующими симптомами или установленной ишемией во время проведения неинвазивных тестов [324, 327]. Даже если необходим перевод в другую больницу, должно быть соблюдено окно в 72 ч для коронарной ангиографии.

5.6.3.4. Селективная инвазивная стратегия

Пациенты с отсутствием рецидива симптомов и отсутствием критериев, перечисленных в таблице 13, должны рассматриваться как лица с низким риском ишемических событий. Для этих больных рекомендовано проведение неинвазивного стресс-теста (предпочтительно с визуализацией) для выявления индуцируемой ишемией до принятия решения об инвазивной стратегии [331].

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что ранняя инвазивная стратегия в отличие от стратегии с задержкой является безопасной и ассоциируется с более низким риском рефрактерной ишемии и более

короткой продолжительностью госпитализации. При выборе оптимальных сроков инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации следует руководствоваться индивидуальной стратификацией риска. Пациентам очень высокого риска (по крайней мере, с одним критерием очень высокого риска) рекомендовано проведение немедленной инвазивной стратегии (<2 ч). Пациентам высокого риска (по крайней мере, с одним критерием высокого риска) рекомендуется ранняя инвазивная стратегия (<24 ч). Пациентам, по крайней мере, с одним критерием среднего риска, инвазивная стратегия может быть отложена, но не более чем на 72 ч с момента поступления. Пациентам с низким риском рекомендуется проведение неинвазивных стресс-тестов (желательно с визуализацией) для выявления индуцируемой ишемии до принятия решения об инвазивной стратегии.

5.6.4. Консервативное лечение

5.6.4.1. У пациентов с ИБС

5.6.4.1.1. Необструктивная ИБС

Объединенный анализ данных восьми РКИ по ОКСбпСТ показал, что 9,6% пациентов имели необструктивное поражение коронарных артерий. По сравнению с пациентами с обструктивным поражением коронарных артерий эти лица были моложе и чаще женского пола, а также среди них было меньше сахарного диабета, предшествующего ИМ или предшествующего ЧКВ. Смерть или ИМ в течение 30 дней были реже среди пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (2,2%) по сравнению с обструктивным поражением (13,3%) (скорректированное ОШ 0,15 (95% ДИ 0,11, 0,20)). Тридцати дневная смерть или ИМ и 6-месячная смертность также были ниже среди пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (скорректированное ОШ 0,19 (95% ДИ 0,14, 0,25) и скорректированное ОШ 0,37 (95% ДИ 0,28, 0,49), соответственно) [332]. В то время как инвазивная оценка и, при необходимости, реваскуляризация показана пациентам с высоким риском ишемии, части больным она не показана из-за того, что пациенты не могут получить преимущества с точки зрения уменьшения событий — из-за повышенного риска, связанных с коронарной ангиографией и/или реваскуляризацией или снижения качества жизни. Группы пациентов, которым можно не проводить инвазивную стратегию, могут включать в себя очень пожилых или ослабленных больных (Раздел 5.8.1), с сопутствующими заболеваниями, такими как слабоумие, тяжелая хроническая почечная недостаточность (Раздел 5.8.3), рак, высокий риск кровотечений (Раздел 4.3). Как правило, эти категории пациентов не включаются в РКИ.

В отношении пероральной антитромбоцитарной терапии в контексте медикаментозного ведения

ОКСбпСТ исследование CURE рандомизировало 12562 больных на прием клопидогреля или плацебо в дополнение к аспирину в течение 3-12 месяцев (средняя продолжительность лечения 9 месяцев). Большинство пациентов лечились консервативно, в то время как 40% подверглись коронарной реваскуляризации в течение исследования. Первичная комбинированная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт) в течение 1 года была у 9,3% пациентов в группе клопидогреля и 11,4% пациентов в группе плацебо (ОР 0,80 (95% ДИ 0,72, 0,90), $P<0,001$). Было значительно больше пациентов с большими кровотечениями в группе клопидогреля, чем в группе плацебо (3,7% против 2,7%; ОР 1,38 (95% ДИ 1,13, 1,67), $P=0,001$) [137]. В регистре сравнивали эффективность применения клопидогреля и без него у 16365 пациентов с медикаментозным лечением с нестабильной стенокардией и ИМбпСТ [333]. 36% пациентам клопидогрель назначали в течение 7 дней после выписки. Среди выбранных по шкале риска 8562 человек пациенты на клопидогреле имели более низкую частоту смертности от всех причин (8,3% против 13,0%; скорректированное ОР 0,63 (95% ДИ 0,54, 0,72), $P<0,01$) и комбинированную точку смерть или ИМ (13,5% по сравнению с 17,4%; ОР 0,74 (95% ДИ 0,66, 0,84), $P<0,01$), но не для одного ИМ (6,7% против 7,2%; ОР 0,93 (95% ДИ 0,78, 1,11), $P=0,30$) по сравнению с пациентами без клопидогреля. Связь применения клопидогреля и комбинированной смерти или ИМ была значимой у пациентов с ИМбпСТ (ОР 0,67 (95% ДИ 0,59, 0,76)), по сравнению с больными с нестабильной стенокардией (ОР 1,25 (95% ДИ 0,94, 1,67), P взаимодействия $<0,01$).

Исследование TRILOGY ACS рандомизировало 7243 пациентов с ОКСбпСТ <75 лет на прием клопидогреля или прасугрела в среднем продолжительностью 17 месяцев [334]. Применение прасугрела не было связано со статистически значимым снижением первичной конечной точки смерти от сосудистых причин, ИМ или инсульта (13,9% в группе прасугрела и 16,0% в группе клопидогреля; ОР 0,91 (95% ДИ 0,79, 1,05), $P=0,21$). В то время как частота больших кровотечений по TIMI, не связанных с КШ, не отличалась между группами, большие и малые кровотечения по шкале TIMI были более частыми в группе прасугрела (1,9% против 1,3%; ОР 1,54 (95% ДИ 1,06, 2,23), $P=0,02$). В исследовании PLATO 5216 пациентов (28% от общей численности пациентов PLATO), поступивших в больницу с ОКС планировалось для неинвазивного лечения, хотя к концу периода наблюдения 3143 (60,3%) пациента велись неинвазивно. В популяции, предназначенной для неинвазивного лечения, частота первичной конечной

точки, частота комбинированной сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, была ниже в группе тикагрелора, чем при применении клопидогреля (12,0% по сравнению с 14,3%; ОР 0,85 (95% ДИ 0,73, 1,00, $P=0,04$). Общая смертность также была ниже (6,1% против 8,2%; ОР 0,75 (95% ДИ 0,61, 0,93), $P=0,01$). Случаи больших кровотечений по шкале TIMI, не связанных с КШ, были численно выше в группе тикагрелора (2,8% против 2,2%; ОР 1,33 (95% ДИ 0,91, 1,94), $P=0,142$) [335].

5.6.4.1.2. ИБС не подлежащая реваскуляризации

Данные о больных с ОКС, не подлежащих реваскуляризации в связи с тяжелым/диффузным поражением коронарных артерий, редки. Доступные наблюдательные исследования в основном включают пациентов со стабильной ИБС и рефрактерной стенокардией [336, 337]. Несмотря на различие прогноза в зависимости от характеристик пациента (возраста, предшествующей КШ или ЧКВ, дисфункции ЛЖ, застойной сердечной недостаточности) в целом, пациенты, не подлежащие реваскуляризации, имеют более высокую смертность, по сравнению с пациентами, которые были реваскуляризованы [336]. Основная цель фармакологического лечения — это облегчение симптомов рефрактерной стенокардии, как описано в Рекомендациях по лечению стабильной ИБС ESC 2013 [63].

5.6.4.2. У пациентов с нормальными коронарными ангиограммами (см. дополнения на сайте)

Кардиомиопатия такоцубо, коронарная тромбоэмболия, не связанная с поражением коронарных артерий, вазоспазм и микроваскулярное поражение могут быть причинами ОКСбпСТ. Эти состояния были широко освещены в Рекомендациях по лечению стабильной ИБС ESC 2013, наиболее актуальные характеристики представлены на сайте [63].

5.6.5. Чрескожное коронарное вмешательство

5.6.5.1. Технические аспекты и проблемы

Хотя подозрение или подтвержденный ОКСбпСТ представляет собой наиболее частое показание для коронарографии и ЧКВ во всем мире, несколько исследований сосредоточилось на технических аспектах ЧКВ. Поэтому информация о методах и результатах ЧКВ получена в основном из исследований ЧКВ или испытаний и регистров, включающих пациентов с ОКС. Как и для всех других проявлений поражений коронарных артерий, имплантация стента в условиях ОКСбпСТ помогает уменьшить резкое сужение артерии и явления рестеноза, связанного с баллонной ангиопластикой, и ее следует рассматривать как стандартную стратегию лечения. Основываясь на, по меньшей мере, сопоставимых данных по без-

опасности и превосходящих данных по эффективности (профилактика рестеноза и необходимость повторной реваскуляризации) при ОКСбпСТ рекомендуется новое поколение DES, а не BMS [345–347]. ДАТ рекомендована в течение 12 месяцев независимо от типа стента, а пациентам с высоким ишемическим риском в отсутствие кровотечений ДАТ может быть продлена (Раздел 5.2.6). Преимущества тромбэктомии не были перспективно оценены при ОКСбпСТ, но тромбэктомия не может быть рекомендована, учитывая отсутствие положительного эффекта при ИМпСТ [348]. Хотя ФРК считается инвазивным золотым стандартом для функциональной оценки тяжести поражения при стабильной ИБС, его роль при ОКСбпСТ все еще определяется. Стратегии по сокращению риска кровотечения, связанные с ЧКВ, приведены в таблице 12.

5.6.5.2. Сосудистый доступ

Исследование RIVAL рандомизировало 7021 пациента с ОКС (как с ИМпСТ, так и ОКСбпСТ) на применение радиального или бедренного артериальных доступов [349]. Первичная точка (в виде комбинированной конечной точки смерть, ИМ, инсульт или большие кровотечения, не связанные с КШ) в течение 30 дней была у 3,7% пациентов в группе радиального доступа по сравнению с 4,0% пациентов в группе бедренного доступа (ОР 0,92 (95% ДИ 0,72, 1,17), $P=0,50$). Исследование SAFE-PCI рандомизировало женщин, подвергшихся коронарной ангиографии, и при необходимости ЧКВ, на применение радиального и бедренного доступов. Исследование было прекращено раньше в связи с меньшей, чем ожидалось, частотой событий. Среди 1787 включенных пациентов (<50% поступили с ОКСбпСТ) 691 подверглись ЧКВ. Не было существенной разницы в первичных конечных точках по эффективности по отношению к кровотечениям и сосудистым осложнениям между радиальным и бедренным доступом среди женщин, перенесших ЧКВ (радиальный 1,2% против 2,9% бедренного; ОШ 0,39 (95% ДИ 0,12, 1,27), $P=0,12$), в то время как в общей группе женщин, перенесших коронарную ангиографию, был обнаружен положительный эффект (0,6% в группе радиального доступа против 1,7% в группе бедренного доступа; ОШ 0,32 (95% ДИ 0,12, 0,90), $P=0,03$) [350]. В исследовании MATRIX 8404 пациента с ОКС были рандомизированы к применению радиального или бедренного доступа. Первичная комбинированная точка в течение 30 дней в виде большого сердечно-сосудистого нежелательного события (МАСЕ), определенного как смерть, ИМ или инсульт, произошла у 8,8% пациентов с радиальным доступом и 10,3% больных с бедренным доступом (ОР 0,85 (95% ДИ 0,74, 0,99), двусто-

ронный $P=0,031$; формально незначимый уровень α 0,025) [251]. Вторая комбинированная точка в течение 30 дней неблагоприятных клинических событий (MACE или кровотечений, не связанных с КШ по Bleeding Academic Research Consortium Академический исследовательский консорциум по кровотечениям (BARC)) произошла у 9,8% и 11,7 % пациентов (ОР 0,83 (95% CI 0,73, 0,96), $P=0,009$). Радиальный доступ был связан с более низким риском смертности от всех причин (1,6% против 2,2%; ОР 0,72 (95% ДИ 0,53, 0,99), $P=0,045$), в то время как частота сердечной смертности, ИМ и инсульта существенно не различалась. Две группы имели схожую частоту неотложной целевой сосудистой реваскуляризации и тромбоза стента. Большие кровотечения по BARC 3 или 5 были значительно реже в группе радиального доступа (1,6% против 2,3%; ОР 0,67 (95% ДИ 0,49, 0,92), $P=0,013$). Радиальный доступ был связан со значительно низкой частотой повторных хирургических вмешательств на месте доступа или переливания препаратов крови. Обновленный мета-анализ, включающий исследование MATRIX, выявил значительное снижение больших кровотечений, смерти, ИМ или инсульта, а также смертности от всех причин, связанных с радиальным доступом по сравнению с бедренным [251]. Радиальный доступ, выполненный опытным оператором, более предпочтителен по сравнению с бедренным при ОКС. Центрам, осуществляющим лечение ОКС, рекомендован переход с бедренного на радиальный доступ. Тем не менее, положительные моменты бедренного доступа должны быть сохранены, так как этот доступ является необходимым при различных процедурах, в том числе при имплантации внутривенного контрпульсатора, при вмешательствах во время структурных болезней сердца и периферической реваскуляризации. Согласно консенсусу был предложен поэтапный подход с целью способствования переходу от бедренного к радиальному доступу [351].

5.6.5.3. Стратегии реваскуляризации и исходы

Существует нехватка проспективных рандомизированных исследований, направленных на тип (полная против неполной реваскуляризация) и сроки (т.е. одновременная или поэтапная) реваскуляризации при ОКСбпСТ. Полная стратегия реваскуляризации значимых поражений должна быть проведена пациентам с многососудистым поражением при ОКСбпСТ, основанная на двух соображениях. Во-первых, несколько исследований, свидетельствующих о преимуществах раннего вмешательства по сравнению с консервативным подходом у пациентов с ОКСбпСТ, поддерживают стратегию полной реваскуляризации, независимо от возможности определения и/или лечения места

поражения [352–354]. Во-вторых, несколько исследований по ЧКВ и ОКСбпСТ показали плохой прогностический эффект неполной реваскуляризации. Сравнение ЧКВ с TAXUS и КШ пациентов с числом баллов >8 по шкале SYNTAX показало плохой 30-дневный и годичный прогноз с более высокой смертностью после ЧКВ у больных с ОКС со средним и высоким рисками [355, 356]. Тем не менее, наличие важных не измеряемых влияющих факторов в ретроспективных исследованиях, показывающих худшие результаты у пациентов, которые не получали полную реваскуляризацию, не может быть исключено. Так стремление к полноте реваскуляризации у некоторых пациентов со сложной анатомией коронарных артерий может привести к увеличению риска ЧКВ (наличие сложной хронической тотальной окклюзии) или потребовать проведение КШ, что целесообразно в отсутствие убедительных клинических данных, чтобы учесть необходимость полной реваскуляризации, общего состояния пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Решение о лечении всех значимых поражений в данных условиях или организации этапности процедуры должно быть основано на клинической картине, сопутствующих заболеваниях, сложности анатомии коронарных артерий, функции желудочков, типе реваскуляризации и предпочтении пациента.

Что касается результатов, риск перипроцедурных осложнений ЧКВ, а также долгосрочного ишемического риска остаются выше при ОКСбпСТ, чем у стабильных пациентов, несмотря на современное лечение. Риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта у пациентов с ОКСбпСТ, согласно данным последних исследований, был примерно 10% и 15% в 1 и 2 года наблюдения, соответственно [154, 206]. Для пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, процедуры реваскуляризации представляют самую частую, наиболее дорогостоящую и раннюю причину для повторной госпитализации [357, 358]. Эта относится как для плановой (поэтапной), так и для внеплановой реваскуляризации в связи с симптомами или рецидивом сердечно-сосудистого события [357, 358].

5.6.6. Коронарное шунтирование

Приблизительно 10% пациентам с ОКСбпСТ может потребоваться проведение КШ в течение их госпитализации [359]. Датское общенациональное когортное исследование показало, что доля пациентов, перенесших КШ при ОКСбпСТ, сократилась с 2001 по 2009гг, в то время как доля пациентов, перенесших коронарную ангиографию и ЧКВ, заметно возросла [360]. Пациенты с ОКСбпСТ, требующие проведения КШ, представляют собой сложную группу пациентов, в основном из-за труд-

ностей в сбалансировании рисков ишемии и кровотечений в связи со сроками операции и периперативной антитромботической терапией. Кроме того, у пациентов с ОКСбпСТ имеется более высокий хирургический риск, включая пожилой возраст, женский пол, поражение ствола левой коронарной артерии или дисфункцию левого желудочка, по сравнению с пациентами, подвергшимися выборочной КШ [361]. При отсутствии данных рандомизированных исследований оптимальные сроки проведения несрочного КШ у пациентов с ОКСбпСТ должны определяться индивидуально, как описано в Разделе 5.6.6.1, дополнения на сайте.

5.6.6.1. Сроки проведения операции и прекращение приема антикоагулянтов (см. дополнения на сайте)

5.6.6.2. Рекомендации по периперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в КШ

Рекомендации по периперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в КШ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендованы ингибиторы P2Y ₁₂ независимо от стратегии реваскуляризации в дополнение к аспирину с продолжительностью применения 12 месяцев в отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечения.	I	A	137, 148, 153
Группе кардиологов (Heart Team) рекомендовано оценивать индивидуальные риски ишемии и кровотечения, а также определять сроки проведения КШ, так же, как и ДАТ.	I	C	
Рекомендовано осуществление КШ без задержки пациентам с гемодинамической нестабильностью, продолжающейся ишемией миокарда или очень высоким риском анатомии коронарных артерий, независимо от антиагрегантной терапии.	I	C	
Аспирин рекомендован через 6-24 ч после КШ в отсутствие продолжающегося кровотечения.	I	A	365, 366
Рекомендовано продолжение приема низких доз аспирина несмотря на КШ.	I	B	367-369
Стабилизированным пациентам, требующим проведения КШ и находящимся на ДАТ, должно быть рассмотрено прекращение приема тикагрелора и клопидогреля за 5 дней, прасугрела за 7 дней до операции.	Ila	B	285, 370, 371
Следует рассмотреть возобновление приема ингибиторов P2Y ₁₂ после КШ, как только это станет безопасным.	Ila	C	

Определение функции тромбоцитов может проводиться для сокращения временного окна до проведения КШ после прекращения приема ингибитора P2Y ₁₂ .	Iib	B	372
---	-----	---	-----

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

5.6.6.3. Технические аспекты и исходы

(см. дополнения на сайте)

5.6.7. ЧКВ в сравнении с КШ

Основными преимуществами ЧКВ при ОКСбпСТ являются более быстрая реваскуляризация места поражения, более низкий риск инсульта и отсутствие вредных эффектов искусственного кровообращения на ишемизированный миокард. КШ может быть более успешным в случае многососудистого поражения. Однако нет доступных современных РКИ, сравнивающих ЧКВ с КШ у пациентов с ОКСбпСТ и многососудистым поражением. В связи с тем, что почти все исследования сравнивали раннюю инвазивную стратегию и стратегии с задержкой, или рутинную инвазивную с селективной инвазивной стратегией, решение о выполнении ЧКВ или КШ остается на усмотрении специалиста. *Post hoc* анализ 5627 пациентов с ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарных артерий, включенных в исследование ACUTY, показал, что 78% подвергаются ЧКВ, а остальные пациенты лечатся хирургически [374]. Не было найдено различий у 1056 пациентов в смертности в течение 1 месяца (КШ 2,5% против 2,1% ЧКВ; $P=0,69$) и 1 года (КШ 4,4% по сравнению с ЧКВ 5,7%; $P=0,58$). Пациенты с ЧКВ имели более низкую частоту инсульта (0% против 1,1%; $P=0,03$), ИМ (8,8 % по сравнению с 13,3%; $P=0,03$), больших кровотечений (9,1% против 45,5%; $P<0,001$) и повреждений почек (14,2% против 31,7%; $P<0,001$), но имели значительно большее число внеплановых реваскуляризаций по сравнению с КШ (3,1% против 0,2%, $p<0,001$) в течение перипроцедурного периода. Через 1 год риск инсульта остался ниже среди пациентов, подвергшихся ЧКВ (0% против 1,1%; $P=0,03$), в то время как внеплановая реваскуляризация (12% против 0,2%, $P<0,001$) и МАСЕ, как правило, были чаще (25,0% против 19,2%; $P=0,053$). Изучение данных индивидуальных пациентов в мета-анализе 10 РКИ, сравнивавших КШ и ЧКВ, сообщили об одинаковой смертности после среднего периода наблюдения 5,9 лет среди 2653 стабильных пациентов с ОКСбпСТ с многососудистым поражением (9,6% в группе КШ против 11,1 % в группе ЧКВ; ОР 0,95 (95% ДИ 0,80, 1,12)) [377].

Согласно исследованиям SYNERGY и FREEDOM, сравнивавшим ЧКВ и КШ у пациентов с многососудистым поражением и включившим до одной трети пациентов с нестабильной стенокардией или ОКСбпСТ,

разумно использовать критерии, применяемые у пациентов со стабильной ИБС, чтобы определиться с выбором типа реваскуляризации среди стабильных пациентов с ОКСбпST [378-380]. Хотя большинство пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий должны подвергнуться ЧКВ во время коронарографии, стратегия реваскуляризации отдельного пациента с ОКСбпST с многососудистым поражением должна быть обсуждена командой кардиологических специалистов (Heart Team) и основываться на клиническом состоянии, а также тяжести и распространенности поражения сосудов, характеристик места поражения. Шкала SYNTAX была полезной в прогнозе смерти, ИМ и реваскуляризации среди пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ, и может помочь в определении выбора стратегии реваскуляризации [381]. ЧКВ места поражения не требует индивидуального консилиума команды специалистов по каждому случаю, если специальное вмешательство показано на основании клинических или ангиографических данных, таких, как продолжающаяся ишемия, гемодинамическая нестабильность, отек легких, рецидивирующие желудочковые аритмии или полная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, требующих срочной реваскуляризации. После ЧКВ места поражения стабилизированные пациенты с ОКСбпST с многососудистым поражением могут быть обсуждены на консилиуме в плане выбора отсроченного КШ артерий, не являющихся причиной ИМ.

5.6.8. Лечение пациентов с кардиогенным шоком

Кардиогенный шок может развиваться до 3% пациентов с ОКСбпST в течение госпитализации и является наиболее частой причиной госпитальной летальности [382-384]. Одна артерия или более, частичная или полная окклюзия артерий могут привести к тяжелой сердечной недостаточности, особенно в случаях ранее существовавшей дисфункции ЛЖ, сниженного сердечного выброса и неэффективной периферической перфузии органов. Более двух третей пациентов имеют трехсосудистое поражение. Кардиогенный шок может быть также связан с механическими осложнениями ИМбпST, в том числе с митральной регургитацией из-за дисфункции папиллярных мышц, разрыва межжелудочковой перегородки или разрыва свободной стенки. Пациентам с кардиогенным шоком показана немедленная коронарная ангиография, а ЧКВ является наиболее часто используемым методом реваскуляризации. Если коронарная анатомия не позволяет провести ЧКВ, пациенты должны быть подвергнуты неотложной КШ. Ценность внутрибаллонной контрпульсации при ИМ, осложненным кардиогенным шоком, спорна [385]. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и/или имплантируемый ЛЖ могут рассматриваться у отдельных пациентов.

5.6.9. Рекомендации по инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST

Рекомендации по инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев очень высокого риска: — гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; — рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению; — жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца; — механические осложнения ИМ; — острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонением сегмента ST; — повторные динамические изменения сегмента ST или зубца T, особенно с преходящей элевацией сегмента ST.	I	C	
Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев высокого риска: — подъем или снижение сердечного тропонина, связанного с ИМ; — динамические изменения сегмента ST или зубца T (симптомные или асимптомные) — сумма баллов по шкале GRACE >140	I	A	303, 326, 327
Инвазивная стратегия (<72 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев среднего риска: — сахарный диабет — почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²) — ФВ ЛЖ <40% или застойная сердечная недостаточность — ранняя постинфарктная стенокардия — недавно проведенное ЧКВ — предшествующее КШ — сумма баллов по шкале риска GRACE >109 и <140, или рецидив симптомов или установленная ишемия по данным неинвазивных тестов.	I	A	322, 324
Пациентам при отсутствии вышеперечисленных критериев риска и без рецидива симптомов рекомендовано проведение неинвазивных тестов для выявления ишемии (предпочтительно с визуализацией) до решения вопроса об инвазивной оценке.	I	A	113, 114
Центрам, имеющим опыт применения радиального доступа, рекомендуется использование радиального доступа для коронарной ангиографии и ЧКВ.	I	A	251

Пациентам, подвергшимся ЧКВ, рекомендована установка нового поколения DES.	I	A	242, 252, 386-390
Пациентам с многососудистым поражением рекомендовано при выборе стратегии реваскуляризации (во время КАГ проведение ЧКВ места поражения, многососудистое ЧКВ, КШ) основываться на клинической картине и сопутствующих заболеваниях, также как и на тяжести поражения (распространенность, ангиографические характеристики поражения, оценка по шкале SYNTAX) согласно локальному кардиологическому протоколу.	I	C	
Пациентам, которым планируется короткий курс ДАТ (30 дней) из-за высокого риска кровотечений, предпочтительнее установка DES, чем BMS.	IIb	B	245

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сроки проведения коронарной ангиографии рассчитываются в зависимости от сроков госпитализации.

Сокращения: BMS — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием, КШ — коронарное шунтирование, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИМ — инфаркт миокарда, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events (Всемирный регистр острых коронарных событий), SYNTAX — SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией).

5.7. Гендерные особенности (см. Web дополнения)

5.8. Особые группы и состояния (см. Web дополнения)

5.8.1. Пожилые пациенты и ослабленные пациенты (см. Web дополнения)

5.8.1.1. Рекомендации по лечению пожилых пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации по лечению пожилых пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется подбирать антитромботическую терапию в соответствии с массой тела и функцией почек.	I	C	
Назначение инвазивной стратегии, по возможности, реваскуляризации пожилым людям, должно осуществляться после тщательной оценки потенциальных рисков и положительных эффектов, ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, качества жизни, слабости пациента, а также предпочтений и выбора самого пациента.	IIa	A	408, 414-418
Для предотвращения побочных эффектов следует предусмотреть коррекцию доз бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА и статинов.	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецептора аденозина, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

5.8.2. Сахарный диабет (см. Web дополнения)

5.8.2.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с сахарным диабетом

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Контроль уровня глюкозы крови			
Рекомендовано проверять всех пациентов с ОКСбпСТ на наличие диабета и часто мониторировать уровень глюкозы крови пациентам с установленным диабетом и гипергликемией при поступлении.	I	C	
Сахароснижающая терапия должна быть рассмотрена пациентам с ОКС при уровне глюкозы >10 ммоль/л (180 мг/дл), с целью адаптации к сопутствующим заболеваниям, следует избегать эпизодов гипогликемии.	IIa	C	
Менее строгий контроль глюкозы следует рассматривать как в острой фазе, так и при последующих наблюдениях у пациентов с более выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, более старшего возраста, более длительным сроком диабета и с большим числом сопутствующих заболеваний.	IIa	C	
Антитромботическое лечение и инвазивная стратегия			
Рекомендовано назначать одинаковое антитромботическое лечение как пациентам с диабетом, так и без него.	I	C	
Инвазивная стратегия имеет преимущества над неинвазивной.	I	A	352, 441, 442
Рекомендовано мониторировать функцию почек в течение 2-3 дней после коронарной ангиографии или ЧКВ пациентам с исходной почечной недостаточностью или на метформине.	I	C	
Пациентам, подвергшимся ЧКВ, предпочтительнее установка нового поколения DES, чем BMS.	I	A	240, 241, 443
Пациентам со стабилизированной ИБС с многососудистым поражением и приемлемым хирургическим риском предпочтительнее КШ, чем ЧКВ.	I	A	379, 436, 444
Пациентам со стабильным многососудистым поражением и оценкой по шкале SYNTAX ≤22 баллов должно быть рассмотрено ЧКВ как альтернатива КШ.	IIa	B	435, 445

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: BMS — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием, КШ — коронарное шунтирование, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией).

5.8.3. Хроническая болезнь почек (см. Web дополнения)

5.8.3.1. Корректировка дозирования антитромботических препаратов (см. Web дополнения)

5.8.3.2. Рекомендации по лечению пациентов ОКСбпST и хронической болезнью почек

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и хронической болезнью почек

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано оценивать функцию почек по СКФ у всех пациентов	I	C	
Рекомендовано назначать такую же антитромботическую терапию первой линии как пациентам с нормальной функцией почек, с соответствующей корректировкой дозы при наличии показаний.	I	B	453, 454
В зависимости от степени нарушения почечной функции рекомендуется переход с парентеральной антикоагуляции на НФГ или на скорректированные дозы фондапаринукса, энксапарина и бивалирудина, также, как и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.	I	B	453, 454
Рекомендован переход с п/к или в/в антикоагуляции на инфузию НФГ, скорректированной по АЧТВ при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (для фондапаринукса при СКФ <20 мл/мин/1,73 м ²).	I	C	
Пациентам, подвергающимся инвазивной стратегии, рекомендуется гидратация изотоническим солевым раствором и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме).	I	A	455-460
Коронарная ангиография и ЧКВ рекомендованы после тщательной оценки отношения риска-польза, особенно с учетом выраженности нарушения функции почек.	I	B	448
Пациентам, подвергшимся ЧКВ, предпочтительнее установка нового поколения DES, чем BMS.	I	B	461, 462
КШ предпочтительнее, чем ЧКВ, у пациентов с многососудистым поражением с приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года.	IIa	B	463, 464
ЧКВ предпочтительнее, чем КШ, у пациентов с многососудистым поражением с высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года.	IIa	B	465, 466

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, BMS — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, НФГ — нефракционированный гепарин, в/в — внутривенный, п/к — подкожный.

5.8.4. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность (см. Web дополнения)

5.8.4.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с острой сердечной недостаточностью

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с острой сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано проведение неотложной эхокардиографии для оценки функции ЛЖ, состояния клапанов и исключения механических осложнений.	I	C	
Неотложная коронарография рекомендована пациентам с острой сердечной недостаточностью со стойкой стенокардией, отклонениями сегмента ST, кардиогенным шоком.	I	B	1, 475, 476
Неотложное ЧКВ рекомендовано пациентам с кардиогенным шоком при подходящей анатомии коронарных артерий.	I	B	475
Неотложное КШ рекомендовано пациентам с кардиогенным шоком при наличии анатомии коронарных артерий, не подходящей для проведения ЧКВ.	I	B	475
Пациентам с механическими осложнениями ОКСбпST рекомендуется неотложное проведение кардиологического консилиума.	I	C	
Установка ВАБК должна быть рассмотрена пациентам с гемодинамической нестабильностью/кардиогенным шоком в связи с механическими осложнениями.	IIb	C	
Кратковременная механическая поддержка кровообращения может быть рассмотрена пациентам с кардиогенным шоком.	IIb	C	
Не рекомендуется рутинное применение ВАБК пациентам с кардиогенным шоком.	III	B	477

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Что касается детального медицинского ведения острой сердечной недостаточности, мы отсылаем читателя к посвященным этой теме рекомендациям [469].

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъем сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек.

5.8.4.2. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с возникшей впоследствии сердечной недостаточностью

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с возникшей впоследствии сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Ингибитор АПФ (или БРА при непереносимости иАПФ) рекомендуется пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% после стабилизации состояния для снижения риска смерти, повторных ИМ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.	I	A	469, 478-481
Бета-блокаторы рекомендуется пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% после стабилизации состояния для снижения риска смерти, повторных ИМ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.	I	A	469, 482-486
Антагонисты рецепторов к минералокортикоидам, предпочтительнее эплеренон, рекомендуются для снижения риска и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти всем пациентам с сохраняющимися симптомами (Класс по NYHA II-IV) и ФВ ЛЖ ≤35% несмотря на применение иАПФ (или БРА при непереносимости иАПФ) и бета-блокаторов.	I	A	487, 488
Антагонисты рецепторов к минералокортикоидам, предпочтительнее эплеренон, рекомендуются для снижения риска сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти пациентам с ФВ ЛЖ ≤40%.	I	B	469, 525
Терапия при помощи устройств (СРТ-Д или ИКД, в зависимости от продолжительности QRS) рекомендуется пациентам с симптомами тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ ≤35%) несмотря на оптимальное медикаментозное лечение продолжительностью >40 дней после острого события и при отсутствии возможности реваскуляризации. Ожидаемая продолжительность жизни должна быть более 1 года при хорошем функциональном состоянии. Пациентам с ИБС и ФВ ЛЖ ≤35% тестирование на остаточную ишемию и необходимость в последующей реваскуляризации должны быть рассмотрены до первичной профилактической установки СРТ-Д/ИКД. После реваскуляризации оценка обратного ремоделирования ЛЖ до 6 месяцев должна быть рассмотрена до первичной профилактической установки СРТ-Д/ИКД.	I	A	489, 490
Пациентам с ИБС и ФВ ЛЖ ≤35% тестирование на остаточную ишемию и необходимость в последующей реваскуляризации должны быть рассмотрены до первичной профилактической установки СРТ-Д/ИКД.	IIb	B	491, 492

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

5.8.5. Фибрилляция предсердий (см. Web дополнения)

5.8.5.1. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с фибрилляцией предсердий

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано назначение антикоагулянтов всем пациентам при поступлении при отсутствии противопоказаний.	I	A	497
Всем пациентам с ФП и повышенным уровнем сердечного тропонина должны быть рассмотрены исследования по выявлению ишемии.	IIa	C	
Пациенты с быстрой частотой сокращения желудочков			
Электрическая кардиоверсия рекомендована пациентам с гемодинамической нестабильностью.	I	C	
Электрическая или фармакологическая кардиоверсия амиодароном рекомендованы пациентам при принятии решения о несрочном восстановлении синусового ритма (стратегия контроля ритма). Эта стратегия должна применяться пациентам с первым эпизодом ФП продолжительностью <48 ч (или пациентам в отсутствии данных за тромб в левом предсердии по данным ЧП-ЭХОКГ) или пациентам, находящимся в терапевтическом диапазоне на антикоагулянтах, по меньшей мере, 3 недели.	I	C	
При ФП у гемодинамически стабильных пациентов рекомендовано внутривенное введение бета-блокаторов для снижения частого желудочкового ответа.	I	C	
Внутривенное назначение сердечных гликозидов может быть рассмотрено для контроля желудочковой частоты, если ответ на бета-блокаторы не достаточен.	IIb	C	
При ФП у пациентов, не принимающих бета-блокаторы и без признаков сердечной недостаточности может быть рассмотрено внутривенное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема) для снижения частого желудочкового ответа.	IIb	C	
Назначение антиаритмиков I класса (энкаинида, флекаинида) не рекомендуется.	III	B	498
Вернакалант не рекомендуется.	III	C	493

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЧП-ЭХОКГ — чреспищеводная эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий.

5.8.6. Анемия (см. Web дополнения)

5.8.7. Тромбоцитопения (см. Web дополнения)

5.8.7.1. Тромбоцитопения, связанная с приемом ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (см. Web дополнения)

5.8.7.2. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (см. Web дополнения)

5.8.7.3. Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с тромбоцитопенией

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с тромбоцитопенией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется немедленное прекращение введения ингибиторов GPIIb/IIIa и/или гепарина (НФГ, НМГ, других продуктов гепарина) в случае тромбоцитопении <100000/μл (или >50% относительно снижения по сравнению с исходным количеством тромбоцитов), произошедшей во время лечения.	I	C	
Пациентам, находившимся на лечении ингибиторами GPIIb/IIIa, рекомендовано переливание тромбоцитов в случае большого активного кровотечения или наличия асимптомной тромбоцитопении (<100000/μл)	I	C	
Лечение антикоагулянтами, не относящимся к гепаринам, рекомендовано в случае документированной ГИТ или подозрения на ГИТ.	I	C	
Для профилактики ГИТ рекомендовано применение антикоагулянтов с низким риском или отсутствием ГИТ или краткий курс НФГ или НМГ	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: GP — гликопротеин, ГИТ — гепарин-индуцируемая тромбоцитопения, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

5.8.8. Пациенты, требующие назначения анальгетиков или противовоспалительных лекарств (см. Web дополнения)

5.8.9. Хирургия, не связанная с вмешательством на сердце (см. Web дополнения)

5.9. Длительное лечение

5.9.1. Медикаментозное лечение, направленное на вторичную профилактику

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, в том числе оптимальная медикаментозная терапия, другие стратегии, направленные на модификацию факторов риска и изменение образа жизни, такие как диеты, физические упражнения и отказ от курения, имеют первостепенное значение, так как после эпизода ОКС, пациенты остаются подверженными высокому риску повторных ишемических

событий [521]. Было показано, что вторичная профилактика имеет существенное влияние на долгосрочный исход у этой группы пациентов [478, 479, 482, 521-526].

5.9.1.1. Липидснижающая терапия

Пациентам с ОКСбпСТ рекомендуется начинать высокоинтенсивную терапию статинами (назначение статинов, снижающих липопротеины низкой плотности (ЛПНП) на ~50%) настолько рано, насколько это возможно после поступления (при отсутствии противопоказаний). Интенсивность терапии статинами должна быть увеличена у тех, кто получал лечение статинами низкой или умеренной интенсивности на момент поступления, если у них в анамнезе нет непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами или других причин, которые могут повлиять на безопасность [522, 527, 528]. Исследование IMPROVE-IT рандомизировало 18144 пациента с недавним ОКС (ИМБПСТ 47%, ИМпСТ 29% и нестабильная стенокардия 24% пациентов) и уровнем ЛПНП <125мг/дл (<2,5 ммоль/л) на прием эзетимиба 10 мг/симвастатина 40 мг или симвастатина 40 мг (доза симвастатина титровалась до 80 мг, если ЛПНП был >79 мг/дл или 2,04 ммоль/л). За 7-летний период наблюдения комбинированная первичная конечная точка (смерть, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта) была значительно ниже в группе лечения эзетимиб/симвастатин в сравнении с терапией одним статином (32,7% против 34,7%; ОР 0,94 (95% ДИ 0,89, 0,99), P=0,016) [529]. IMPROVE-IT было первым исследованием, направленным на анализ клинических исходов, которое показало скромное преимущество добавления к статину препарата, не являющегося статином. В качестве ограничения, не у всех пациенты контрольной группы был высокоинтенсивный режим статинов. На основании результатов этого исследования дальнейшее снижение ЛПНП препаратом, не являющимся статином, следует рассматривать у пациентов с ЛПНП ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л) после ОКСбпСТ, несмотря на максимально переносимую дозу статина. На момент завершения написания рекомендаций эта рекомендация относится только к эзетимибу.

5.9.1.2. Анти тромботическая терапия

Продолжительность анти тромботической терапии и антикоагуляции во время хронической фазы обусловлены в Разделах 5.2.6. и 5.3.2, соответственно.

5.9.1.3. Ингибиторы АПФ

ИАПФ рекомендованы пациентам с левожелудочковой дисфункцией или сердечной недостаточностью, гипертензией или диабетом (следует использовать препараты и дозы проверенной эффективности). БРА показаны пациентам с непереносимостью иАПФ [478-480, 530, 531].

5.9.1.4. Бета-блокаторы

Бета-блокаторы рекомендованы при отсутствии противопоказаний пациентам со сниженной левожелудочковой функцией (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$). Следует использовать препараты и дозы с проверенной эффективностью [482-486]. Терапия бета-блокаторами не исследовалась в современных РКИ у пациентов с ОКСбпСТ без сниженной функции ЛЖ или без сердечной недостаточности. В масштабном наблюдательном исследовании среди пациентов с доказанным перенесенным ранее ИМ использование бета-блокаторов не ассоциировалось с низким риском сердечно-сосудистых событий и смертности [532].

5.9.1.5. Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов

Терапия антагонистами альдостерона рекомендована пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) и сердечной недостаточностью или диабетом после ОКСбпСТ. Было показано, что терапия эплереноном снижает заболеваемость и смертность у этих пациентов после ОКС [487, 488, 525].

5.9.1.6. Антигипертензивная терапия

Антигипертензивная терапия (целевое артериальное давление $< 140/90$ мм рт.ст.) показана согласно Рекомендациям Европейского общества Гипертензии/Рекомендациям ESC по лечению артериальной гипертензии [533].

5.9.1.7. Сахароснижающая терапия у больных с сахарным диабетом

Эта тема выходит за рамки настоящего документа и обсуждалась в последних рекомендациях [433]. Общепринято, что в случае выраженных сердечно-сосудистых заболеваний, более пожилого возраста, длительного стажа диабета и большего числа сопутствующих заболеваний допустим менее строгий контроль уровня глюкозы.

Основные компоненты и цели кардиореабилитации, включая советы по физической активности, диета/советы по питанию, прекращение курения, контроль веса и цели по липидам и уровню артериального давления должны быть представлены пациенту в выписке из истории болезни.

5.9.2. Изменение образа жизни и кардиореабилитация

Включение в хорошо структурированную программу сердечной реабилитации/вторичной профилактики после ОКСбпСТ следует рассматривать как возможность усиления приверженности пациента к медицинскому режиму и способствованию изменению образа жизни, в том числе регулярным физическим упражнениям, отказу от курения, консультированию по вопросам диеты [521, 535]. Аэробные физические упражнения в составе программы кар-

диореабилитации должны быть предложены для пациентов после ОКСбпСТ с необходимостью оценки риска как объема, так и мощности физической нагрузки. По возможности рекомендуются регулярные физические упражнения три или более раз в неделю продолжительностью 30 минут. Малоподвижным пациентам должно быть настоятельно рекомендовано начинать осуществление легких по интенсивности программ физических упражнений после адекватной стратификации риска, связанного с нагрузкой. Прекращение курения является высоко эффективным мероприятием по снижению заболеваемости и смертности у пациентов после ОКС [521, 536].

5.9.3. Рекомендации по длительному лечению после перенесенного ОКСбпСТ

Рекомендации по длительному лечению после перенесенного ОКСбпСТ

Рекомендации (рекомендации по антитромботическому лечению см. в Разделах 5.2.9 и 5.3.3)	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано всем пациентам советовать изменения в образе жизни (включая прекращение курения, регулярные физические нагрузки, здоровое питание).	I	A	536, 537
Рекомендовано начинать высокоинтенсивную терапию статинами как можно раньше при отсутствии противопоказаний и продолжать ее долго.	I	A	522, 527, 528
иАПФ рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ или сердечной недостаточностью, гипертензией или диабетом при отсутствии противопоказаний. БРА являются альтернативой при непереносимости иАПФ.	I	A	478-481, 530, 531, 538
Бета-блокаторы рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при отсутствии противопоказаний.	I	A	482-486
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, предпочтительнее эплеренон, рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ или при наличии или сердечной недостаточности или сахарного диабета после ОКСбпСТ, но в отсутствии значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии. ^d	I	A	487, 488, 525
Рекомендовано целевое диастолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст. (< 85 мм рт.ст. у больных с диабетом)	I	A	539, 540
Должно быть рассмотрено участие в хорошо организованной программе кардиореабилитации с целью изменения образа жизни и привычек и повышения приверженности к лечению.	Ila	A	535, 541-546

Пациентам с ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), несмотря на максимально переносимую дозу статинов, должно быть рассмотрено дальнейшее снижение ЛПНП с помощью препарата, не являющегося статином. ^е	Ila	B	529
Должно быть рассмотрено достижение целевого систолического артериального давления < 140 мм рт.ст.	Ila	B	547-549

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — сувороточный креатинин < 221 ммоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин и < 177 ммоль/л (2,0 мг/дл) для женщин, концентрация сувороточного калия $< 5,0$ ммоль/л, ^e — на момент завершения рекомендаций, эта рекомендация относилась только к эзетимибу.

Сокращения: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

6. Показатели эффективности

Изменения в применении стратегий на основе фактических данных связаны с различиями в исходах. Несколько крупных регистров показали недостатки в лечении больных с ОКСбпST по сравнению с рекомендациями на основании современных принципов. Неполное соблюдение лечения, основанного на доказательствах, является распространенным явлением. Соблюдение принципов рекомендаций коррелирует с улучшением в исходах у пациентов с ОКС, том числе приводя к снижению смертности [550, 551]. В связи с этим приоритет должен отдаваться повышению эффективности использования рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. Настоятельно рекомендуется постоянный мониторинг показателей для улучшения качества лечения и минимизации неоправданных различий в оказании помощи. Последовательное применение лечения на основе строгих доказательств может иметь большие последствия для реального сердечно-сосудистого здоровья, чем применение лечения на тех фактах, которые были получены в отдельных исследованиях, особенно при комбинированном применении нескольких эффективных методов. Такие программы с успехом внедряются в нескольких странах, включая Швецию — SWEDENHEART (the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (Шведская Web-система повышения и развития, основанная на доказательной медицине, в Оценке заболеваний сердца согласно рекомендованным терапиям)), Великобританию — MINAP (Myocardial Infarction National Audit Project registry (Регистр Национальный проект по аудиту инфаркта миокарда)), Германию, Италию и Израиль на региональной основе или в прерывистых программах во многих других странах. Программы по контролю этих показателей также предложены и разрабо-

Таблица 14

Показатели эффективности у пациентов с ОКСбпST

• Применение аспирина
• Применение тикагрелора/прасугрела/клопидогреля
• Применение фондапаринукса/бивалирудина/НФГ/эноксапарина
• Применение бета-блокаторов при выписке пациентам с дисфункцией ЛЖ
• Применение статинов
• Применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью, гипертензией или сахарным диабетом
• Проведение раннего инвазивного вмешательства у пациентов среднего и высокого рисков
• Рекомендации по прекращению курения/консультирование
• Вовлечение во вторичную профилактику/программы сердечной реабилитации
• Развитие региональных и/или национальных программ для систематического контроля показателей эффективности и для обеспечения обратной связи с отдельными больницами

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ЛЖ — левый желудочек, НФГ — нефракционированный гепарин.

таны ESC через непрерывный регистр ОКС с помощью Европейской сердечной наблюдательной программы. Самые полезные показатели эффективности для мониторинга и повышения уровня медицинской помощи при ИМбпST приведены в таблице 14.

7. Резюме стратегий лечения

В этом разделе приведены диагностические и терапевтические меры, описанные в предыдущих разделах. Цель заключается в выделении наиболее важных ступеней в лечении пациентов с ОКСбпST. Для каждого отдельного пациента принятие решение о лечении должно учитывать анамнез пациента (возраст, сопутствующие заболевания), клинические проявления (сохраняющаяся ишемия миокарда, гемодинамическая или электрическая нестабильность), данные, выявленные в результате первичной оценки (ЭКГ, сердечный тропонин), сроки и ожидаемое соотношение “риск-польза” имеющихся методов диагностики и лечения (фармакологической, инвазивной оценки, реваскуляризации).

Степень 1: Начальная оценка и выбор стратегии

Боль в грудной клетке или другие нетипичные симптомы заставляют пациента обратиться к врачу. Все пациенты с подозрением на ОКСбпST должны поступать в отделение неотложной помощи и быстро оцениваться квалифицированным врачом. Задержка между первым медицинским контактом и записью ЭКГ должна составлять не более 10 минут. У пациента должен мониторироваться сердечный ритм (табл. 7).

Рабочий диагноз ОКСбпST и начальное лечение должны быть основаны на следующих параметрах:

- Характеристики боли в грудной клетке, продолжительность и ее сохранение, а также симптомы, определяемые при физикальном обследовании (систолическое артериальное давление, сердечный ритм, аускультация сердца, классификация Killip).
- Оценка вероятности ИБС, основанной на характеристиках боли в грудной клетке, возрасте, поле, факторах риска ИБС, установленной ИБС и внесердечных проявлениях атеросклероза.
- ЭКГ в 12 отведениях (для выявления отклонения сегмента ST или других проявлений, предполагающих ишемию миокарда или некроз).

На основании этих данных пациент может быть отнесен к одному из четырех рабочих диагнозов:

- ИМпST
- ОКСбпST с сохраняющейся ишемией или гемодинамической нестабильностью
- ОКСбпST без сохраняющейся ишемии или гемодинамической нестабильности
- маловероятный ОКСбпST

Лечение пациентов с ИМпST рассматривается в соответствующих рекомендациях ESC [1]. Отнесение пациентов к категории “маловероятной” должно быть сделано с осторожностью, особенно у пациентов с особыми состояниями, такими как пожилой возраст и тех, кто страдает сахарным диабетом, и только тогда, когда другое объяснение является очевидным. Начальное лечение должно включать нитраты (подъязычный или внутривенный прием), если сохраняется боль в грудной клетке, имеется гипертония или сердечная недостаточность. Терапия кислородом должна назначаться при сатурации кислорода крови $<90\%$ или при респираторном дистресс-синдроме. Морфин (в/в или п/к) или альтернативные опиаты предназначены для пациентов с сохраняющейся сильной болью в грудной клетке. Пациентам с сохраняющейся болью в грудной клетке и не ясной ЭКГ следует рассмотреть проведение эхокардиографии для исключения альтернативного диагноза (при необходимости в сочетании с КТ-ангиографией), таких как тромбоэмболия легочной артерии, перикардит или расслоение аорты, и в то же время, чтобы подтвердить подозрение на ОКСбпST (определение зон локального нарушения движения стенки). При продолжающейся ишемии миокарда или гемодинамическом ухудшении (клиническое подозрение должно быть подтверждено эхокардиографическими данными регионального нарушения движения стенки) пациент должен немедленно подвергнуться коронарной ангиографии независимо от данных ЭКГ или показателей биомаркеров для предотвращения опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшения зоны некроза миокарда. Анализ крови при поступлении должен включать,

по меньшей мере, сердечный тропонин Т или I (предпочтительно высокочувствительный), креатинин сыворотки, гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов, уровень глюкозы в крови и МНО для пациентов, принимающих АВК. Результаты измерений тропонина должны быть доступны в течение 60 мин, а измерение тропонина должно быть повторено через 1-3 ч, если используется вчТ. Жизненно важные функции должны оцениваться регулярно. В случае госпитализации руководство в выборе отделения описано в таблице 7. Пациенты с подозрением на ОКСбпST должны наблюдаться в междисциплинарном неотложном отделении или отделениях боли в грудной клетке, пока диагноз ИМ не подтвержден или исключен. Если диагноз ОКСбпST подтвержден, липидный профиль должен быть оценен на ранней стадии поступления. В случае сохраняющейся ишемии электроды дефибриллятора должны быть прикреплены на пациенте до завершения выполнения процедуры неотложной реваскуляризации. Рекомендуется обеспечить доступ к дефибриллятору медицинского и вспомогательного персонала, ухаживающему за пациентами с подозрением на ОКСбпST, и обучить их реанимации (расширенной поддержке жизни сердца).

Ступень 2: Проверка диагноза, оценка рисков и мониторинг ритма

После первоначального клинического обследования, дополненного ЭКГ в 12 отведениях и первым замером уровня сердечного тропонина, обоснования диагноза ОКСбпST, должна быть начата анти-тромботическая терапия (как описано в ступени 3) и противоишемическое лечение (т.е. бета-блокаторы и нитраты). Дальнейшее лечение пациента основывается на ответе на противоишемическую терапию и на количественной оценке риска по шкале GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), а также на результатах последующих измерений тропонина (через 1-3 ч, если используются вчТ). Эхокардиография является полезной для выявления нарушений, указывающих на ишемию миокарда или некроз (сегментарный гипокинез или акинез), и должна выполняться немедленно пациентам с гемодинамической нестабильностью предположительно сердечно-сосудистого генеза. Если подозреваются расслоение аорты или ТЭЛА, должны быть проведены эхокардиография, определение уровня Д-димера и КТ-ангиография в соответствии с соответствующими рекомендациями ESC [42, 43]. Мониторинг ритма до 24 ч или до проведения ЧКВ (в зависимости от того, что наступает раньше) должен быть осуществлен пациентам с ИМбпST со средним и высоким риском аритмий сердца (если имеется в наличии 1 или больше критериев, перечисленных выше).

Ступень 3: Антитромботическая терапия

Выбор режима антитромботической терапии при ОКСбпST должен быть основан на выбранной стратегии лечения (консервативная или инвазивная), а также выбранного метода реваскуляризации (ЧКВ или КШ). При дозировании антитромботических препаратов (табл. 8, 10 и 11) должны приниматься во внимание возраст пациента и функция почек. Рекомендуются аспирин и парентеральные антикоагулянты. При установленном диагнозе ИМбпST пациентам на консервативном лечении и с невысоким риском кровотечения рекомендуется тикагрелор (предпочтительнее клопидогреля). Для пациентов, предназначенных для инвазивной стратегии, оптимальные сроки назначения тикагрелора (предпочтительнее клопидогреля) не были должным образом изучены. Прасугрел рекомендуется только после коронарной ангиографии до проведения ЧКВ.

Ступень 4: Инвазивная стратегия

Рекомендован радиальный доступ для проведения коронарографии и реваскуляризации. Стратегии сокращения геморрагических осложнений, связанных с ЧКВ, суммированы в таблице 12. Сроки ангиографии (рассчитываемые от первого медицинского контакта) могут быть классифицированы на четыре категории по профилю риска индивидуального пациента согласно таблице 13 и рисунку 6.

- **Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч).** Аналогично тактике ведения ИМпST, эта стратегия должна быть применена пациентам с сохраняющейся ишемией с наличием, по меньшей мере, одного критерия очень высокого риска. Медицинским центрам без программ лечения ИМпST (без возможности проведения экстренной коронарной ангиографии) следует обеспечить немедленный перевод больного в центр, где проводится экстренная коронарография.

- **Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч).** Большинство пациентов этой категории отвечают на начальное фармакологическое лечение, но имеют высокий риск и нуждаются в проведении ранней ангиографии с последующей реваскуляризацией. У этих пациентов имеется, по меньшей мере, один критерий высокого риска. Это диктует необходимость своевременного перевода больного в центр, где проводится экстренная коронарография.

- **Инвазивная стратегия (<72 ч).** Рекомендуется максимальная отсрочка коронарной ангиографии пациентам без рецидива симптомов, но имеющим, по меньшей мере, один критерий среднего риска. Срочный перевод в больницу с возможностью катетеризации на месте не является необходимым, но окно в 72 ч для проведения коронарной ангиографии должно быть соблюдено.

- **Селективная инвазивная стратегия.** Пациенты без рецидива болей в грудной клетке, без признаков сердечной недостаточности, с отсутствием изменений на первичной и последующих ЭКГ и без повышения тропонина (предпочтительно вЧТ) находятся в группе низкого риска сердечно-сосудистых событий. В данном случае рекомендовано проведение неинвазивного стресс-теста (желательно с визуализацией) для выявления индуцируемой ишемии до принятия решения об инвазивной стратегии.

Ступень 5: Способы реваскуляризации

В отсутствие соответствующих исследований, рекомендации по ЧКВ и КШ у стабилизированных больных с ОКСбпST аналогичны тем, которые имеются для стабильной ИБС. Пациентам с однососудистым поражением первым выбором должно быть ЧКВ со стентированием места поражения. У пациентов с многососудистым поражением решение о проведении ЧКВ или КШ должно быть индивидуализировано и рассмотрено на кардиологическом консилиуме специалистов. Для некоторых пациентов может быть подходящим последовательный подход, состоящий из стентирования места поражения с последующим селективным КШ при доказательстве наличия ишемии и/или ФРК не инфаркт-зависимых артерий. Пациентам, получающим один антиагрегант (аспирин) и подвергшимся ЧКВ, рекомендуется дополнительный прием ингибитора P2Y₁₂ (прасугрел или тикагрелор — предпочтительнее клопидогреля). Антикоагулянт должен быть подобран на основе как ишемического, так и геморрагического рисков и не должен меняться во время ЧКВ. Пациентам, ранее получавшим фондапаринукс, НФГ должен быть добавлен до ЧКВ. Пациентам, не получавшим антикоагулянты, следует рассмотреть назначение бивалирудина. Если планируется КШ, а пациент находится на ингибиторе P2Y₁₂, следует прекратить прием последнего, а операция должна быть отложена, если позволяют клинические данные и результаты ангиографии. Если по данным коронарной ангиографии нельзя провести реваскуляризацию вследствие выраженных изменений и/или плохого дистального кровотока, пациентам без признаков стенокардии должно быть рассмотрено применение усиленной медикаментозной терапии.

Ступень 6: Выписка из больницы и лечение после выписки

При ОКСбпST наиболее неблагоприятные события происходят в ранний период, однако риск ИМ или смерти остаются повышенными в течение многих месяцев. Интенсивная модификация факторов риска и изменение образа жизни необходимы

всем пациентам после ОКСбпСТ, а включение в программы кардиореабилитации после выписки может повысить приверженность пациентов к лечению, быть благоприятным для модификации факторов риска и улучшает исходы.

8. Пробелы в доказательных данных

- Роль генетического тестирования в индивидуализации лечения и в конечном итоге улучшении исходов пациентов остается не установленной.

- Хотя оба анализа на чувствительный и вЧТ показывают высокую диагностическую точность по сравнению с обычными анализами, неизвестно, является ли вЧТ клинически более значимым, чем обычный тропонин, и есть ли клиническая разница между различными высокочувствительными анализами. Возрастающая ценность копептина над вЧТ требует выяснения.

- Эффективность алгоритма “1 час” для исключения и постановки диагноза острого ИМ у пациентов с болью в грудной клетке, поступивших в отделение неотложной помощи, не была проверена в РКИ. Оптимальное лечение больных, находящихся в “наблюдательной зоне” в соответствии с алгоритмом “1 час”, должно быть еще определено.

- Роль КТ-ангиографии, как инструмента исключения диагноза острого ИМ в отделении неотложной помощи, должна быть пересмотрена в контексте применения вЧТ.

- Желательна разработка единой шкалы клинической оценки, оценивающей как ишемический, так и геморрагический риски.

- Должна быть изучена роль бета-блокаторов во время и после эпизода ОКСбпСТ у пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией ЛЖ.

- Должен быть определен оптимальный срок назначения тикагрелора у пациентов, предназначенных для инвазивной стратегии.

- Необходимы дополнительные данные для установления оптимальных сроков длительности ДАТ после имплантации стента.

- Должна быть ускорена разработка антидотов для нормализации гемостаза у пациентов с продолжающимся большим кровотечением на момент приема ингибиторов P2Y₁₂ или пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК.

- Заслуживает дальнейшего изучения безопасность, эффективность и оптимальная продолжительность комбинированной пероральной терапии антикоагулянтами и антиагрегантами больным, требующим хронического приема пероральных антикоагулянтов.

- В то время как несколько РКИ сравнивали КШ и ЧКВ в основном у пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением, не хватает современных сравнительных исследований при ОКСбпСТ.

- Значение ЧКВ под контролем ФРК при ОКСбпСТ требует адекватного исследования.

- Ответственность за поздние сердечно-сосудистые события, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, в том числе с применением эффективных ингибиторов P2Y₁₂ и статинов, вызывает к переоценке патофизиологии этих неблагоприятных исходов и развитию инновационных стратегий профилактики.

- Новые лекарства для более выраженного снижения уровня холестерина ЛПНП или иммуномодулирующая терапия (например, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, интенсивные ингибиторы транспортного белка эфира холестерина, метотрексат или моноклональные анти-IL-1 β антитела), изучение которых проводится сегодня, в дополнение к максимально переносимым дозировкам статинов смогут улучшить долгосрочный прогноз.

- У больных с ОКСбпСТ с анемией должен быть определен оптимальный порог гемоглобина/гематокрита для принятия решения о переливании крови.

9. Чему нужно следовать и не следовать из представленных практических рекомендаций

Диагноз	Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
1	Аналогично протоколам 0 ч и 3 ч, рекомендуются быстрые протоколы постановки диагноза и исключения 0 ч и 1 ч, если доступен тест на вЧТ в соответствии с утвержденным алгоритмом 0 ч/1 ч. Дополнительное тестирование после 3-6 ч показано, если первые два замера тропонина не являются информативными, а клиническое состояние по-прежнему наводит на мысль об ОКС.	I	B
2	Эхокардиография рекомендована для оценки региональной и глобальной функции ЛЖ и для постановки или исключения дифференциальных диагнозов.	I	A
Антитромбоцитарное лечение			
3	Рекомендован ингибитор P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину на 12 месяцев в отсутствие противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений.	I	A

	• Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, 90 мг дважды в день) рекомендован в отсутствии противопоказаний^c всем пациентам умеренного и высокого риска ишемических событий (например, повышенный сердечный тропонин), независимо от начальной тактики лечения и включая тех, кто получал предварительное лечение клопидогрелем (который должен быть отменен, если начат прием тикагрелора)	I	B		
	• Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, 10 мг в сутки) рекомендован тем пациентам, которые подвергаются ЧКВ (при отсутствии противопоказаний^c)	I	B		
	• Клопидогрель (300-600 мг нагрузочная доза, 75 мг в сутки) рекомендован пациентам, которые не могут получать клопидогрель и прасугрел или кто требует назначения пероральных антикоагулянтов.	I	B		
4	Не рекомендовано назначение прасугрела пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий.	III	B		
Инвазивная стратегия					
5	Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч) рекомендована пациентам, по меньшей мере, с одним критерием очень высокого риска: гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению; жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца; механические осложнения ИМ; острая сердечная недостаточность с рефрактерной стенокардией или отклонением сегмента ST; повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно с преходящей элевацией сегмента ST.	I	C		
6	Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев высокого риска: подъем или снижение уровня сердечного тропонина, связанного с ИМ; динамические изменения сегмента ST или зубца Т (симптомные или асимптомные); сумма баллов по шкале GRACE >140.	I	A		
7	Инвазивная стратегия (<72 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев среднего риска: ◦ сахарный диабет; ◦ почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²); ◦ фракция выброса левого желудочка <40% или застойная сердечная недостаточность; ◦ ранняя постинфарктная стенокардия; ◦ недавнее проведение ЧКВ; ◦ предшествующее КШ; ◦ сумма баллов по шкале риска GRACE >109 и <140 или рецидив симптомов, или установленная ишемия по данным неинвазивных тестов.	I	A		
Коронарная реваскуляризация					
8	Центрам, имеющим опыт применения радиального доступа, рекомендуется использование радиального доступа для коронарной ангиографии и ЧКВ.	I	A		
9	Пациентам с многососудистым поражением рекомендовано при выборе стратегии реваскуляризации (ЧКВ места поражения при проведении коронарной ангиографии, многососудистое ЧКВ, КШ) основываться на клинической картине и сопутствующих заболеваниях, так же как и на тяжести поражения (распространенность, ангиографические характеристики поражения, оценка по шкале SYNTAX) согласно локальному кардиологическому протоколу.	I	C		

Вторичная сердечно-сосудистая профилактика			
10	Рекомендовано начинать высокоинтенсивную терапию статинами как можно раньше при отсутствии противопоказаний и продолжать ее долго.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — противопоказания для тикагрелора: раннее внутрисердечное кровотечение или продолжающееся кровотечение. Противопоказания для прасугрела: раннее внутрисердечное кровотечение, раннее ишемический инсульт или ТИА, продолжающееся кровотечение, прасугрел обычно не рекомендуется пациентам ≥75 лет или с массой тела <60 кг.

Сокращения: вЧТ — высокочувствительный сердечный тропонин, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, SYNTAX — SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией), GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events (Всемирный регистр острых коронарных событий).

10. Web дополнение

Все Web рисунки и Web таблицы доступны онлайн в дополнении: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>

Вопросы и ответы, посвященные рукописи этих рекомендаций, доступны по этой же ссылке.

11. Благодарности

Мы благодарны Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres и всему руководству Практических рекомендаций ESC за их неоценимую поддержку на протяжении всего проекта.

12. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation:

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Aram Chilingaryan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology,

Franz Weidinger; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Peter R. Sinnaeve; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Ibrahim Terzić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Christos Eftychiou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Petr Widimsky; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Lia Bang; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Adel El Etriby; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Mikko Pietilä; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **France:** French Society of Cardiology, René Koning; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Franz-Josef Neumann; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Kostantinos Tsioufis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Israel:** Israel Heart Society, Shlomi Matetzky; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo Bolognese; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Pranas Serpytis; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Bruno Pereira; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Saadia Abir-Khalil; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Alf Inge Larsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge M. Vieira Mimoso; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Carmen Gînghină; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Oleg Averkov; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studenčan; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, José A. Barrabés; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Claes Held; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Hans Rickli; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Ron J. G. Peters; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Enver Atalar; **UK:** British Cardiovascular Society, Neil Swanson; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

†Section Coordinators affiliations: Jean-Philippe Collet, ACTION study Group, Institut de Cardiologie, INSERM_UMRS 1166, Pitié-Salpêtrière Hospital (AP-HP), Sorbonne Universités UPMC (Paris 6), F-75013 Paris, France, Tel: +33 1 42 16 30 13, Fax: +33 1 42 16 29 31, Email: jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

Christian Mueller, Department of Cardiology,
University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031
Basel, Switzerland, Tel: +41 61 265 25 25, Fax:
+41 61 265 53 53, Email: christian.mueller@usb.ch

Marco Valgimigli: Thoraxcenter, Erasmus MC,
s Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, The
Netherlands, Tel: +31 10 7033938, Fax: +31 10 7035258,
Email: m.valgimigli@erasmusmc.nl

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и ЕОК <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

РЕГИОНАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Вафин А. Ю., Галявич А. С.

Цель исследования — представить разработанные и внедренные алгоритмы лечения больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на ЭКГ. Проанализированы данные по оказанию медицинской помощи больным ИМпST на ЭКГ в Республике Татарстан в 2009-2015 гг. Применение анализа с учётом местных особенностей и возможностей позволяет существенно снизить показатели госпитальной летальности при ИМпST.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 64–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-64-65>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Вафин А. Ю. — к.м.н., зав. кафедрой менеджмента в здравоохранении ФПК и ППС, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
agalyavich@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронарная ангиография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 18.02.2016

Рецензия получена 19.02.2016

Принята к публикации 26.02.2016

REGIONAL ALGORITHM OF CARE IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Vafin A. Yu., Galyavich A. S.

The aim of the study — to present the developed and applied algorithms of ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients. The data analyzed on the medical care provision for STEMI in Tatarstan Republic in 2009-2015 y. Application of algorithms with considered regional specifics and resources makes to significantly decrease the values of in-hospital mortality in STEMI.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 64–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-64-65>

Key words: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из проблем кардиологии, пока далёких от решения — сохраняются высокие показатели заболеваемости и госпитальной летальности, несмотря на определённые успехи в оказании помощи пациентам.

В настоящее время существуют ряд рекомендаций по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) [1-3]. Вместе с тем, вопросы лечения ИМпST на ЭКГ остаются весьма сложными для практического здравоохранения. Это связано в определённой степени с региональными особенностями, часто зависящими от возможностей своевременного и адекватного лечения ИМ, включая круглосуточный режим оказания помощи с использованием экстренной коронарной ангиографии (КАГ) и стентирования.

В Республике Татарстан (РТ) с 2007 г функционирует круглосуточная система оказания помощи пациентам с ИМ, объединяющая сегодня 7 центров (в г. Казани — 4 центра, в районах — 3 центра) экстренной КАГ и стентирования.

Нами разработаны и внедрены различные алгоритмы (а.) оказания медицинской помощи пациентам с ИМпST в зависимости от местных условий, местонахождения пациента и ряда других обстоятельств.

В городах, где доставка пациента после его обращения за медицинской помощью (как правило, это вызов

бригады “скорой помощи”) составляет менее 1 ч, пациент доставляется в один из центров чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (а.№1). При его согласии и отсутствии противопоказаний проводится КАГ, на основании которой принимается решение о дальнейшем лечении — стентирование коронарной артерии (а.1а) или операция коронарного шунтирования (а.1б) или консервативное ведение (а.№3).

В населённых пунктах без возможности быстрого проведения ЧКВ, больным с ИМпST проводится фибринолитическая терапия при отсутствии противопоказаний (а.№2). При наличии противопоказаний к фибринолитической терапии, отсутствии фибринолитика, отказе пациента от фибринолитической терапии и отказе пациента ехать в центр ЧКВ — проводится консервативное лечение (а.№3). А.№3 применяется в тех случаях, когда пациент отказывается (крайне редко) от проведения ангиографии, а также при позднем обращении пациента за медицинской помощью (более 12 часов), введение фибринолитика уже не имеет смысла.

А. оказания помощи больным с ИМпST представлен на рисунке 1.

Важнейшей составляющей лечения ИМ является лекарственная терапия, которая также различается в зависимости от применяемого а. ведения пациента.

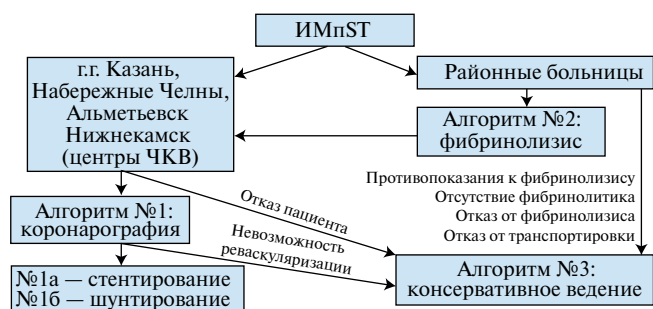


Рис. 1. Оказание кардиологической помощи пациентам с ИМнСТ в Республике Татарстан.

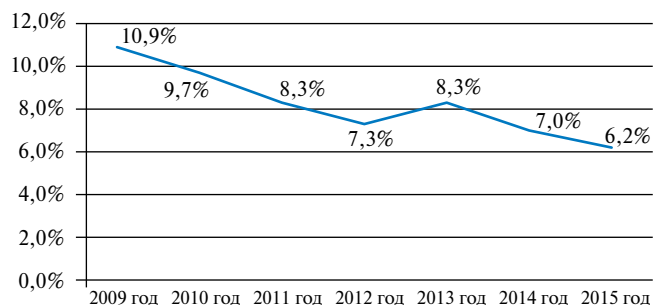


Рис. 3. Госпитальная летальность при ИМ в центрах ЧКВ в РТ в 2009-2015гг.

Лекарственные средства, применяемые при а.№1: на догоспитальном этапе пациенту даётся 600 мг клопидогреля (лицам старше 75 лет — 75 мг), 100 мг ацетилсалициловой кислоты, вводится гепарин, проводится обезболивание наркотическим анальгетиком.

Лекарственные средства, применяемые при а.№2: обезболивание наркотическим анальгетиком, 300 мг клопидогреля (лицам старше 75 лет — 75 мг), 100 мг ацетилсалициловой кислоты, проводится фибринолизис альтеплазой или тенектеплазой при отсутствии противопоказаний, вводится гепарин или эноксапарин. В последующем больной переводится (при его согласии) в медицинский центр для проведения ЧКВ, т.е. осуществляется так называемый фармакоинвазивный подход. Эффективность и целесообразность данного подхода подтверждает госпитальная летальность больных, переведенных из районов в центры с возможностью круглосуточного проведения экстренной КАГ — она составила 4%.

Лекарственные средства, применяемые при а.№3: 300 мг клопидогреля (лицам старше 75 лет — 75 мг), 100 мг ацетилсалициловой кислоты, вводится гепарин, проводится обезболивание наркотическим анальгетиком. Далее лекарственные средства применяются по необходимости.

Литература

1. 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012; 33: 2569-19.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61: e78-140.

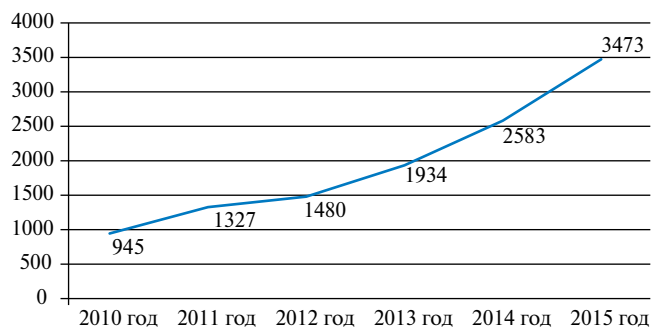


Рис. 2. Динамика стентирований при ИМ в Республике Татарстан в абсолютных числах (число стентированных больных) в 2010-2015гг.

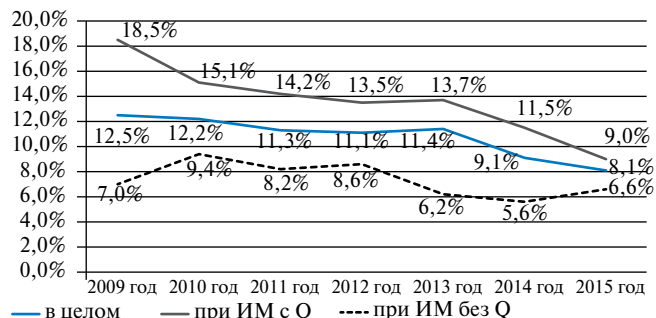


Рис. 4. Госпитальная летальность (%) при ИМ в РТ в 2009-2015гг.

Динамика стентирований при ИМ в РТ в абсолютных числах (число стентированных больных) в 2010-2015гг (рис. 2).

Госпитальная летальность при ИМ в центрах ЧКВ в РТ в 2009-2015гг представлена (рис. 3).

Сравнение двух последних графиков показывает отчетливую противоположную направленность — чем больше стентированных больных, тем ниже показатели госпитальной летальности.

Внедрение приведенных выше а. оказания помощи больным с ИМнСТ в РТ привело к положительной динамике показателей госпитальной летальности не только в центрах круглосуточного оказания помощи, но и в целом по всей республике. Так, в 2015г в сравнении с 2009г госпитальная летальность при ИМ в целом снизилась на 50%, а при ИМнСТ снизилась в 2 раза (рис. 4).

Заключение

Эффективность любого вида оказания медицинской помощи оценивается в конечном итоге по показателям госпитальной летальности. Применение региональных алгоритмов оказания помощи больным ИМ с учётом местных особенностей и возможностей позволяет существенно снизить показатели госпитальной летальности при ИМ, особенно при такой его форме, как подъём сегмента ST.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Хасанов Н.Р.¹, Белкорей О.С.², Дьякова Э.Н.²

Цель. Изучить факторы прогноза развития ранней постинфарктной стенокардии (РПС) при инфаркте миокарда (ИМ) и сниженной функции почек, а также отдаленную выживаемость в этой группе пациентов.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 179 пациентов, госпитализированных в стационары северо-восточного округа города Москвы с верифицированным диагнозом ИМ. Сниженная функция почек регистрировалась при СКФ <59 мл/мин/1,73 м². Конечной точкой была смерть и осложнения в течение госпитализации и всего времени наблюдения. Медиана времени наблюдения составила 18 месяцев.

Результаты. Было зарегистрировано 29 случаев (17,4%) развития РПС у пациентов с ИМ и известной СКФ (n=167). Пациенты с РПС были более пожилого возраста (72±11 года и 62±12 года, соответственно, p=0,0001) и среди них было достоверно меньше мужчин (p=0,001). Фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) среди пациентов с РПС встречались достоверно чаще. В группе со сниженной функцией почек РПС наблюдалась у 45,5 (n=25), в группе с сохранной СКФ — у 3,5% (n=4, p=0,0001), при этом риск развития РПС у пациентов при снижении СКФ менее 59 мл/мин/1,73 м² увеличивался в 14 раз (ОР=13,9; 95% ДИ=4,23-45,65, p=0,001). Отдаленная летальность в группе РПС составила 30,8% (p=0,001).

Заключение. ЧКВ улучшало выживаемость больных с РПС и сниженной функцией почек.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, ранняя постинфарктная стенокардия.

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГБУЗ Городская поликлиника № 218 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Хасанов Н.Р. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Белкорей О.С.* — врач-кардиолог, главный специалист — кардиолог ДЗМ СВАО, Дьякова Э.Н. — главный врач.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardiosvao@gmail.com

ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РПС — ранняя постинфарктная стенокардия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.02.2016

Рецензия получена 19.02.2016

Принята к публикации 26.02.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 66–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-66-69>

PROGNOSTIC FACTORS AND LONGTERM SURVIVAL OF MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS, COMPLICATED BY EARLY RECURENT ANGINA AND RENAL FUNCTION DECREASE

Khasanov N. R.¹, Belkorey O. S.², Dyakova E. N.²

Aim. To study prognosis factors for early postinfarction angina (EPA) in myocardial infarction (MI) and decreased functioning of kidneys, and long-term survival in this group of patients.

Material and methods. Into the retrospective study, 179 patients included, of hospitalized to Moscow clinics, with verified diagnosis MI. Decreased kidney function was defined as GFR <59 mL/min/1,73 m². The endpoint was death and complications during hospitalization and all follow up. Time mediana was 18 months.

Results. Totally, 29 cases registered (17,4%) of EPA in MI and known GFR (n=167). Patients with EPA were significantly older (72±11 y. and 62±12 y., respectively, p=0,0001) and among those males predominated (p=0,001). Atrial fibrillation (AF) and diabetes (DM) among EPA patients were significantly more prevalent. In decreased renal function group, EPA was found in 45,5 (n=25), in normal GFR — in 3,5% (n=4, p=0,0001), and the risk of EPA in decreased GFR below 59 mL/

min/1,73 m² increased 14 times (RR=13,9; 95% CI=4,23-45,65; p=0,001). Long term mortality in EPA group was 30,8% (p=0,001).

Conclusion. PCI improved survival rate in EPA and decreased renal function patients.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 66–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-66-69>

Key words: acute myocardial infarction, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, early postinfarction angina.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²City Polyclinics №218 of Healthcare Department, Moscow, Russia.

По мнению большинства авторов, ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) является одним из осложнений инфаркта миокарда (ИМ), которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [1]. При возникновении РПС летальность возрастает в 3-4 раза в течение 14 месяцев, достигая 50% [2]. При этом наибольший риск кардиальных катастроф наблюдается в первые 3 месяца, а летальность в первый год после ИМ составляет 17-50% [3]. В ходе длительного наблюдения за пациентами с РПС, было

выявлено до 40% летальных исходов, в связи с чем многочисленные исследования и существующие рекомендации рассматривают РПС в качестве одного из клинических показаний для проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4, 5]. Так, ранняя ЧКВ у пациентов с РПС более благоприятна по сравнению с медикаментозной терапией, при этом риск осложнений и поздних рестенозов оказывается сопоставим с риском при стабильной стенокардии [6]. Пациенты с РПС, лечившиеся консервативно,

Таблица 1

Демографические и анамнестические показатели у пациентов с ИМ

Показатель	Группа пациентов без РПС (n=138)	Группа пациентов с РПС (n=29)	p
Пол муж.	42 (30,4%)	19 (65,5%)	p=0,001
жен.	96 (69,6%)	10 (34,5%)	
Возраст	62±12	72±11	p=0,0001
АГ в анамнезе	111 (80,4%)	27 (93,1%)	p=0,115
Курение	34 (24,6%)	1 (3,4%)	p=0,01
Сахарный диабет	37 (26,8%)	14 (48,3%)	p=0,028
Инсульт/ТИА	8 (5,8%)	5 (17,2%)	p=0,052
Фибрилляция предсердий	7 (5,1%)	8 (27,6%)	p=0,001

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов с ИМ

Показатель	Группа пациентов без РПС (n=138)	Группа пациентов с РПС (n=29)	p
Гемоглобин	140,2±17,8	125,1±21	p=0,001
Эритроциты	4,9±1,2	4,3±0,6	p=0,038
Гематокрит	39,0±10,2	35,9±6,1	p=0,04
Креатинин при поступлении	93,7±21	123±34,5	p=0,0001
Креатинин максимально	108,3±44,3	136,8±56,7	p=0,001
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	71,1±15,5	45,1±14	p=0,0001
Общий белок	69±8	66,5±9,5	p=0,037

имели неблагоприятный прогноз в течение первого года наблюдения, при этом риск развития повторного инфаркта, по разным данным, составил от 13 до 86% [7]. В работе Васильева К. Н. и др. показано, что выживаемость при хирургической реваскуляризации больных с Q-образующим ИМ, осложненным развитием РПС, достоверно хуже, чем с ИМ без Q, при этом основная причина смертей — острая сердечно-сосудистая недостаточность и её осложнения [8].

В настоящее время ИМ, осложненный РПС и сниженной функцией почек, остается важной клинической проблемой. Целью нашего исследования явилось изучение факторов прогноза развития РПС при ИМ и сниженной функцией почек, а также отдаленной выживаемости в этой группе пациентов.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 179 пациентов с верифицированным диагнозом острый ИМ (ОИМ), госпитализированных в стационары северо-восточного округа г. Москвы в период 2013-2015гг. Среди госпитализированных больных СКФ при поступлении была рассчитана у 167 пациентов (93,3%). У 112 пациентов СКФ была более 60 мл/мин/1,73 м² и у 55 пациентов наблюдалось снижение СКФ менее 59 мл/мин/1,73 м². Оценку функционального состояния почек проводили согласно рекомендациям ВНОК (2013г) и KDIGO (2013г).

СКФ рассчитывалась по методу СКД-EPI. Функция почек считалась сниженной при уровне СКФ <59 мл/мин/1,73 м².

Анализировались данные пациентов в период госпитализации по поводу ОИМ и через 6 месяцев после выписки из стационара; РПС развилась у 29 пациентов (17,4%). Регистрировались все случаи сердечно-сосудистой смерти пациентов. Вошедшие в исследование пациенты наблюдались от 4 до 41 месяцев. Медиана времени наблюдения составила 18 месяцев.

Различия между группами по количественным признакам анализировались с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные — с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Бонферрони, точного критерия Фишера или по методу Монте-Карло. Для проведения анализа выживаемости использованы оценки Каплана Мейера и графики функции выживаемости, критерий достоверности оценивался по лонг-ранк. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при значении p<0,05.

Результаты

Пациенты с ИМ, осложненным РПС, были достоверно более пожилого возраста, чаще имели в анамнезе сахарный диабет (СД) и фибрилляцию предсердий (ФП). В этой группе наблюдалась отчетливая тенденция к большей частоте острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторных ишемических атак (ТИА) (табл. 1).

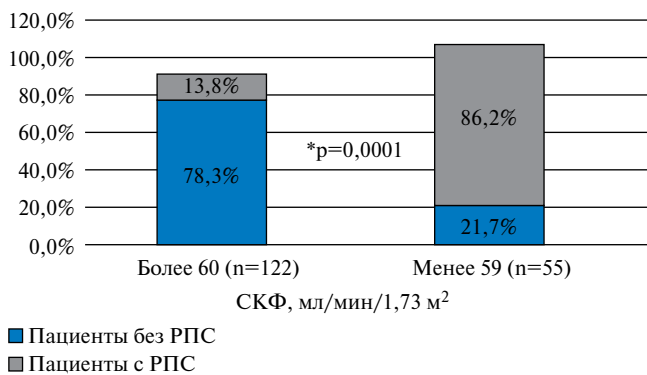


Рис. 1. Частота встречаемости РПС у пациентов с ОИМ и различной функцией почек.

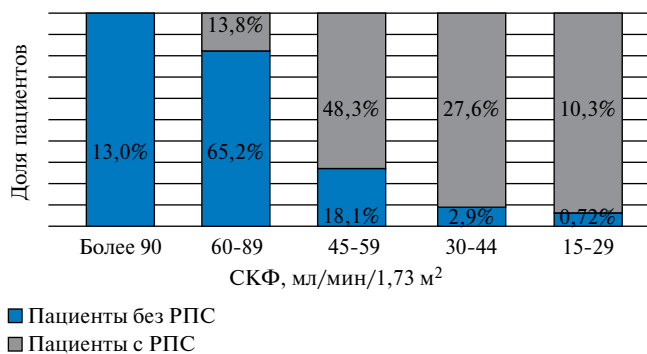


Рис. 2. Распределение пациентов с РПС и без таковой в различных диапазонах СКФ.

По нашим данным, пациенты более пожилого возраста имели большие шансы развития РПС (ОР=1,0895% ДИ=1,039-1,126, $p=0,0001$). В 2,8 раза чаще течение ИМ осложнялось РПС у женщин (ОР=2,8195% ДИ=1,151-6,88, $p=0,023$). У пациентов с ФП риск развития РПС был почти в 5 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом (ОР=4,8995% ДИ=1,43-16,8, $p=0,011$).

При анализе лабораторных показателей в группе РПС достоверно чаще диагностировались меньшие значения гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. При поступлении пациенты с развитием РПС имели

достоверно более высокие показатели уровня креатинина и более низкую СКФ. Максимальные величины креатинина, достигавшиеся за период госпитализации, также оказались выше у пациентов с РПС (табл. 2).

У пациентов с ОИМ и сниженной функцией почек РПС наблюдалась достоверно чаще по сравнению с группой пациентов с сохранной функцией почек (рис. 1).

Максимальное количество случаев РПС приходилось на группу пациентов с ОИМ с СКФ менее 45-59 мл/мин/1,73 м² (рис. 2).

В свою очередь, пациенты с более высоким показателем креатинина и мочевины при поступлении имели более высокие шансы развития РПС. При снижении СКФ менее 59 мл/мин/1,73 м² риск РПС возрастал почти в 14 раз (табл. 3).

Летальность за анализируемый период в группе пациентов с ОИМ, осложненным РПС, составила 30,8%, тогда как в группе без РПС — 4,7% ($p=0,001$).

Коронароангиография в группе пациентов с ОИМ, осложненным РПС, была выполнена в 62,1%, в то время как в группе, не имеющих РПС, — в 82,6% ($p=0,022$), так же, как и проведение ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии (51,7% и 76,1%, соответственно, $p=0,012$) (табл. 4).

Пациенты с РПС и сниженной функцией почек, подвергшиеся ЧКВ, имели лучшую выживаемость по сравнению с пациентами, находившимися на консервативном лечении (критерий Лог-Ранк =0,017), рисунок 3.

Обсуждение

По данным Tessone A, et al., сниженная функция почек у больных с ОКС ассоциируется с возрастанием в 3,3 раза риска осложнений в виде острой сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, ФП и фибрилляции желудочков. При тяжелой почечной недостаточности риск этих осложнений в течение 30 дней возрастает в 4,8 раза [9]. Худший прогноз отмечается у пациентов пожилого возраста с СД и сердечной недостаточностью [10]. Сходные результаты выявлены и в нашем исследовании: пациенты с ИМ, осложнен-

Таблица 3

Вклад изменений лабораторных показателей функции почек в развитие РПС

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Повышение креатинина плазмы крови при поступлении, мкмоль/л	1,06	1,029-1,085	$p=0,0001$
Повышение мочевины плазмы крови при поступлении, мкмоль/л	1,892	1,422-2,517	$p=0,0001$
СКФ менее 59 мл/мин/1,73 м ²	13,9	4,238-45,65	$p=0,0001$

Таблица 4

Частота инвазивных вмешательств у пациентов с ОИМ

Показатель	Группа пациентов без РПС (n=138)	Группа пациентов с РПС (n=29)	p
Коронароангиография	82,6%	62,1%	$p=0,022$
Стентирование инфаркт-связанной артерии	76,1%	51,7%	$p=0,012$

ным ранней постинфарктной стенокардией и сниженной функцией почек были достоверно более пожилого возраста, чаще имели в анамнезе СД, ФП и выраженную тенденцию к большей частоте развития мозгового инсульта или ТИА. Ретроспективный анализ результатов, полученных в 85 клинических исследованиях, включавших более 550 000 больных с ХБП, показал, что “критической точкой” является величина СКФ, соответствующая примерно $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, ниже которой начинается существенный рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, выраженный в большей степени у больных с терминальной почечной недостаточностью [11]. В нашем исследовании показано, что наибольшее число случаев РПС у пациентов с ИМ приходилось на группу пациентов с СКФ менее $59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p=0,001$), достигая максимального соотношения с пациентами без РПС при снижении СКФ менее $29 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Важным вопросом является также эффективность и безопасность процедур реваскуляризации при ИМ у больных с нарушенной функцией почек. По данным регистра GRACE, частота назначения реперфузионной терапии уменьшалась по мере снижения почечной функции. Тем не менее, среди пациентов с умеренным нарушением функции почек первичное ЧКВ ассоциировалось со снижением риска смерти в течение 6 месяцев на 59%, хотя при этом и возрастал риск кровотечений [12]. Полученные ранее Charytan D, et al. данные показали, что даже при умеренном ухудшении фильтрационной функции почек инвазивную реваскуляризацию назначают достоверно реже [13]. Тем не менее, реваскуляризация миокарда уменьшает смертность, в т.ч. и у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [14]. В нашем исследовании КАГ в группе пациентов с ИМ, осложненным в дальнейшем РПС, была выполнена всего в 62,1%, в то время как в группе без РПС — в 82,6% ($p=0,022$) так же, как и проведение ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии (51,7% и 76,1%, соответственно, $p=0,012$). Летальность среди больных с ИМ, осложненным РПС, составила

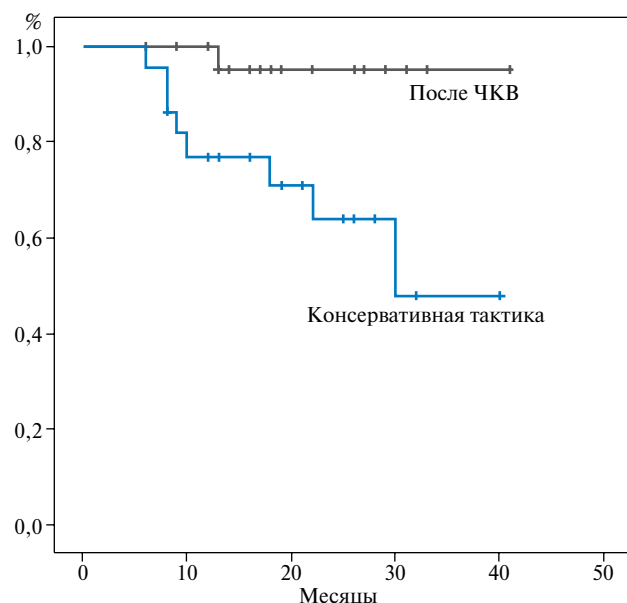


Рис. 3. График функции выживания (Каплана-Майера) за анализируемый период у пациентов с РПС со сниженной функцией почек в зависимости от стратегии лечения.

30,8%, тогда как в группе пациентов без РПС — 4,7% ($p=0,001$). Вместе с тем, анализ выживаемости при одновременном наличии таких факторов, ухудшающих течение заболевания и прогноз, как снижение функции почек и развитие РПС, продемонстрировал меньшую летальность среди тех пациентов, которым было проведено ЧКВ.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о существенной роли возраста, пола и наличия ФП до развития ИМ в возникновении РПС. Однако наибольшее значение имеет нарушение функции почек. Так, при снижении СКФ менее $59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ риск РПС возрастал почти в 14 раз. Наилучший прогноз при развитии РПС у пациентов с ИМ и сниженной СКФ наблюдался в том случае, если было выполнено ЧКВ.

Литература

- Valenzuela LF, Vázquez R, Fournier JA. Prediction of infarction-related artery occlusion and multivessel disease in postinfarction angina. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 14; 115(3): 381-5.
- Bosh X, Theroux P, Waters DD, et al. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation.* 1987; Vol. 75 №5. P. 988-95.
- Lo Y-S, Lesch M, Kaplan K. Postinfarction angina. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1987; 30: 111-139, Gibson R. S. Non-Q-Wave Infarction: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Curr. Probl. Cardiol.* 1988; 13: 9-72.
- Vedat K, Hasan A. Angioplasty as early revascularization in acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8 Suppl 2: 77-83.
- The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2014; 35: 2541-619.
- Feyter PJ, Serruys PW, Unger F. Bypass Surgery Versus Stenting for the Treatment of Multivessel Disease in Patients With Unstable Angina Compared With Stable Angina. *Circulation.* 2002; 105: 2367-72.
- Brundage BH, Ulliyot OJ, Winokur L, et al. The role of aortic balloon pumping in post infarction angina: a different perspective. *Circulation* 1980; 62: 116-9.
- Bajandin NL, Vasil'ev KN, Gendlin GE. Factors determining the prognosis of coronary artery bypass grafting in patients with early postinfarction angina. *Russ J Cardiol.* 2010; 8 (84): 29-34. Russian (Баяндин Н.Л., Васильев К.Н., Гендлин Г.Е. Факторы, определяющие прогноз аортокоронарного шунтирования у больных ранней постинфарктной стенокардией. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 8 (84): 29-34).
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1048-56.
- Tessone A, Gottlieb S, Barbash IM, et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology.* 2007; 108(3): 193-9.
- Han JH, Chandra A, Mulgund J, et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. J. Med.* 2006; 119(3): 248-54.
- Medi C, Montalescot G, Budaj A, et al. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (global registry of acute coronary events). *J.A.C.C. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2: 26-33.
- Charytan D, Mauri L, Agarwal A, et al. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am. Heart J.* 2006; 152: 558-64.
- Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol. Dial. Transpl.* 2002; 17: 7-10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Кочергина А. М.^{1,2}, Тарасов Р. С.¹, Ганюков В. И.¹, Кашталап В. В.^{1,2}, Кочергин Н. А.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучение результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ИМнST) при многососудистом поражении (МП) коронарного русла.

Материал и методы. В исследование включено 327 пациентов. Критерии включения: ИМнST давностью <12 часов и первичное ЧКВ; Гемодинамически значимое поражение (≥70%) двух и более коронарных артерий; Техническая возможность для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Критерии исключения: Острая сердечная недостаточность Killip III-IV (отек легких и кардиогенный шок); Поражение ствола левой коронарной артерии ≥50%. Пациенты были распределены в две группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли пожилые пациенты (возраст ≥65 лет, n=103), во вторую — больные возрастными группами ≤64 лет, n=224.

Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда (ИМ) (фатальный и нефатальный), повторная незапланированная реваскуляризация целевого сосуда, также оценивалась частота комбинированной конечной точки. Оценка отдаленных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных при осмотре пациента в клинике или путем телефонного опроса.

Результаты. Группа пожилых пациентов характеризовалась ожидаемо более тяжелым коморбидным фоном, часто сочетая как факторы кардиоваскулярного риска, так и ассоциированные заболевания, имела более высокий балл SYNTAX, значимо большие показатели тридцатидневной и годовой летальности. По частоте встречаемости трехсосудистого поражения, а также использованию стентов с лекарственным покрытием и выбору стратегии многососудистого стентирования (МС) в рамках первичного ЧКВ группы были сопоставимы.

Заключение. Пожилые пациенты характеризуются большими показателями летальности при остром инфаркте миокарда в госпитальном периоде, что подталкивает к проведению дополнительных исследований, направленных на разработку оптимальных стратегий реваскуляризации у пожилых пациентов, имеющих МП коронарного русла.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичное ЧКВ, многососудистое поражение, исходы реваскуляризации у пожилых.

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия.

Кочергина А. М.* — н.с. лаборатории патологии кровообращения, очный аспирант, Тарасов Р. С. — к.м.н, в.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Ганюков В. И. — д.м.н, зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Кашталап В. В. — к.м.н, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза; доцент кафедры кардиологии, Кочергин Н. А. — м.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н, профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и ССХ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): noony88@mail.ru

ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, ТС — тромбоз стента, МП — многососудистое поражение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МС — многососудистое стентирование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Рукопись получена 25.12.2014

Рецензия получена 25.01.2015

Принята к публикации 02.03.2015

RESULTS OF ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION IN ELDERLY PATIENTS WITH ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN MULTIVESSEL DISEASE

Kochergina A. M.^{1,2}, Tarasov R. S.¹, Ganyukov V. I.¹, Kashtalap V. V.^{1,2}, Kochergin N. A.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To study the results of endovascular revascularization in older patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) in multivessel disease (MV).

Material and methods. Totally, 327 patients included. Inclusion criteria were: STEMI with duration <12 hours and primary PCI; hemodynamically significant (≥70%) lesion of 2 and more coronary arteries; technically possible percutaneous intervention (PCI). Criteria of exclusion: acute heart failure Killip III-IV (pulmonary edema and cardiogenic shock); left main stem lesion ≥50%. Patients were selected to 2 groups according to their age. To the 1st group we included elderly persons (age ≥65 y., n=103), to the second — patients younger than 64 y.o., n=224.

Endpoints of the study were death, myocardial infarction (MI) (fatal and non-fatal), recurrent non-scheduled target vessel revascularization, and the prevalence of combination endpoint. Evaluation of long-term results was done with clinical data collection during office visit or phone survey.

Results. The group of elderly patients was characterized by expectedly more severe comorbidities, usually having cardiovascular risks as associated diseases,

had higher SYNTAX score, significantly higher 30-day and year mortality rates. Prevalence of three-vessel disease, as the usage of drug-coated stents and multivessel strategy (MS) under the primary PCI tactics, were comparable.

Conclusion. Sedentary patients were characterized by higher levels of mortality in acute myocardial infarction in hospital period, which makes significant to do more investigations for the development of optimal revascularization strategies in elderly patients having MV.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>

Key words: myocardial infarction, primary PCI, multivessel disease, revascularization outcomes in elderly.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

Несмотря на последние успехи в лечении острого коронарного синдрома (ОКС), усовершенствование фармакологической, технической и организационной составляющей оказания помощи, процент летальности от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) за последние годы остается относительно стабильным, во многом вследствие “постарения” среднестатистического пациента [1].

Являясь закономерно более тяжелой группой, эти пациенты демонстрируют значимо большие показатели как госпитальной летальности, так и отдаленной смертности [2], а способы ее снижения представляют большой научно-практический интерес.

В настоящее время в ряде исследований убедительно доказано, что пациенты с ИМпST пожилого и старческого возраста, получившие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в последующем демонстрируют значимо большее снижение реинфарктов и кардиоваскулярной смертности в отдаленном периоде наблюдения [3], по сравнению с пациентами того же возраста, но без проведения ЧКВ [4]. Эти данные доказывают, что ЧКВ может быть рассмотрено как эффективный инструмент снижения летальности от ИМпST, особенно в группе пожилых больных.

Несмотря на то, что современные рекомендации ведения ИМпST предусматривают выполнение первичного ЧКВ для всех категорий пациентов вне зависимости от возраста [5], исключение ЧКВ обычно мотивируют низкой приверженностью к лечению и ограниченным реабилитационным потенциалом пожилых пациентов, а также высоким риском инвазивного вмешательства [6].

Тем не менее, стоит отметить, что в основу для актуальных рекомендаций по оказанию помощи при ИМпST положены данные крупных клинических исследований, в которые, как правило, систематически не включались лица старших возрастных групп [7]. Данный факт оправдывает мнение, что эти результаты не могут быть безоговорочно экстраполированы на категорию больных пожилого возраста и делает актуальным анализ результатов ЧКВ у пожилых больных в условиях реальной клинической практики.

Целью настоящего исследования явилось изучение результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых больных ИМпST при многососудистом поражении (МП) коронарного русла.

Материал и методы

Настоящий анализ проведен по материалам регистрового исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования

был одобрен этическим комитетом института. Критериями включения стали следующие: ИМпST давностью <12 часов и первичное ЧКВ; гемодинамически значимое поражение ($\geq 70\%$) двух и более коронарных артерий; техническая возможность для выполнения ЧКВ. Критерии исключения: острая сердечная недостаточность Killip III-IV (отек легких и кардиогенный шок); поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$. Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогреля 300–600 мг, с последующим приемом данных препаратов в дозе 100 мг/сут. (длительно) и 75 мг/сут. (не менее 12 месяцев), соответственно.

Пациенты, получившие реваскуляризацию посредством первичного ЧКВ в период с 2009 по 2013 гг. были распределены в две группы, в зависимости от возраста. В первую группу вошли пожилые пациенты (возраст ≥ 65 лет, $n=103$), во вторую — больные возрастных групп ≤ 64 лет, $n=224$.

Под успехом ЧКВ понимался финальный кровоток по коронарной артерии не ниже TIMI 3 в отсутствие осложнений. Конечными точками исследования на протяжении 30 дней и в отдаленном периоде (12 мес.) были смерть, ИМ (фатальный и нефатальный), повторная незапланированная реваскуляризация целевого сосуда, также оценивалась частота комбинированной конечной точки. Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). Оценка отдаленных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных при осмотре пациента в клинике или путем телефонного опроса.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (Data Analysis Software System) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинико-демографических характеристик исследуемых групп обращают на себя внимание следующие особенности пациентов пожилого возраста в сравнении с не пожилыми больными: более высокая доля пациентов женского пола, достигающая 60,2% ($p=0,0001$); сниженная глобальная сократительная способность левого желудочка (ЛЖ) ($p=0,02$); крайне высокая распространенность артериальной гипертензии ($p=0,003$) (табл. 1). Кроме того, в группе пожилых пациентов отмечена более частая встречаемость таких факторов риска и ассоциированных заболеваний, как сахарный диабет, мульт-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных

Показатели	Возраст ≥65 лет (n=103)		Возраст ≤64 лет (n=224)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	71,9±4,3		54,1±6,6		0,0001
Мужской пол	41	39,8	175	78,1	0,0001
ФВ ЛЖ, %		49,4±7,7		51,3±8,1	0,02
Артериальная гипертензия	101	98	195	87	0,003
Сахарный диабет	25	24,3	42	18,7	0,3
Мультифокальный атеросклероз	37	35,9	52	23,2	0,02
Постинфарктный кардиосклероз	13	12,6	37	16,5	0,4
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	4	3,9	7	3,1	0,98
Острая сердечная недостаточность Killip II	17	16,5	22	9,8	0,1

Таблица 2

Ангиографическая характеристика и особенности ЧКВ в исследуемых группах больных

Показатели	Возраст ≥65 лет (n=103)		Возраст ≤64 лет (n=224)		p
	абс.	%	абс.	%	
Успех ЧКВ	94	91,3	216	96,4	0,09
Одномоментное многососудистое стентирование	26	25,2	65	29	0,5
Поэтапная реваскуляризация	77	74,8	159	71	0,5
Стенты с лекарственным покрытием	28	27,2	72	32,1	0,4
Трехсосудистое поражение	61	59,2	126	56,3	0,7
SYNTAX, баллы	22,6±8,7		20±8,1		0,006
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	280,9±132,5		291,4±124,3		0,3

тифокальный атеросклероз и острая сердечная недостаточность II класса (Killip), однако различия по этим показателям не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Анализ анатомо-ангиографических показателей и особенностей ЧКВ показал, что в выборке пациентов пожилого возраста в сравнении с не пожилыми больными ИМпST при МП коронарного русла имеет место тенденция к менее высокой встречаемости успешного ЧКВ, не превышающая 91,3% ($p=0,09$), а также большая выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ($p=0,006$). Следует отметить, что как для пожилых, так и для не пожилых больных исследуемой выборки характерно преобладание трехсосудистого поражения коронарного русла, довольно высокий процент реализации стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ (25-29%) и применения стентов с лекарственным покрытием (27-32%) (табл. 2).

На протяжении 30 дней наблюдения отмечено значительное возрастание фатального исхода в группе пациентов пожилого возраста по сравнению с не пожилыми (9,7% против 1,8%, соответственно, $p=0,003$) (табл. 3). Все случаи смерти у пожилых больных имели кардиальный характер, их основными причинами стали прогрессирование острой сердечной недостаточности вследствие большого объема

повреждения миокарда и/или неуспешного ЧКВ. Два случая ИМ были обусловлены подострым ТС, что послужило показанием к выполнению повторной экстренной реваскуляризации миокарда. Оба этих эпизода носили нефатальный характер.

В группе не пожилых пациентов на протяжении 30 дней наблюдения имели место 6 случаев подострого ТС, в 5 из которых данное осложнение стало причиной повторного ИМ, во всех 6 случаях выполнялось экстренное ЧКВ, несмотря на это у 4 больных ТС привел к смертельному исходу вследствие критического объема повреждения миокарда и прогрессированию острой сердечной недостаточности (табл. 3).

В течение последующих 11 месяцев наблюдения в группе пожилых больных были отмечены еще 3 эпизода ТС, приведших к развитию повторного ИМ и ставшими показанием к экстренному ЧКВ. Дополнительно к 30-дневным результатам имел место лишь 1 фатальный исход вследствие ТС и повторного ИМ. В двух случаях причиной ИМ стала дестабилизация стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного ИМ, что послужило основанием для экстренного ЧКВ. Причиной 2 из 3 ТС в отдаленном периоде стала несанкционированная отмена пациентами препаратов двойной антитромбоцитарной терапии. Следует отметить, что 6 из 7 повторных ИМ в данной группе больных были нефатальными (табл. 4).

Таблица 3

Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных

Показатели	Возраст ≥65 лет (n=103)		Возраст ≤64 лет (n=224)		p
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	10	9,7	4	1,8	0,003
ИМ	2	1,9	5	2,2	0,8
Нефатальный ИМ	2	1,9	3	1,3	0,9
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда	2	1,9	6	2,7	0,98
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда	1	0,97	2	0,9	0,6
Комбинированная конечная точка*	12	11,65	7	3,1	0,005
ТС (по количеству пациентов)	2	1,9	6	2,7	0,98

Примечание: * — смерть от всех причин + нефатальный ИМ + повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Таблица 4

Годовые результаты реваскуляризации в группах больных

Показатели	Возраст ≥65 лет (n=103)		Возраст ≤64 лет (n=224)		p
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	11	10,7	5	2,2	0,003
ИМ	7	6,8	10	4,4	0,5
Нефатальный ИМ	6	5,8	8	3,6	0,5
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда	7	6,8	13	5,8	0,9
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда	2	1,9	5	2,2	0,8
Комбинированная конечная точка*	17	16,5	13	5,8	0,004
ТС (по количеству пациентов)	5	4,9	7	3,1	0,6

Примечание: * — смерть от всех причин + нефатальный ИМ + повторная реваскуляризация целевого сосуда.

В группе не пожилых пациентов в течение последующего наблюдения (30 дней — 12 месяцев) дополнительно произошел 1 случай ТС при низкой комплаентности больного к назначенной антитромбоцитарной терапии, приведший к развитию ИМ, ставшим фатальным, несмотря на экстренную реваскуляризацию миокарда. В трех случаях причиной развития нефатального ИМ стала дестабилизация стенозов в коронарных артериях, не связанных с зоной первичного ИМ. У всех этих пациентов проведено экстренное ЧКВ, позволившее стабилизировать состояние пациентов. Еще у одного пациента нефатальный ИМ развился вследствие критического рестеноза в стенте без лекарственного покрытия спустя 6 месяцев после первичного ЧКВ. В данном случае выполнено re-ЧКВ с применением стента с лекарственным покрытием (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время ввиду стойкой тенденции к увеличению продолжительности жизни населения развитых и развивающихся стран, в возрастной структуре пациентов с острым инфарктом миокарда увеличилась доля лиц пожилого и старческого возраста.

Бесспорным на сегодняшний день является преимущество эндоваскулярной методики реперфузии миокарда как над медикаментозной, так и над консервативным ведением пациента. Эта проблема наиболее акту-

альна для категории больных высокого риска — таких, как с наличием сахарного диабета, почечной дисфункции, мультифокального атеросклероза или у лиц старших возрастных групп, которые, зачастую, могут объединять в себе вышеперечисленные характеристики.

В исследуемой нами группе пожилых больных встречались общеизвестные клиничко-анамнестические закономерности. Так, отмечена высокая доля пациентов женского пола. Этот результат есть отражение тенденции большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами. Это, в свою очередь, приводит к нарушению гендерного равновесия с увеличением возраста [8]. Группа пожилых пациентов характеризовалась ожидаемо более тяжелым коморбидным фоном, часто сочетая как факторы кардиоваскулярного риска, так и ассоциированные заболевания [5]. Вышеописанное привело к тому, что при поступлении эти пациенты значимо чаще демонстрировали признаки миокардиальной дисфункции, которая, вероятно, явилась следствием длительно предсуществующей артериальной гипертензии и наличия постинфарктного кардиосклероза.

В настоящем исследовании не отмечено достоверной разницы в отношении встречаемости трехсосудистого поражения в группах пациентов разного возраста. Так, поражение трех коронарных артерий одинаково часто наблюдалось как у пожилых, так и у не пожилых

больных. Тем не менее, пожилые больные имели более высокий балл по шкале SYNTAX, а также более частый процент “неуспешных” ЧКВ, обусловленных, вероятно, наличием кальцификации коронарных артерий. Вне зависимости от возраста пациента, одинаково часто использовались стенты с лекарственным покрытием, а также реализовывалась стратегия многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ, что демонстрирует равную доступность современной помощи для пациентов разного возраста.

Более тяжелые клинико-анамнестические и ангиографические показатели в группе больных пожилого возраста, вероятно, обусловили сравнительно высокие показатели как тридцатидневной так и годовой летальности [9]. При этом пожилые пациенты имели существенно худший прогноз по выживаемости в сравнении с не пожилыми больными только в 30-дневный интервал времени после индексного события, тогда как на протяжении последующих 11 месяцев наблюдения количество фатальных исходов в исследуемых группах было минимальным (по одному случаю). Это является, с одной стороны, показателем эффективности и безопасности первичного ЧКВ в когорте пожилых пациентов, с другой — подталкивает к поиску оптимальных стратегий реваскуляризации для этой группы больных, способных уменьшить риск фатальных исходов в течение госпитального периода. Не исключено, что более частая реализация стратегии МС в рамках первичного ЧКВ у пожилых пациентов, обеспечивающая полную реваскуляризацию миокарда может явиться фактором, уменьшающим частоту кардиальной смерти [4].

В нашем исследовании подробно представлены и разобраны “ЧКВ-ассоциированные” причины — такие, как острый и подострый ТС, повторные ИМ, прогрессирование сердечной недостаточности ввиду неэффективной реваскуляризации. Следует отметить, что в отношении этих параметров по отдельности группы были сопоставимы, в то время как создание комбинированной конечной точки при статистическом анализе данных позволило выявить определенные различия. Так, встречаемость комбинированной

конечной точки у пожилых больных была достоверно чаще как в тридцатидневный период, так и после одного года наблюдения. Доминирующий вклад в это межгрупповое различие внес такой показатель, как смерть на протяжении периода госпитализации.

Тем не менее, не стоит забывать об изначально менее благоприятном коморбидном фоне пожилых больных [2], а также о независимом отрицательном прогностическом влиянии возраста на ранние и отдаленные результаты при ИМпСТ, что требует проведения дополнительных исследований, направленных на разработку оптимальных стратегий реваскуляризации у пожилых пациентов, имеющих МП коронарного русла.

Заключение

Проблема адекватной оценки факторов риска развития фатального исхода и выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов пожилого возраста при ИМпСТ и МП коронарного русла является весьма актуальной, но недостаточно освещенной в литературе. В проведенном исследовании получены результаты, свидетельствующие о том, что пожилой возраст является важнейшим фактором, ассоциированным с высоким риском фатального исхода на протяжении 30 дней наблюдения у больных ИМпСТ, имеющих МП и подвергающихся первичному ЧКВ. Это может быть связано с такими причинами, отличающими этих пациентов от не пожилых, как более выраженный коронарный атеросклероз и менее высокий процент успешного ЧКВ, сниженная глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка и более высокая распространенность ряда факторов риска и ассоциированных заболеваний. Значимым результатом настоящего исследования стал тот факт, что у пожилых пациентов по сравнению с не пожилыми риск фатального исхода катастрофически возрастает лишь на протяжении 30 дней после индексного события, тогда как в последующие 11 мес. наблюдения результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых и не пожилых пациентов не отличаются и характеризуются высокой эффективностью.

Литература

- Gruzdev AA. Myocardial infarction in the elderly. *Klin. Gerontologija* 2010; 11-12: 14-7. Russian (Груздев А.А. Инфаркт миокарда у пожилых. *Клиническая геронтология* 2010, 11-12: 14-7).
- Jan MF, Moiz-Hafiz A, Mori N, et al. Contemporary Door-to-Balloon Times With Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly versus Younger Patients Presenting With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol.* 2011 Aug; 24(4): 357-65. doi: 10.1111/j.
- Buğan B, et al. Primary percutaneous coronary intervention in the elderly: catheterization or conservative approach? *J Clin Anal Med* 2014; 5(2): 164-7.
- Jerliћ AD, Gracianskij NA. Independent registry of acute coronary syndrome REKORD. Patients characteristics and in hospital treatment. *Aterotromboz* 2009; 1: 105-19 Russian (Эрлић А.Д., Грацианский Н.А. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Атеротромбоз*. 2009; 1(2):105-19.
- Windecker S, Kolh Ph, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541-619.
- Altarev SS, Barbarash OL, Pomeschkina SA, et al. Predictors of Non-Fulfillment of Reperfusion Therapy in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija* 2012; 6: 4-9 Russian (Алтерев С.С., Барбараш О.Л., Помешкина С.А. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2012; 6: 4-9).
- Kochergina AM. Elderly patient with acute coronary syndrome. Issues and solutions. *Ateroskleroz* 2013; 3-4: 65-72. Russian (Кочергина А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения. *Атеросклероз* 2013; 3-4: 65-72).
- United nations. [Электронный ресурс] URL: <http://www.un.org> (дата обращения 10.12.2014).
- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149 (1): 67-73.

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БИОМАРКЕРОВ КОЛЛАГЕНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТРАНСМУРАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Говорин А. В., Рацина Е. В., Фетисова Н. В., Соколова Н. А.

Цель. Изучить в динамике содержание в крови карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP), карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) и сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) при трансмуральном инфаркте миокарда (ИМ), осложненном аневризмой.

Материал и методы. В исследование включено 46 больных острым трансмуральным передним ИМ, у которых показатели PICP, CITP и sGAG были изучены в динамике.

Результаты. В 1-3-и сутки у больных ИМ без аневризмы отмечалось повышение PICP до 61,4 нг/мл, на 10-12-е и 18-22-е сутки его содержание существенно не изменялось, но оставалось на высоких цифрах. У больных ИМ с аневризмой уровень PICP повышался лишь с 10-12-х суток и в меньшей степени — в сравнении с пациентами без аневризмы. Содержание в крови CITP у больных без аневризмы на протяжении всего исследования было сопоставимо с показателями контроля, а у больных с аневризмой — достоверно их превышало. Уровень sGAG у пациентов без аневризмы повышался, начиная с 10-12-х суток, а у больных ИМ с аневризмой — на протяжении всего исследования не отличался от показателей здоровых лиц.

Заключение. Повышение CITP и более низкое содержание PICP и sGAG у больных ИМ, осложненным аневризмой, свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 75–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>

Ключевые слова: трансмуральный передний ИМ, аневризма, внеклеточный матрикс, PICP, CITP, sGAG.

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Говорин А. В. — профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, Рацина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Фетисова Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии, Соколова Н. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
RatsinaK@mail.ru.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CITP — карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, GAG — гликозаминогликаны, PICP — карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, PIIINP — аминотерминальный пропептид проколлагена III типа, PINP — аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, sGAG — сульфатированные гликозаминогликаны.

Рукопись получена 15.09.2015

Рецензия получена 16.10.2015

Принята к публикации 23.10.2015

BLOOD LEVEL OF COLLAGEN BIOMARKERS AND SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS IN ACUTE TRANSMURAL MYOCARDIAL INFARCTION

Govorin A. V., Ratsina E. V., Fetisova N. V., Sokolova N. A.

Aim. To study dynamics of blood levels of carboxyterminal propeptide of I type procollagen (PICP), carboxyterminal telopeptide of type I collagen (CITP) and sulfated glycosaminoglycans (sGAG) in the dynamics, in patients with transmural transmural myocardial infarction (MI) complicated with aneurysm.

Material and methods. Totally, 46 patients included with acute transmural anterior MI, who underwent the assessment of PICP, CITP and sGAG in dynamics.

Results. On the 1st to 3rd days of MI without aneurysm there was increase of PICP up to 61.4 ng/mL, on 10-12th and 18-22nd days its level did not change significantly, remaining high. In aneurysm MI the level of PICP increased just from the 10-12th days and in lower grade — comparing to patients without aneurysm. Level of CITP in patients without aneurysm was comparable to controls during the entire study. Level of sGAG in non-aneurysm patients increased from 10-12th

days, and in MI with aneurysm — did not differ from healthy persons during the entire study.

Conclusion. Increase of CITP and lower PICP and sGAG in MI patients with aneurysm witnesses' probable predominance of degradation processes of connective tissue over its synthesis.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 75–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>

Key words: transmural anterior MI, aneurysm, extracellular matrix, PICP, CITP, sGAG.

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, Chita, Russia.

Соединительная ткань составляет в организме более 50% массы тела, образуя опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожа), является составной частью всех органов и тканей, формируя вместе с кровью внутреннюю среду, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма [1–3].

Выполняя многообразные и сложные функции в организме, сводящиеся в конечном счете к поддер-

жанию гомеостаза, соединительная ткань принимает активное участие также в развитии различных патологических процессов [1–3].

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к роли соединительной ткани при многих заболеваниях [2–6], в том числе при инфаркте миокарда (ИМ).

Проблема постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) остается актуальной пробле-

мой современной кардиологии. Репаративный фиброз, как основа постинфарктного ремоделирования, может протекать по адаптивному варианту (т.е. происходит сохранение прежних размеров полости ЛЖ и толщины его стенок) или по дезадаптивному (с расширением полости ЛЖ, формированием аневризмы и сердечной недостаточности, а также разрывом ЛЖ) [5]. В этой связи, является целесообразным изучение биохимических маркеров фиброза миокарда с целью прогнозирования развития возможных осложнений у больных ИМ.

В миокарде соединительная ткань представлена внеклеточным матриксом — коллагеновой сетью, связывающей кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы [4, 7]. Большая часть коллагеновых волокон внеклеточного матрикса миокарда представлена коллагеном I и III типов [7].

Все циркулирующие биомаркеры метаболизма коллагена можно разделить на 2 группы: биомаркеры, связанные с синтезом молекул коллагена и связанные с его деградацией [7]. К первым относится карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), а ко вторым — карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CITP).

К маркерам белково-синтетических процессов в миокарде также можно отнести сульфатированные гликозаминогликаны (sGAG) [4].

При ИМ у 10-35% пациентов отмечается развитие постинфарктной аневризмы. Важным является выделение больных с риском развития постинфарктной аневризмы уже в первые сутки госпитализации. Изучение в динамике биомаркеров синтеза и деградации коллагена, а также sGAG, вероятно, может быть полезно для понимания процессов репарации ИМ.

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение динамики биомаркеров синтеза и деградации коллагена, а также sGAG при остром переднем трансмуральном ИМ, осложненном аневризмой.

Материал и методы

Обследовано 46 больных (18 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 44 до 84 лет с острым трансмуральным передним ИМ, находившихся на лечении в палате интенсивной терапии Городской клинической больницы № 1 г. Читы. Из них у 20 пациентов (43%) ИМ осложнился развитием постинфарктной аневризмы. Всем больным диагноз ИМ выставлялся на основании клинических, лабораторных (креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), тропониновый тест) и инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) данных. Верификация постинфарктной аневризмы осуществлялась с помощью ЭхоКГ. Критериями исключения являлись: повторный ИМ, ИМ другой

локализации, сахарный диабет, сосудистые заболевания головного мозга (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому, геморрагическому или смешанному типу), соединительнотканная дисплазия, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии, почечная и печеночная недостаточность.

У этих пациентов проведено исследование содержания в крови карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP) как маркера синтеза коллагена, карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) как маркера деградации коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG). Контрольную группу составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, без ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, не имеющих патологий, являющихся критерием исключения из исследования.

Образцы крови забирались утром натощак из локтевой вены. Плазму получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Забор крови проводился в динамике трижды согласно фазовому течению репаративных процессов [8]: 1-й — в первые трое суток ИМ, 2-й — в период с 10-го по 12-й день, 3-й — на 18-22-й день ИМ. Исследование PICP, CITP и sGAG осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка материала проводилась методом непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа Microsoft Excel и Statistica 6.0. Статистически значимыми считались отклонения при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, статистически значимой разницы по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию или отсутствию артериальной гипертензии, проведенному тромболизису, содержанию КФК, КФК-МВ, ЛДГ между группами больных ИМ с аневризмой и без таковой выявлено не было.

При оценке степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip при поступлении выявлено, что в группе пациентов без аневризмы ОСН III и IV степени по Killip не регистрировалась (рис. 1).

При ИМ без аневризмы ОСН I степени встречалась в 42% случаев, ОСН II степени (застойные хрипы в нижних отделах легких) — в 58% случаев (рис. 1). У пациентов с постинфарктной аневризмой регистрировались все 4 степени ОСН: I степень — у 30% больных, II степень — у 55%, III степень (отек легких) — у 5%, IV степень (кардиогенный шок) — у 10% пациентов. Таким образом, при поступлении пациенты с ИМ, осложненным аневризмой, чаще

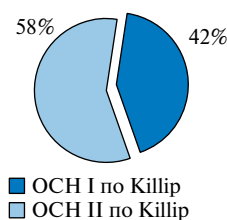
имели более тяжелую степень ОСН по Killip, нежели без аневризмы.

В группе больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки отмечалось повышение содержания в крови РИСР до 61,4 [54,1; 71,0] нг/мл, что превышало показатели здоровых лиц в 1,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). На 10-12-е и 18-22-е сутки содержание в крови РИСР существенно не изменялось, но оставалось на высоких цифрах (56,8 [54,0; 68,0] нг/мл и 58,8 [46,4; 69,7] нг/мл, соответственно), что в 1,4 и 1,5 раза, соответственно, больше показателей контрольной группы [9].

В 1-й группе больных в 1-3-и сутки обследования отмечалась тенденция к незначительному повышению содержания РИСР до 45,9 [34,9; 54,9] нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем его уровень во 2-й группе в аналогичные сроки. На 10-12-е сутки содержание РИСР в крови больных с постинфарктной аневризмой увеличивалось более существенно до 50,1 [43,4; 56,0] нг/мл (на 12% в сравнении с показателями в 1-3 сутки), а к 18-22-м суткам уровень последнего статистически значимо не изменялся, но оставался на высоких цифрах (49,1 [43,6; 52,1] нг/мл). Во все сроки наблюдения содержание РИСР в крови больных с постинфарктной аневризмой было меньше, чем в группе больных ИМ без аневризмы [9].

Как видно из данных, представленных в таблице 2, статистически значимой разницы в содержании СИТР в крови больных ИМ без аневризмы и группы контроля не выявлено. Во все дни обследования

Больные ИМ без аневризмы



Больные ИМ, осложненным аневризмой

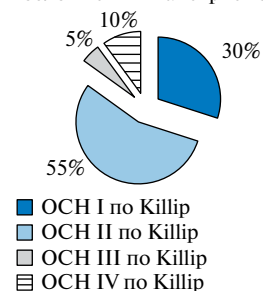


Рис. 1. Степень тяжести ОСН по Killip в группах больных при поступлении.

содержание СИТР при ИМ без аневризмы оставалось примерно одинаковым [9].

При этом у больных ИМ, осложненным аневризмой, в 1-3-и сутки обследования отмечалось повышение содержания СИТР до 0,504 [0,392; 0,619] нг/мл, что в 1,5 раза превысило показатели контрольной группы и в 1,4 раза — показатели СИТР больных 2-й группы в аналогичные сроки обследования. В дальнейшем уровень СИТР в крови больных 1-й группы имел тенденцию к постепенному уменьшению: на 10-12-е сутки — до 0,467 [0,409; 0,536] нг/мл, на 18-22-е сутки — до 0,448 [0,415; 0,650] нг/мл. Однако значимая разница при сравнении с контрольной группой сохранялась во все дни обследования [9].

Показатели СИТР больных 1-й группы в 10-12-й и 18-22-й дни обследования превышали таковые

Таблица 1

Характеристика больных острым трансмуральным передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)	2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	p
Пол: м/ж п/%	9/11 (45/55)	19/7 (73/27)	0,106
Сроки госпитализации: до 6 ч/6-12 ч/более 12 ч (п/%)	14/3/3 (70/15/15)	15/3/8 (58/12/30)	0,381
Тромболизис: проводился/нет, п/%	17/3 (85/15)	20/6 (77/23)	0,642
Предшествующая артериальная гипертензия	17/3 (85/15)	24/2 (92/8)	0,674
КФК, ЕД/л	325 [178,6; 757,2]	160,8 [106,4; 727,5]	0,063
КФК-МВ, ЕД/л	22,2 [7,3; 87,7]	13,7 [3,6; 38,8]	0,227
ЛДГ, ЕД/л	400,2 [252,7; 653,5]	363 [314,8; 999,8]	0,781

Таблица 2

Содержание в сыворотке крови РИСР и СИТР у больных трансмуральным передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль		1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)		2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	
	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл
1-3 сутки	39,5 [37,9; 44,1]	0,339 [0,325; 0,345]	45,9 [34,9; 54,9]*	0,504 [0,392; 0,619]*	61,4 [54,1; 71,0]*	0,365 [0,342; 0,492]
10-12 сутки			50,1 [43,4; 56,0]*	0,467 [0,409; 0,536]*	56,8 [54,0; 68,0]*	0,358 [0,335; 0,469]
18-22 сутки			49,1 [43,6; 52,1]*	0,448 [0,415; 0,650]*	58,8 [46,4; 69,7]*	0,361 [0,337; 0,445]
			p ₁₋₂ — 0,027 p ₂₋₃ — 0,097	p ₁₋₂ — 0,908 p ₂₋₃ — 0,225	p ₁₋₂ — 0,665 p ₂₋₃ — 0,88	p ₁₋₂ — 0,498 p ₂₋₃ — 0,88

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы, * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; p₁₋₂ — значение p при сравнении показателей в 1-3-и и 10-12-е сутки, p₂₋₃ — значение p при сравнении показателей на 10-12-е и 18-22-е сутки.

Таблица 3

Содержание в сыворотке крови sGAG (мкг/мл) у больных острым передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль (n=15)	1-я группа Больные ИМ, осложненным аневризмой (n=20)	2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)
1-3 сутки	14,1 [13,8; 14,8]	12,6 [10,5; 13,0]	15,1 [13,8; 17,7]
10-12 сутки		15,5 [15,1; 15,7]*	17,7 [17,0; 19,3] [#]
18-22 сутки		15,9 [14,9; 17,5]*	19,3 [18,3; 20,7] [#]
		p ₁₋₂ — 0,024 p ₂₋₃ — 0,47	p ₁₋₂ — 0,001 p ₂₋₃ — 0,031

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы, [#] — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; p₁₋₂ — значение p при сравнении показателей в 1-3-и и 10-12-е сутки, p₂₋₃ — значение p при сравнении показателей на 10-12-е и 18-22-е сутки.

у пациентов 2-й группы в 1,3 и 1,4 раза, соответственно, хотя достоверной разницы между группами во все периоды обследования не выявлено [9].

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в группе больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки обследования отмечалась тенденция к незначительному повышению sGAG до 15,1 [13,8; 17,7] мкг/мл. Однако к 10-12-м и 18-22-м суткам происходило существенное увеличение содержания sGAG до 17,7 [17,0; 19,3] и 19,3 [18,3; 20,7] мкг/мл (на 15% и 22%, соответственно, больше по сравнению с показателями sGAG в 1-3-и сутки), что превышало показатели здоровых лиц.

В 1-й группе больных в 1-3-и сутки обследования выявлена тенденция к снижению содержания sGAG до 12,6 [10,5; 13,0] мкг/мл. На 10-12-е и 18-22-е сутки уровень sGAG у больных с постинфарктной аневризмой также достоверно не отличался от показателей контрольной группы и составлял 15,5 [15,1; 15,7] и 15,9 [14,9; 17,5] мкг/мл, соответственно, что было существенно ниже показателей группы больных ИМ без аневризмы (на 12% и 18%, соответственно).

Обсуждение

При ИМ отмечены стадийные изменения основных показателей обмена соединительной ткани. Фазовый характер выявлен при изучении динамики гликозаминогликанов, а также фибронектина и коллагена. В работах Kim LB, et al. [8] отмечено, что содержание фибронектина в сыворотке крови отражает глубину и обширность повреждения миокарда: низкие значения отмечены при трансмуральном ИМ, самые высокие — при мелкоочаговом. При неосложненном ИМ увеличение экскреции GAG с мочой наблюдается уже через 8-10 часов от начала ангинозного приступа [4]. Установлено, что в первые 5-6 дней ИМ (некротическая стадия) на высоте повышения уровня экскреции общих GAG с мочой отмечается значительное увеличение выделения гиалуроновой кислоты [4]. Выраженность выделения с мочой гиалуроновой кислоты зависит от обширности очага некроза. В отличие от изменений гиалуроновой кис-

лоты, содержание хондроитин-сульфатов увеличивалось постепенно с максимальным уровнем экскреции к концу 2-й недели ИМ (сопоставлялось с морфологической картиной умерших больных); выделение с мочой гиалуроновой кислоты характеризовало деструктивные процессы в миокарде, а хондроитин-сульфатов — репаративные [4].

Максимально повышенное содержание гликозаминогликанов (GAG) в первые трое суток при остром ИМ свидетельствует о деструктивных процессах во внеклеточном матриксе миокарда [4, 8]. На 10-12-е сутки отмечается высокое содержание фибронектина, пептидно-связанного оксипролина, снижение уровня GAG. Этот период обозначается как фаза максимального синтеза белка внеклеточного матрикса. Снижение уровня GAG говорит о затухании деструктивных процессов в инфарктной зоне. На 21-23-и сутки у больных с острым ИМ наблюдается дальнейшее снижение уровня GAG, а также снижение фибронектина, в связи с чем этот период можно назвать фазой затухания синтетических процессов [8].

Различными исследователями показано, что высокие уровни СІТР после ИМ являются риском сердечно-сосудистых осложнений в последующем и риском неблагоприятных вариантов постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, Eschaliere R, et al. [10] при наблюдении пациентов после ИМ выявили, что пациенты с отношением PІІІNP/СІТР <1 через 1 месяц после ИМ имели высокий риск смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Также у таких пациентов регистрировались неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ после ИМ.

В исследовании EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [1] обнаружено, что исходно высокие уровни СІТР и натрий-уретического мозгового пептида ассоциируются с более высоким риском неблагоприятных событий (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, случаи госпитализации по поводу обострения ХСН). На фоне терапии эплереноном отмечались более низкие показатели PІІІNP и PІІІNP.

В исследовании Cerisano G, et al. [11] отмечено, что при ремоделировании ЛЖ фиксируются более высокие показатели СІТР и мозгового натрий-уретического пептида и более низкие РІСР/СІТР, чем у пациентов без ремоделирования ЛЖ.

Относительно значения биомаркеров синтеза коллагена, таких как карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (РІСР), аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (РІНР), аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (РІІНР) в литературе имеются противоречивые данные.

Показано, что РІСР >16,0 µg/L в период с 1-го по 90-й после ИМ является независимым предиктором сердечной смерти или сердечной недостаточности в последующем. У таких пациентов отмечается дилатация ЛЖ, не происходит улучшения фракции выброса при дальнейшем наблюдении в течение года. Также выявлено, что РІІНР >5,0 µg/L является независимым предиктором сердечной смерти или утяжеления сердечной недостаточности в будущем у пациентов после перенесенного ИМ.

Manhenke C, et al. [12] при исследовании пациентов с первичным ИМ с подъемом сегмента ST оценивали сывороточные маркеры синтеза и деградации коллагена до чрескожного коронарного вмешательства и после на 2 и 7 день, через 2 месяца и 1 год, с магнитно-резонансной томографией сердца в эти же сроки. Было отмечено значительное повышение деградации коллагена I типа, которое не сопровождалось повышением его синтеза ни через 2 месяца, ни через 1 год. В то же время отмечено повышение синтеза коллагена III типа, который оставался высо-

ким на протяжении всего исследования. Исходно высокие показатели РІНР ассоциировались с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка, зарегистрированными на магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Коллаген I типа отвечает за такие свойства соединительной ткани, как жесткость, сопротивление растяжению, в то время как коллаген III типа (в основном входит в состав внеклеточного матрикса сосудистой стенки, тканей плода), обуславливает такие свойства, как растяжимость и эластичность. Таким образом, повышение деградации коллагена I типа, которое не компенсируется адекватным повышением его синтеза, наряду с усилением синтеза коллагена III типа, ведет к неблагоприятным типам ремоделирования миокарда ЛЖ с его дилатацией, истончением стенки, формированием постинфарктных аневризм и развитием прогрессирующей сердечной недостаточности или разрывом ЛЖ.

Наши данные также подтверждают роль нарушения обмена коллагена и GAG в ремоделировании ЛЖ и развитии осложнений ИМ. Повышение СІТР (маркера деградации коллагена I типа) и более низкое содержание РІСР (как маркера синтеза коллагена I типа), а также sGAG у больных ИМ, осложненным аневризмой, говорят о значении высоких показателей СІТР как маркера неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда и свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом, что, вероятно, ведет к истончению стенки ЛЖ в зоне инфаркта и ее выпячиванию.

Литература

1. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation* 2009; 119: 2471-9.
2. Kadurina TI. Connective tissue dysplasia. SPb.: JeLBI; 2009. Russian (Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ; 2009).
3. Strelkov NS, Kil'dijarova RR, Mingazova DF, et al. Connective tissue in children in health and disease. *Kuban Research Medical Vestnik* 2009; 6: 74-5. Russian (Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Мингазова Д.Ф. и др. Соединительная ткань у детей в норме и патологии. Кубанский научный медицинский вестник 2009; 6: 74-5).
4. Govorin AV. Clinical and diagnostic value of urinary excretion of glycosaminoglycans and fukozosocontain glycoproteins myocardial infarction: dis. ... cand. med. sciences: 14.06.06 / Govorin Anatolij Vasil'evich. Chita, 1984. Russian (Говорин А.В. Клинико-диагностическое значение экскреции с мочой гликозаминогликанов и фукозосодержащих гликопротеинов при инфаркте миокарда: дис. ... канд. мед. наук: 14.06.06 / Говорин Анатолий Васильевич. Чита, 1984).
5. Kim LB. The connective tissue and the problem of socially important human diseases. *Vestnik of the Novosibirsk State University. Series: biology, clinical medicine* 2010; 1: 162-170. Russian (Ким Л.Б. Соединительная ткань и проблема социально значимых заболеваний человека. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2010; 1: 162-70).
6. Mudzhikova OM, Stroeve Jul, Churilov LP. Connective tissue, somatic and thyroid. *Vestnik of St. Petersburg University. Series11: Medicine* 2009; 2: 35-47. Russian (Муджикина О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина 2009; 2: 35-47).
7. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010; 121: 1645-54.
8. Kim LB, Kulikov VJu, Minina NG. Postinfarction left ventricular remodeling and reparative fibrosis phases. *Atherosclerosis* 2010; 1: 25-33. Russian (Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза. Атеросклероз 2010; 1: 25-33).
9. Govorin AV, Ratsina EV, Sokolova NA, et al. Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and biomarkers of collagen in patients with acute transmural myocardial infarction complicated by aneurysm. *Heart: a journal for clinicians* 2015; 1: 30-4. Russian (Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А. и др. Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой. Сердце: журнал для практикующих врачей 2015; 1: 30-4).
10. Eschaliere R, Fertin M, Fay R, et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study). *European Heart Journal* 2013; 34 (suppl. 1): 4232.
11. Cerisano G, Pucci PD, Sulla A, et al. Relation between plasma brain natriuretic peptide, serum indexes of collagen type I turnover, and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2007; 99: 651-6.
12. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt BI, et al. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodelling following primary PCI in patients with first-time STEMI. *Eur Heart J* 2014; 35: 395-402.

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ CD133⁺ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Киргизова М. А.¹, Рябов В. В.^{1,2,3}, Суслова Т. Е.^{1,3}, Штатолкина М. А.¹, Марков В. А.^{1,2}, Карпов Р. С.^{1,2}

Цель. Изучить отдаленную эффективность и безопасность трансплантации CD133⁺ клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. В открытое, рандомизированное исследование было включено 26 пациентов, поступивших с первичным ОИМ в 2006-2007 гг в НИИ кардиологии. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа — проведено стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) и трансплантация CD133⁺ клеток костного мозга (n=10), 2-я группа — только стентирование ИСКА (n=16). Исходно группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам. Через 7,70±0,42 лет после ОИМ проведено контрольное обследование, включающее физикальный осмотр, проведение теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), выполнение эхокардиографического исследования.

Результаты. Установлено, что в 1-й группе отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность, была ниже по сравнению с 2-й группой (20% (2) против 44% (7), p=0,11; 22% (2) против 25% (4), p=0,58, соответственно). Во 2-й группе было зарегистрировано 7 случаев повторных ИМ (у 44% пациентов), 4 из которых были со смертельным исходом, в то время как у пациентов 1-й группы повторных ИМ не было (p=0,01). В течение всего периода наблюдения нестабильная стенокардия чаще диагностировалась во 2-й группе (11 (69%) против 2 (20%) в 1-й группе, p=0,04). ХСН II и более функционального класса чаще наблюдалась у пациентов 2-й группы 8 (50%) против 2 (20%) в 1-й группе, (p=0,07). Кроме того, выявлены значимые различия при анализе объемных параметров левого желудочка (КДО — 100,7±50,2 мл против 144,4±42,7 мл, p=0,049; КСО — 56,3±37,8 мл против 89,7±38,7 мл, p=0,049, соответственно). Данные показатели были меньше в 1-й группе.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что трансплантация аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга оказывает позитивное влияние на долгосрочную выживаемость пациентов, течение ИБС и объемные показатели ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 80–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-80-86

Ключевые слова: CD133⁺ клетки костного мозга, инфаркт миокарда.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Киргизова М. А.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Рябов В. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Суслова Т. Е. — к.м.н., в.н.с. клинко-диагностической лаборатории, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Штатолкина М. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Марков В. А. — руководитель отделения неотложной кардиологии, д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФПК и ППС кардиологии, Карпов Р. С. — руководитель отделения ишемической болезни сердца, научный руководитель, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kirsay@yandex.ru

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИМ — инфаркт миокарда, ККМ — клетки костного мозга, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, НРС — нарушения ритма сердца, ЛЖ — левый желудочек, ТШХ — тест 6-ти минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, М — средняя величина, SD — стандартное отклонение, CI — 95% доверительного интервала, Me — медиана, Q25-Q75 — 25-й и 75-й проценты, НС — нестабильная стенокардия, ЭКС — электрокардиостимулятор, АКШ — аортокоронарное шунтирование, МФР — модифицируемые факторы риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину 1, ТФН — толерантность к физической нагрузке, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДИ — конечный диастолический индекс, КСИ — конечный систолический индекс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости.

Рукопись получена 17.11.2015
Рецензия получена 12.01.2016
Принята к публикации 19.01.2016

LONG TERM CLINICAL RESULTS OF AUTOLOGOUS CD133⁺ BONE MARROW CELLS TRANSPLANTATION IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Kirgizova M. A.¹, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Suslova T. E.^{1,3}, Shtatolkina M. A.¹, Markov V. A.^{1,2}, Karpov R. S.^{1,2}

Aim. To study the long-term effectiveness and safety of CD133⁺ bone marrow cells transplantation in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

Material and methods. To the open-label, randomized study we included 26 patients, admitted with primary MI during years 2006-2007 to SRI of Cardiology. Patients were randomized to two groups: 1st — stenting of infarction-related coronary artery (IRA) and transplantation of CD133⁺ bone marrow cells (n=10), 2nd — only stenting of IRA (n=16). Baseline clinical and anamnestic parameters were similar. In 7,70±0,42 years after MI we performed control investigation, that included physical examination, 6-minute walking test (6WT), echocardiography.

Results. It is found, that in the 1st group comparing to the 2nd, total and cardiovascular mortality was lower (20% (2) vs 44% (7), p=0,11; 22% (2) vs 25% (4), p=0,58, resp.). In the 2nd there were 7 cases of recurrent MI (44% of patients), 4 of those were fatal, but in the 1st group there were no any recurrent MI (p=0,01). During the whole follow-up, unstable angina was more common in the 2nd group (11 (69%) vs 2 (20%) in 1st, p=0,04). CHF of II FC and higher was more common in 2nd group: 8 (50%) vs 2 (20%)

in 1st, p=0,07. Also, there were significant differences in analysis of volumetrics of the left ventricle (EDV — 100,7±50,2 mL vs 144,4±42,7 mL, p=0,049; ESV — 56,3±37,8 mL vs 89,7±38,7 mL, p=0,049, resp.). These values were lower in the 1st group.

Conclusion. The results demonstrated that transplantation of autologous CD133⁺ bone marrow cells positively influences long-term survival of patients, CHD course and volumetric LV parameters.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 80–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-80-86

Key words: CD133⁺ bone marrow cells, myocardial infarction.

¹Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk; ²Siberian State Medical University of the Ministry of Health, Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Как известно, за последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении острого инфаркта миокарда из-за широкого внедрения своевременной тромболитической терапии и проведения раннего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Тем не менее, современные стратегии реперфузии уже исчерпали свои возможности по ограничению зоны некроза миокарда. Ранее по всему миру проведена серия экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению возможностей клеточных технологий в регенерации миокарда после ишемического повреждения сердца.

На экспериментальных моделях были получены обнадеживающие результаты — трансплантация клеток костного мозга (ККМ) различных фенотипов способствовала восстановлению миокарда в зоне инфаркта путем запуска кардиомиогенеза и неоангиогенеза. В дальнейшем предпринимались многочисленные попытки переноса опыта экспериментальных исследований в клинику, однако результаты клинических исследований были весьма скромные [1-8].

В единичных работах для трансплантации при ОИМ использовалась популяция CD133⁺ ККМ [2, 5, 9, 10]. Как известно, антиген CD133⁺ экспрессируется на незрелых гемопоэтических и прогениторных клетках. Доказано, что CD133⁺ ККМ обладают плюрипотентной колониеобразующей способностью, то есть они могут мигрировать в органы различного происхождения, в том числе и в сердце, и реализовывать там свой дифференцировочный потенциал. Согласно результатам экспериментальных исследований, им присущи паракринные, ангиогенные свойства, они способны дифференцироваться во зрелые эндотелиоциты [11]. Однако эффективность трансплантации CD133⁺ ККМ при ОИМ до сих пор остается еще малоизученной.

Наш институт также проводил исследования в данном направлении, мы использовали для трансплантации взвесь аутологичных мононуклеарных ККМ и выделенные CD133⁺ ККМ, первые результаты были представлены ранее [8, 9, 12]. Настоящая статья посвящена оценке долгосрочных клинико-инструментальных результатов трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга при ОИМ.

Цель работы — изучить отдаленную эффективность и безопасность трансплантации CD133⁺ клеток костного мозга больным ОИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование, зарегистрированное на сайте Clinicaltrials.gov под названием “ESTABOMA” (№ NCT01748383), включено 26 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии в 2006-2007гг с диагнозом первичный ОИМ с подъемом сегмента ST. Исследование

было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: возраст от 18 до 75 лет, первичный ОИМ с подъемом сегмента ST, срок поступления в блок интенсивной терапии — в первые 24 ч от начала заболевания, время достижения реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) — не ранее 4 ч от начала ОИМ. Критерии исключения: наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, тяжелой сопутствующей патологии.

Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (основная) — проводилось стентирование ИСКА и трансплантация аутологичных CD133⁺ ККМ на 16±6-й день ОИМ, 2-я группа (контрольная) — стентирование ИСКА на 11±10-й день ОИМ. Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. По основным клинико-анамнестическим характеристикам, определяющим ближайший и отдаленный прогноз заболевания, а также по принципам лечения ОИМ, группы были сопоставимы (табл. 1).

Процедуры выделения клеток и их трансплантации

За 4-5 ч до процедуры трансплантации проводилась пункция передне-верхней ости крыла подвздошной кости под местной анестезией для получения аспирата костного мозга в объеме 100 мл. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности Histopaque-1077) выделялись мононуклеарные клетки. Для получения CD133⁺ ККМ проводилось магнитное мечение с помощью магнитных микрогранул CD133⁺ MicroBead (MiltenyiBiotecGmbH, Germany). CD133⁺ прогениторные клетки метились с помощью гаптен-конъюгированных первичных моноклональных антител и анти-гаптен антител, связанных MACSMicroBead микрогранулами. Позитивная магнитная сепарация проведена на сепарационных колонках в магнитном поле на приборе MidiMACS. Выделено $5,7 \times 10^6$ ($0,45 \times 10^6$; $9,00 \times 10^6$) CD133⁺ ККМ. Чистота популяции клеток и их жизнеспособность оценена с помощью проточной цитофлуориметрии после иммунофлуоресцентного окрашивания специфическим красителем CD133/2 (AC141)-PE и витальным красителем 7-AAD на приборе BDFACSCalibur (USA). Таким образом, была получена чистая популяция клеток CD133⁺ с высокой выживаемостью (98%).

Затем готовилась суспензия CD133⁺ ККМ $2,5 \times 10^6$ в 1 мл гепаринизированного раствора, которую вводили интракоронарно методом пассивного пассажа со скоростью 4 мл/мин в течение 5 мин в ИСКА после ее эффективного стентирования.

Таблица 1

Клинико-anamnestические показатели больных, M±SD, n (%)

Показатели	1-я группа (n=10), M±SD, n%	2-я группа (n=16), M±SD, n%	p
Количество больных	10	16	
Средний возраст	60,31±12,24	58,42±10,41	0,96
Мужчины/женщины	6 (60)/4 (40)	13 (81)/3 (19)	0,37
Передний инфаркт миокарда	10 (100)	16 (100)	-
Время реканализации ИСКА, ч	5,25±0,70	4,90±0,61	0,20
Факторы риска ССЗ			
Артериальная гипертензия	8 (80)	11 (69)	0,66
Курение	5 (50)	4 (25)	0,35
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	3 (30)	10 (62)	0,65
Ожирение	3 (30)	10 (62)	0,51
Сахарный диабет	2 (20)	2 (12)	0,68
Предшествующие заболевания			
Стаж стенокардии напряжения			
Нет	6 (60)	10 (62)	0,41
1 год	2 (20)	3 (19)	
3 года	0 (20)	3 (19)	
Более 3 лет	2 (20)	-	
Предынфарктная стенокардия	4 (40)	5 (31)	0,11
Чрескожное коронарное вмешательство			
Первичное ЧКВ	3 (33)	7 (44)	0,10
Отсроченное ЧКВ	6 (60)	9 (56)	0,45
ИСКА-ПНА	10 (100)	16 (100)	-
1-/2-/3-сосудистое поражение коронарного русла	3 (30)/5 (50)/1 (10)	-/6 (37)/4 (25)	0,09
Осложнения ОИМ			
Признаки острой сердечной недостаточности по Killip I /II /III /IV	9 (90)/1 (10)/-/-	7 (44)/9 (56)/-/-	0,06
Постинфарктная стенокардия	1 (10)	1 (6)	0,63
Рецидив ИМ	-	1 (6)	0,62
Синдром Дресслера	-	2 (12)	0,50
Вновь выявленные НРС	6 (60)	7 (44)	0,53
Фибрилляция желудочков	-	1 (6)	0,60
Тромбоз ЛЖ	3 (30)	3 (19)	0,45
Аневризма ЛЖ	6 (60)	10 (62)	0,61
Перикардит	-	4 (25)	0,14

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушение ритма сердца, ПНА — передняя нисходящая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Контрольное обследование и конечные точки

Через 7,70±0,42 лет после ОИМ оценено клиническое состояние пациентов, течение болезни, определена толерантность к физической нагрузке (ТФН) с помощью теста 6-ти минутной ходьбы (ТШХ), выполнена эхокардиография на ультразвуковой системе “VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway”. Приверженность пациентов к стандартной медикаментозной терапии оценена с помощью теста Мориски-Грина.

Конечными точками определены следующие события: смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II и более функционального класса (ФК), ХСН II и более ФК, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Показатели безопасности были сле-

дующие: развитие клинически значимых аритмий, включая жизнеугрожающие, диагностика новых онкологических заболеваний.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ “STATISTICA for Windows ver 10.0”. При анализе количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений при оценке значения p применяли поправку Бонферрони. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности, использовали критерий Хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера и критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), средней величины (M) и 95% доверительного интервала [CI], медианы (Me) и межквар-

Таблица 2

Конечные точки и показатели безопасности, М [CI], n (%)

Конечные точки и показатели безопасности	1-я группа (n=10), М [CI], n%	2-я группа (n=16), М [CI], n%	p
Смерть по поводу ССЗ	2 (20)	4 (25)	0,58
Смерть, не связанная с ССЗ	-	2 (12)	-
Причина смерти неизвестна	-	1 (6)	-
Общая летальность	2 (20)	7 (44)	0,11
Количество госпитализаций по поводу ССЗ	1,42 [1,38-4,73]	2,80 [1,68-4,45]	0,14
Количество госпитализаций по поводу НС	0,33 [0,32-1,27]	1,10 [0,60-1,59]	0,12
Количество госпитализаций по поводу повторных ИМ	-	0,45 [0,48-1,20]	-
Повторные ИМ	-	7 (44)	0,01
Нестабильная стенокардия	2 (20)	11 (69)	0,04
ОНМК	-	-	-
ХСН II и более ФК	2 (20)	8 (50)	0,07*
ХСН II А и более ст.	2 (20)	7 (44)	0,06*
Стенокардия напряжения II и более ФК	1 (10)	2 (12)	0,67
Плановое ЧКВ	2 (20)	3 (19)	0,65
Аневризмэктомия	-	-	-
Имплантация ЭКС	1 (10)	-	-
Коррекция патологии клапанов сердца	-	1 (6)	0,38
АКШ	-	1 (6)	-
Показатели безопасности			
НРС	2 (20)	1 (6)	0,32
Онкопатология	-	1 (6)	0,38

Примечание: * — установлена тенденция к статистически значимым различиям.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, НРС — нарушение ритма сердца, НС — нестабильная стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

тильного размаха (Q25-Q75 — 25-й и 75-й проценти́ли). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно протоколу исследования, все пациенты прошли 7-летний период наблюдения. Получена информация о жизненном статусе 23 пациентов (88%) — 8 больных из 1-й группы (80%), 15 больных из 2-й группы (94%). В течение $7,70 \pm 0,42$ лет наблюдения 9 больных (22%) умерло.

Оценена клиническая эффективность проведенного лечения по частоте развития конечных точек, по количеству повторных кардиохирургических вмешательств и госпитализаций вследствие ССЗ, результаты представлены в таблице 2.

Оценена выживаемость пациентов с помощью построения кривых Каплана-Мейера (рис. 1).

Оказалось, что в группе трансплантации отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность, была ниже, чем в контрольной группе — 2 (22%) против 7 (44%), $p=0,11$; 2 (22%) против 4 (25%), $p=0,58$, соответственно), однако по данным показателям значимых различий между группами не выявлено.

В контрольной группе было зарегистрировано 7 случаев повторных ИМ (у 44% пациентов), 4 из них

были фатальными. В то время как у пациентов 1-й группы повторных ИМ не было ($p=0,01$). Нестабильная стенокардия также чаще диагностировалась во 2-й группе — 11 (69%) против 2 (20%) в 1-й группе, $p=0,04$.

По частоте развития ОНМК, диагностики стабильной стенокардии II и более ФК, по количеству повторных операций на сердце существенных различий между группами не было.

Через $7,70 \pm 0,42$ лет после ОИМ обследовано 14 пациентов (54%), средний возраст в 1-й группе составил $64,8 \pm 13,3$ лет, во 2-й группе — $69,0 \pm 7,2$ лет ($p=0,86$). Проведен анализ динамики модифицируемых факторов риска (МФР) после ОИМ. Установлено, что в отдаленный период после ОИМ в обеих группах стало больше пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена, с медикаментозно неконтролируемой артериальной гипертензией, дислипидемией и продолжающих курить. Однако межгрупповой анализ динамики МФР статистически достоверных отличий не выявил (табл. 3).

Изучена приверженность пациентов к назначенной в стационаре лекарственной терапии в течение всего периода наблюдения. При этом терапия в сравниваемых группах значимо не отличалась. Выявлена невысокая приверженность пациентов к назначенному лечению (рис. 2).

Таблица 3

Анализ модифицируемых факторов риска ИБС, n (%)

Модифицируемые факторы риска ИБС	1-я группа, M±SD, n%	2-я группа, M±SD, n%	p
Артериальная гипертензия			
Исходно*	8 (80)	11 (69)	0,66
Через 7,7 лет [†]	3 (50)	5 (62)	0,52
Курение			
Исходно*	5 (50)	9 (56)	0,35
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	2 (25) [§]	0,15
Дислипидемия			
Исходно*	6 (60)	9 (56)	0,59
Через 7,7 лет [†]	3 (50)	3 (37)	0,19
Нарушение углеводного обмена			
Исходно*	2 (20)	3 (37)	0,65
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	4 (50)	0,35
Избыточная масса тела			
Исходно*	3 (30)	5 (31)	0,64
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	7 (87) [§]	0,35

Примечание: * — 1-я группа (n=10), 2-я группа (n=16), [†] — 1-я группа (n=6), 2-я группа (n=8), [§] — при внутригрупповом анализе динамики исследуемого признака p составил ≤0,05.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

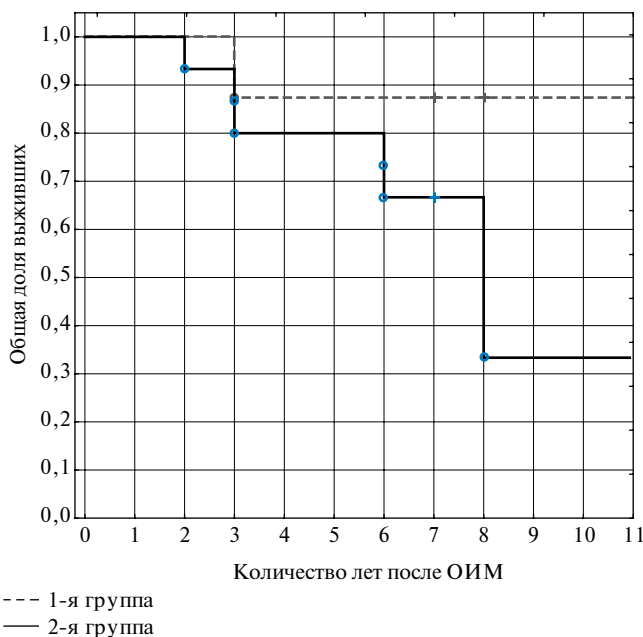


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера общей летальности (Cox's F-Test, p=0,11).

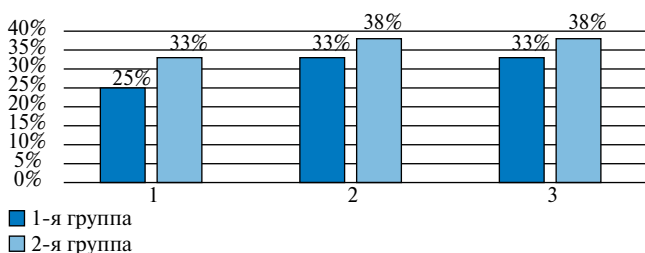


Рис. 2. Приверженность к стандартной медикаментозной терапии.

Примечание: 1 — комплаентные больные, 2 — недостаточно комплаентные, 3 — некомплаентные.

Среди пациентов преобладали недостаточно и полностью некомплаентные пациенты (66% в 1-й группе против 76% во 2-й, p=0,7). По приверженности к терапии группы статистически не различались. Наиболее часто принимаемыми препаратами были дезагреганты (аспирин и его аналоги), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), в значительно меньшей степени — статины и антагонисты рецепторов ангиотензина 1 (АРА). Результаты анализа медикаментозной терапии представлены на рисунке 3.

ХСН II и более ФК чаще диагностировалась во 2-й группе: 8 случаев (50%) по сравнению с 2 (20%) в основной группе, (p=0,07). Среди обследованных пациентов преобладала стенокардия напряжения и ХСН I ФК. В основном, пациенты показывали хорошую ТНФ (ТШХ: 468,3±83,3 м в 1-й группе против 437,5±113,9 м во 2-й группе, p=0,24).

Мы оценили динамику некоторых эхокардиографических показателей ЛЖ: конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического индекса (КДИ), конечного систолического индекса (КСИ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) (табл. 4). Из анализа динамики эхокардиографических показателей ЛЖ были исключены пациенты, перенесшие повторный ИМ. Статистически значимо различались следующие параметры: КДИ — 51,4±21,2 мл/м² против 75,4±18,1 мл/м², p=0,03; КДО — 100,7±50,2 мл против 144,4±42,7 мл, p=0,049; КСО — 56,3±37,8 мл против 89,7±38,7 мл, p=0,049. Данные показатели были меньше в 1-й группе. По остальным изучаемым

Таблица 4

Динамика эхокардиографических параметров, $M \pm SD$

Эхокардиографические параметры	1-я группа (n=10), $M \pm SD$	2-я группа (n=16), $M \pm SD$	p
КДО ЛЖ, мл			
Исходно	111,0 $\pm$ 25,5	125,9 $\pm$ 48,9	0,67
Через 7,7 лет [†]	100,7 $\pm$ 50,2	144,4 $\pm$ 42,7	0,049
КСО ЛЖ, мл			
Исходно	54,2 $\pm$ 23,9	68,3 $\pm$ 32,1	0,24
Через 7,7 лет [†]	56,3 $\pm$ 37,8	89,7 $\pm$ 38,7	0,049
КДИ ЛЖ, мл/м ²			
Исходно	51,9 $\pm$ 15,2	58,5 $\pm$ 11,6	0,37
Через 7,7 лет [†]	51,4 $\pm$ 21,2	75,4 $\pm$ 18,1*	0,03
КСИ ЛЖ, мл/м ²			
Исходно	31,7 $\pm$ 5,5	35,0 $\pm$ 11,2	0,63
Через 7,7 лет [†]	31,1 $\pm$ 16,7	46,3 $\pm$ 16,8*	0,19
ФВ(В) ЛЖ, %			
Исходно*	52,5 $\pm$ 13,1	47,5 $\pm$ 9,4	0,29
Через 7,7 лет [†]	46,8 $\pm$ 9,0	39,1 $\pm$ 9,8	0,17
ИНЛС			
Исходно	1,6 $\pm$ 0,4	1,84 $\pm$ 0,3	0,21
Через 7,7 лет [†]	1,4 $\pm$ 0,4	1,72 $\pm$ 0,4	0,40

Примечание: * — при внутригрупповом анализе динамики исследуемого признака p составил $\leq 0,05$, [†] — 1-я группа (n=6), 2-я группа (n=8).

Сокращения: ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДИ — конечный диастолический индекс, КДО — конечный диастолический объем, КСИ — конечный систолический индекс, КСО — конечный систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

параметрам существенных различий между группами не получено. Следует отметить, что средние значения КСИ, ИНЛС были ниже в основной группе. В то время как ФВ ЛЖ, напротив, была несколько выше в группе трансплантации.

За истекший период наблюдения частота развития НРС в обеих группах достоверно не различалась (20% (2) против 6% (1), $p=0,32$). В основной группе не было выявлено жизнеугрожающих аритмий и новых онкологических заболеваний.

Обсуждение

В нашей работе установлено, что в основной группе были достоверно меньшие размеры ЛЖ (КСО и КДО) через 7 лет наблюдения, что может свидетельствовать о возможности трансплантации CD133⁺ ККМ предупреждать неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца. Однако мы не установили влияния трансплантации CD133⁺ ККМ при ОИМ на показатели локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ. Согласно данным последних мета-анализов исследований по данной тематике при трансплантации аутологичных мононуклеарных ККМ в сроки до 7 суток и в количестве более 10^8 и у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ также наблюдалось весьма скромное влияние на фракцию выброса ЛЖ, достигалось ее повышение в среднем лишь на 3% [6, 7, 13].

Следует также отметить, что основной конечной точкой во многих исследованиях являлась динамика

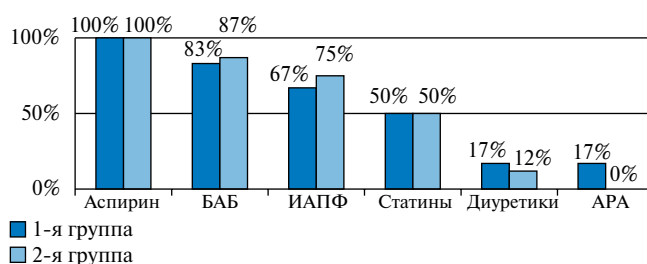


Рис. 3. Прием препаратов различных классов, предшествующий контрольному визиту.

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину 1, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

фракции выброса ЛЖ. Однако влияние на клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз пациентов, несомненно, является не менее значимым показателем. В нашем исследовании мы отмечали более стабильное течение ИБС среди пациентов группы трансплантации. У них реже развивалась нестабильная стенокардия и клинически значимая ХСН, а также повторные ИМ.

Безусловно, много факторов повлияло на течение заболевания в отдаленный период: это и распространенность и выраженность коронарного атеросклероза, тяжесть перенесенного ОИМ и то лечение, которое пациент получал в течение всего периода наблюдения. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы по тяжести ОИМ, степени коронарной недостаточно-

сти. Проведен анализ базисного лечения ИБС. Установлена сопоставимость групп по медикаментозной терапии и по комплаентности пациентов к ней, а также по количеству проведенных кардиохирургических и интервенционных вмешательств в течение всего периода наблюдения. Таким образом, исключено влияние данных факторов на выявленные межгрупповые различия в течении заболевания.

Немаловажным аспектом исследования для нас являлась оценка отдаленной безопасности процедуры. В некоторых, ранее проведенных, экспериментальных работах было показано, что трансплантация прогенераторных клеток становилась субстратом для электрической нестабильности, приводящей к развитию жизнеугрожающих аритмий [3, 14].

В настоящем исследовании мы не обнаружили развития жизнеугрожающих аритмий, новых онколо-

гических заболеваний у пациентов, подвергшихся трансплантации.

Заключение

Представленные результаты показывают, что трансплантация аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга является безопасной процедурой по данным долгосрочного наблюдения. Установлено позитивное влияние трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга на отдаленную выживаемость пациентов, течение ИБС и объемные показатели ЛЖ. Несомненно, вопрос о возможности широкого клинического применения клеточных технологий в кардиологии по-прежнему остается спорным. Однако, на наш взгляд, исследования в этом направлении с большим количеством пациентов являются перспективными.

Литература

1. Sürder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function. *Circulation* 2013; 127: 1968-79.
2. Bokeria LA, Goluhova EZ, Kakuchaya TT, et al. New horizons application of stem cell technologies to treat patients with chronic heart failure. *Creative Cardiology* 2009; 2: 33-47. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Какучая Т.Т. и др. Новые горизонты применения клеточных технологий для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология* 2009; 2: 33-47).
3. Puymirat E, Geha R, Tomescot A, et al. Can mesenchymal stem cells induce tolerance to cotransplanted human embryonic stem cells? *Mol. Ther.* 2009; 17: 176-82.
4. Surder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function four months results of the SWISS-AMI trial. *Circulation* 2013; 127: 1968-79.
5. Turan RG, Bozdog T, Turan CH, et al. Enhanced mobilization of the bone marrow-derived circulating progenitor cells by intracoronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 852-64.
6. Clifford MD, Fisher SA, Brunskill SJ, et al. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes. *PLoS ONE*. — URL: www.plosone.org. 2012; 7, 5: 1-9.
7. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-analysis of cell-based cardiac studies (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res.* 2015; 116: 1346-60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304346.
8. Karpov RS, Ryabov VV, Suslova TE, et al. The results of the six-month follow-up after transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells to patients with acute primary transmural myocardial infarction. *Creative cardiology* 2007; 1-2: 200-8. Russian (Карпов Р.С., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Результаты шестимесячного наблюдения после трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным с острым первичным трансмуральным инфарктом миокарда. *Креативная кардиология* 2007; 1-2: 200-8).
9. Shtatolkina MA, Ryabov VV, Suslova TE, et al. Circulating bone marrow stem cells: dynamic and values in acute myocardial infarction. *Sib. Med. J.* 2010; 25: 45-52. Russian (Штатолкина М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Циркулирующие в крови стволовые клетки: динамика и значение при остром инфаркте миокарда. *Сибирский медицинский журнал* 2010; 25: 45-52).
10. Mansour S, Roy D-C, Bouchard V, et al. One-Year Safety Analysis of the COMPARE-AMI Trial: Comparison of Intracoronary Injection of CD133⁺ Bone Marrow Stem Cells to Placebo in Patients after Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction. *Bone Marrow Research* 2011; Article ID 385124.
11. Pavon LF, Gamarra LF, Marti LC, et al. Ultrastructural characterization of CD133⁺ stem cells bound to superparamagnetic nanoparticles: possible biotechnological applications. *Journal of Microscopy* 2008, 231, 3: 374-383.
12. Ryabov VV, Kirgizova MA, Suslova TE, et al. Long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *Sib. Med. J.* 2014; 29: 30-37. Russian (Рябов В.В., Киргизова М.А., Суслова Т.Е. и др. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным острым инфарктом миокардом. *Сибирский медицинский журнал* 2014; 29: 30-37).
13. Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 989-98. doi: 10.1093/eurheartj/eh372.
14. Chachques JC, Herreros J, Trainini J, et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-debrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int. J. Cardiol* 2005; 95: 29-33.

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ ПРИЕМА БИСОПРОЛОЛА И ИВАБРАДИНА

Хайрутдинова Г. И.^{1,2,3}, Бабушкина Г. В.¹

Цель. Оценить показатели диастолической функции левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа, толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией с ХСН I-III ФК (по NYHA) с синусовым ритмом и ЧСС >70 уд./мин; с явлениями диастолической дисфункции I типа и ФВ >50% на фоне приема и бисопролола и ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 73 человека со стабильной стенокардией II и III ФК с ХСН I-III ФК (по NYHA), в возрасте от 40 до 65 лет, с ЧСС >70 уд./мин и с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) I типа в течение 12 недель.

Больные были рандомизированы на 3 группы: в группу А вошли 27 больных, которым назначался бисопролол методом титрования до 10 мг в сутки; в группу Б — 24 пациента, получающих комбинированную терапию бисопрололом и Кораксаном®, в группу В — 22 пациента, получающих Кораксан® до 15 мг в сутки. Больные всех групп получали базисную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антиагреганты, статины, нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии. Для объективизации результатов исследования проводилась проба с 6-минутной ходьбой (ТШХ), эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографическим исследованием, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы (УЗДС МАГ).

Результаты. По результатам нашего исследования во всех трех группах наблюдения было выявлено достижение целевого уровня ЧСС, что сопровождалось статистически значимым увеличением толерантности к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой, наиболее выраженным в группе больных, принимающих бисопролол в сочетании с Кораксаном®.

ЭхоКГ исследование трех групп больных до лечения и через 12 недель наблюдения показало значимое замедление диастолического потока крови через митральный клапан лишь в группе больных, принимавших Кораксан® ($p < 0,05$), а также увеличение скорости раннего диастолического расслабления в данной группе ($p < 0,01$).

По результатам УЗДС МАГ наблюдалась тенденция к уменьшению толщины комплекса интима-медиа во всех группах.

Заключение. У больных стабильной стенокардией с ХСН I-III ФК, принимавших в комплексной терапии селективный β -блокатор бисопролол и/или Кораксан®, был достигнут целевой уровень ЧСС, который сохранялся в течение 12 недель и сопровождался увеличением толерантности к физической

нагрузке (от $p < 0,05$ до $< 0,01$) и тенденцией к уменьшению толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

В группе больных, принимавших в комплексной терапии ивабрадин, наблюдалось улучшение показателей диастолической функции левого желудочка, что способствовало увеличению эффективной длительности диастолического наполнения левого желудочка.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 87–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-87-91>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, стенокардия, частота сердечных сокращений, тест с 6-минутной ходьбой, толщина комплекса интима-медиа.

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа; ²ООО Кардионеврологический центр, Уфа; ³МБУЗ ГКБ № 13, Уфа, Россия.

Хайрутдинова Г. И.* — аспирант кафедры госпитальной терапии №1, врач-кардиолог первичного сосудистого отделения кардиологии, Бабушкина Г. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kardiocit@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ВПО — высшее профессиональное образование, ГБОУ — Государственное бюджетное образовательное учреждение, ДД — диастолическая дисфункция, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, УЗДС МАГ — ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская классификация ХСН.

Рукопись получена 08.12.2015

Рецензия получена 09.12.2015

Принята к публикации 16.12.2015

ASSESSMENT OF DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE, INTIMA-MEDIA THICKNESS AND EXERCISE TOLERANCE IN CHD PATIENTS TAKING BISOPROLOL AND IVABRADINE

Khairutdinova G. I.^{1,2,3}, Babushkina G. V.¹

Aim. To assess the parameters of the left ventricle diastolic function, intima-media thickness, exercise tolerance in stable angina and CHF I-III FC (NYHA) with sinus rhythm and HR >70 bpm; with the signs of diastolic dysfunction of I type and EF >50% taking bisoprolol and ivabradine (Coraxan®, Les Laboratoires Servier, France).

Material and methods. Totally, 73 patients studied with stable angina of II and III FC with CHF I-III FC (NYHA) at the age 40-65 y.o., HR >70 bpm and I type diastolic dysfunction of the left ventricle (LV), during 12 weeks.

Patients were randomized to 3 groups: group A consisted of 27 patients who received bisoprolol with dose titration up to 10 mg per day; group B — 24 patients taking combination therapy with bisoprolol and Coraxan®, group B — 22 patients taking Coraxan® up to 15 mg per day. Patients of all groups received basic therapy by angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), antiplatelet drugs, statins, short acting nitrates for angina attacks. To assess the results of the study, 6-minute

walking test was performed, with echocardiography and Doppler, electrocardiography (ECG), ultrasound duplex scan of arteries of the head (UDSAH).

Results. By the results of our study, in all three groups there was target HR achievement, that was followed by statistically significant increase of exercise tolerance by the results of 6-minute walking test, most prominent in the group of patients taking bisoprolol with Coraxan®.

Echo in three groups at baseline and in 12 week showed significant deceleration of diastolic flow through mitral valve only in the group receiving Coraxan® ($p < 0,05$), and increase of the velocity of early diastolic filling in this group ($p < 0,01$).

By the results of UDSAHA, there was tendency to decrease of intima-media thickness in all groups.

Conclusion. In stable angina patients with CHF I-III FC taking complex therapy with β -blocker bisoprolol and/or Coraxan®, was the target level of HR reached, that retained for 12 weeks and was followed by increase of exercise tolerance ($p < 0,05$ to $< 0,01$).

In the group of patients who received ivabradine, there was improvement of the values of diastolic function of the left ventricle that helped to increase effective duration of diastolic filling of the left ventricle.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 87–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-87-91>

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России за последние 10 лет, — ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН — распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности I–IV функциональных классов (ФК) составила 7% случаев [1]. Практически до конца XX века развитие сердечной недостаточности связывали с систолической функцией левого желудочка, хотя у ряда пациентов с ХСН, по данным ЭхоКГ, не выявлялись изменения показателей систолической функции левого желудочка. Было выявлено, что такая клиническая картина характерна для сердечной недостаточности, вызванной диастолической дисфункцией. Известно, что нарушение диастолической функции ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции [2].

Диастола в традиционном понимании охватывает изоволюмическое расслабление и фазы наполнения сердечного цикла (3-я или 4-я фаза, в зависимости от концепции авторов), имеет активные и пассивные компоненты [3]. В момент открытия митрального клапана градиент давления между желудочком и предсердием оказывается меньше, чем в норме, и вследствие этого скорость раннего диастолического наполнения уменьшается. Своеобразная компенсация обеспечивается в систолу предсердия, когда объем крови, необходимый для адекватного наполнения ЛЖ, поступает во время активного сокращения камеры предсердия. Вышеуказанные гемодинамические изменения относят к раннему типу нарушения диастолы желудочка, при котором не происходит существенного повышения давления в камере левого предсердия. Соответственно, изменений гемодинамики малого круга кровообращения и признаков застойной сердечной недостаточности при этом не наблюдается [4].

Чаще всего к нарушению, как диастолической, так и систолической функции левого желудочка, приводит наличие ишемической болезни сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, избыточной массы тела, как у пожилых, так и у молодых пациентов [5, 6]. Необходимо подчеркнуть высокую распространенность ДД. Так, у пациентов с артериальной гипертензией диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка встречается в 50–90% случаев [7]. Большой вклад в изучение диастолической функции ЛЖ был внесен внедрением в диагностическую и клиническую практику метода эхокардиографии. Существующие в настоящее время способы оценки тяжести ДД базируются на опробованных ультразвуковых методиках оценки трансмитрального кровотока наряду с целым рядом других доплерографических показателей [8].

Key words: chronic heart failure, diastolic dysfunction, angina pectoris, heart rate, 6-minute walking test, intima-media complex.

¹Bashkirsky State Medical University of the Ministry of Health, Ufa; ²LLC Cardioneurological Dispensary, Ufa; ³Healthcare Institution CCH №13, Ufa, Russia.

Одной из наиболее частых жалоб у больных ХСН является сердцебиение (80,4%), а также одышка и быстрая утомляемость (98,4 и 94,3%, соответственно) [1]. Клинические исследования последних лет выявили, что тахикардия увеличивает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследования SHIFT доказали, что концепция нейрогормональной блокады при ХСН может быть дополнена эффективным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9]. В настоящее время ЧСС рассматривается как независимый фактор риска, а перечень лекарственных средств, способных оказывать пульсурежающее действие, расширился за счет препарата ивабрадина [10].

Ивабрадин — препарат, селективно ингибирующий ионный ток в f-каналах синусового узла без влияния на инотропную функцию миокарда. С уменьшением ЧСС происходит увеличение времени диастолического наполнения желудочков, а, следовательно, возрастание преднагрузки, что за счет активации механизма Франка-Старлинга способствует увеличению ударного объема [11]. Доказана эффективность включения Кораксана® (Лаборатории Сервье, Франция) в комплексную терапию больных с ХСН и с систолической дисфункцией, но с позиции механизма действия ивабрадина вызывает интерес его применение у больных с диастолической дисфункцией при сохраненной фракции выброса [12].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 73 человека (21 женщина и 52 мужчины) со стабильной стенокардией II и III ФК с ХСН I–III ФК (NYHA) в возрасте от 40 до 65 лет с синусовым ритмом, с ЧСС >70 уд./мин и с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) по I типу и ФВ >50% в течение 12 недель.

Пациенты были госпитализированы в кардиологическое отделение ГKB №13 г. Уфы в период с 2012 по 2015 год. Диагноз выставлялся на основании Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН.

Пациентам за время госпитализации проводились следующие обследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; коагулограмма; биохимический анализ крови, который включал в себя определение холестерина, глюкозы, общего белка, печеночных трансаминаз, билирубина, креатинина, мочевины, уровня электролитов (калия, натрия); ЭКГ; обзорный рентген органов грудной клетки; ЭхоКГ, включая доплерографическое исследование; суточное мониторирование ЭКГ; УЗДС МАГ; ТШХ. При I типе диастолической дисфункции

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав.* Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство.

Показания к применению*. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при недостаточном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность:** для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи.

Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада II степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (непфавинир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью*.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальцевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** **Противопоказано:** сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (непфавинир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** **Очень часто:** изменения световосприятия (фотопсия). **Часто:** нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. **Нечасто:** ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. **Очень редко:** фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неточной частоты: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, антигеморрагический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*.** **Фармакологическое действие*.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I_h-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



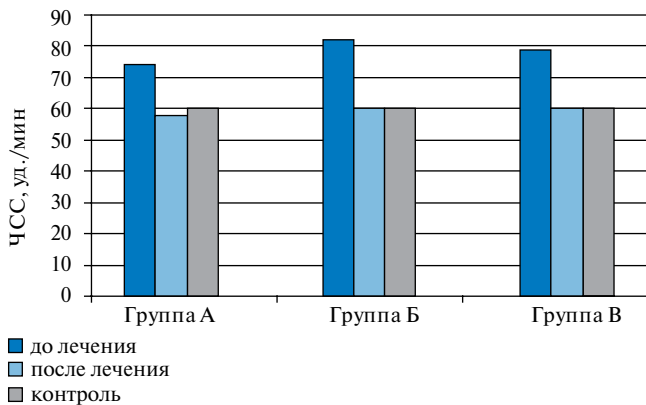


Рис. 1. Динамика ЧСС на фоне проводимого лечения.

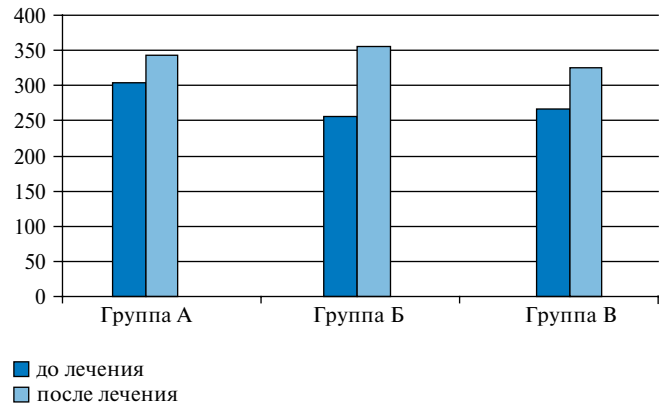


Рис. 2. Изменения толерантности к физической нагрузке за 12 недель наблюдения.

наблюдается уменьшение скорости и объема кровотока через митральное отверстие в раннюю фазу диастолы (Е) и увеличение объема и скорости кровотока в период предсердной систолы (А), при этом отмечается увеличение времени изометрического расслабления миокарда и удлинение времени замедления (DT) потока Е [4].

Больные наблюдались в течение 12 недель. Через каждые 2 недели проводились динамические обследования: осмотр с решением вопроса о титровании дозы препаратов; ЭКГ; ТШХ. ЭхоКГ с доплерографическим исследованием и УЗДС МАГ проводились до и через 12 недель лечения. Исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом по клиническим дисциплинам Башкирского государственного медицинского университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: онкологические заболевания, сахарный диабет, нарушения ритма и проводимости, кардиомиопатии.

Эхокардиография с доплерографическим исследованием выполнялась по стандартным рекомендациям с оценкой систолической и диастолической функции на приборе My Lab 70 Esaote (Италия) 2012 года выпуска. При ЭхоКГ оценивали ФВ по Simpson и диастолическую функцию ЛЖ. При оценке диастолической функции в импульсном режиме определялась скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), а также время замедления диастолического потока крови через митральный клапан (DT, мс).

Больные были рандомизированы на 3 группы: в группу А вошли 27 больных, которым назначался бисопролол методом титрования дозы до 10 мг в сутки; в группу Б — 24 пациента, получающих комбинированную терапию — бисопролол и ивабрадин (Кораксан®). В группу В вошли пациенты, у которых на фоне приема β-блокаторов развивалась гипотензия и возникало затруднение с титрованием дозы для

достижения целевого уровня ЧСС. В таких случаях в комбинацию включали ивабрадин. В группу В было включено 22 пациента, получающих Кораксан® до 15 мг в сутки. Кораксан® назначался пациентам с исходной гипотензией, а также при наличии противопоказаний к назначению β-блокаторов.

Больные всех групп получали базисную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антиагреганты, статины, нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии. Для объективизации результатов исследования проводилась проба с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ЭКГ, УЗДС МАГ, ЭхоКГ с доплерографическим исследованием.

Результаты и обсуждение

Доказано, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в связи с обострением ХСН достигается при снижении ЧСС до 60 уд./мин. По результатам нашего исследования в группе А после проведенного лечения выявилось уменьшение ЧСС с 74 ± 7 до 58 ± 5 уд./мин ($p < 0,05$), в группе Б — с 82 ± 7 до 60 ± 6 уд./мин ($p < 0,01$), в группе В — с 79 ± 8 до 60 ± 5 уд./мин ($p < 0,05$, рис. 1).

Уменьшение исходной ЧСС в покое сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке (ТШХ): в группе А с 304 ± 15 м до 344 ± 13 м ($p < 0,05$), в группе Б — с 256 ± 6 м до 355 ± 24 м ($p < 0,01$), в группе В — с 267 ± 21 м до 326 ± 23 м ($p < 0,05$, рис. 2).

По результатам ЭхоКГ наблюдалась тенденция к уменьшению времени замедления диастолического потока крови через митральный клапан в группе Б с 332 ± 83 до $261,5 \pm 58$ мс и значимое его замедление в группе В — с 302 ± 23 до 227 ± 30 мс ($p < 0,05$). В группе А значимых изменений данного показателя не было выявлено (рис. 3).

Также отмечалась тенденция к увеличению скорости раннего диастолического расслабления: в группе Б — с $0,53 \pm 0,08$ до $0,71 \pm 0,06$ см/с ($p < 0,05$) и достоверному ее приросту в группе В — с $0,52 \pm 0,09$ до $0,79 \pm 0,07$ см/с ($p < 0,01$). В группе А значимых изменений не выявлено (рис. 4).

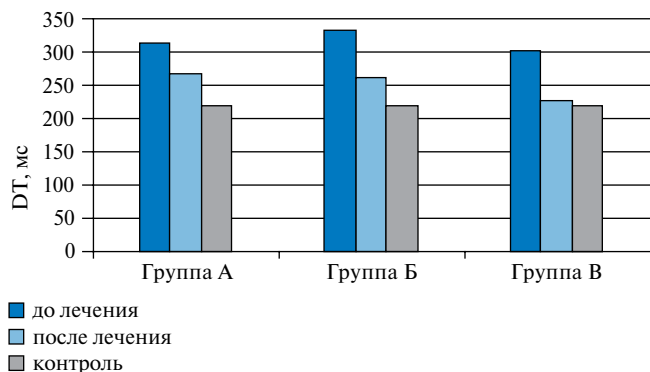


Рис. 3. Динамика изменений DT у пациентов с диастолической дисфункцией.

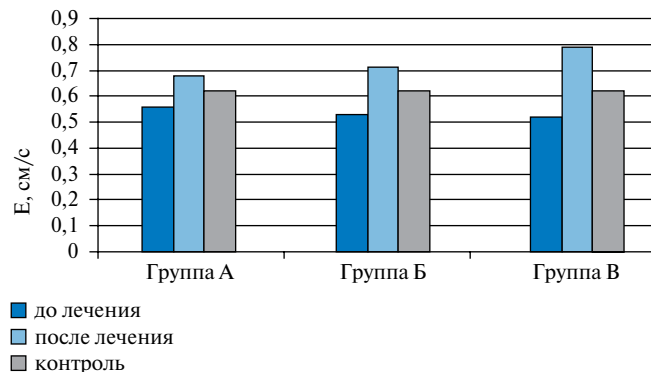


Рис. 4. Динамика E на фоне лечения у пациентов с диастолической дисфункцией.

По результатам УЗДС МАГ наблюдалась тенденция к изменению толщины интима-медиа в группах А, Б и В с $0,84 \pm 0,15$ до $0,82 \pm 0,12$, с $0,8 \pm 0,13$ до $0,78 \pm 0,14$ и с $0,9 \pm 0,15$ до $0,8 \pm 0,12$, соответственно (рис. 5).

Заключение

В группах наблюдаемых больных стабильной стенокардией с ХСН I-III ФК и ДД I типа, принимавших в комплексной терапии селективный ингибитор ионного тока в f-каналах синусового узла — ивабрадин (Кораксан®) на фоне достижения целевого уровня ЧСС наблюдалось значительное увеличение толерантности к физической нагрузке, сопровождающееся улучшением показателей диастолической функции левого желудочка ($p < 0,05$ до $< 0,01$).

Таким образом, больным стабильной стенокардией с ХСН I-III ФК (NYHA), имеющим синусовый ритм и ЧСС > 70 уд./мин и, по данным ЭхоКГ, ДД

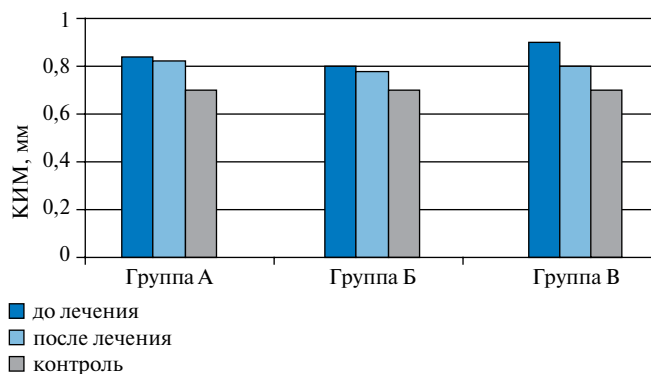


Рис. 5. Динамика толщины комплекса интима-медиа за 12 недель наблюдения.

I типа при ФВ $> 50\%$, в комплексной терапии сердечной недостаточности может быть назначен ивабрадин как в сочетании с β -адреноблокаторами, так и самостоятельно при их непереносимости.

Литература

- Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic heart failure. Heart failure 2010; 11, 1: 69-160. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010; 11, 1: 69-160).
- Miller ON, Tarasov AV, Pozdnyakov YuM, et al. Effectiveness and impact of antiarrhythmic therapy on diastolic function of left ventricle in patients with atrial fibrillation. Russ J Cardiol 2011; 4: 53-62. Russian (Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал 2011; 4: 53-62).
- Hamuev JP. Problems of diastolic dysfunction of the left ventricle: definition, pathophysiology, diagnostics. Kardiologija 2011; 11: 71-82. Russian (Хамуев Я.П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика. Кардиология 2011; 11: 71-82).
- Alyavi AL, Kenjaev ML, Khaitov SS, Kenjaev SR. Prevention of diastolic dysfunction of the left ventricle in acute coronary syndrome with elevation of ST segment. Ukrainian Medical Journal 2012; 2 (88): III-IV. Russian (Аляви А.Л., Кенжаев М.Л., Хайтов С.Ш., Кенжаев С.Р. Профилактика диастолической дисфункции левого желудочка при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST. Украинский Медицинский Журнал 2012; 2 (88): III-IV).
- Bulatova OI, Babushkina GV, Khairutdinova GI, et al. Post-infarction remodeling the left ventricle in young patients. Doctor 2013; 9: 75-7. Russian (Булатова О.И., Бабушкина Г.В., Хайрутдинова Г.И. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка у молодых больных. Врач 2013; 9: 75-7).
- Bulatova OI, Babushkina GV, Buzhenitsa SI. Peculiarities of post-infarction left ventricular dysfunction in young age. Doctor 2013; 3: 73-4. Russian (Булатова О.И., Бабушкина Г.В., Буженица С.И. Особенности постинфарктной дисфункции левого желудочка у лиц молодого возраста. Врач 2013; 3: 73-4).
- Pristrom MS, Sushinsky VE. Diastolic dysfunction of the myocardium: diagnosis and treatment approaches. Medical news 2007; 12: 17-9. Russian (Пристром М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. Медицинские новости 2007; 12: 17-9).
- Alekhnin MN, Sidorenko BA. Modern approaches to echocardiographic evaluation of diastolic function of the left ventricle of the heart. Kardiologija 2010; 1: 72-7. Russian (Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца. Кардиология 2010; 1: 72-7).
- Andreicheva N, Galeeva Z. Pulsorily and anti-ischemic effects of ivabradine. Physician, 2011; 2: 48-52. Russian (Андреичева Н., Галеева З. Пульсурежающий и антиишемический эффекты ивабрадина. Врач, 2011; 2: 48-52).
- Lopatin YuM. Ivabradine in the treatment of patients with stable angina: lessons from research BEAUTIFUL. Kardiologija 2010; 1: 78-83. Russian (Лопатин Ю.М. Ивабрадин в лечении больных стабильной стенокардией: уроки исследования BEAUTIFUL. Кардиология 2010, 1: 78-83).
- Perepetch NB. Why it is necessary to decrease the heart rate in patients with chronic heart failure? Medical Council 2013; 9: 108-16. Russian (Перепеч Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? Медицинский совет 2013; 9: 108-16).
- The effectiveness of Ivabradine in reducing the risk of cardiovascular events in patients with chronic heart failure and systolic left ventricular dysfunction: the SHIFT study. Medical news 2010, 11: 78. Russian (Эффективность Кораксана в уменьшении риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка: исследование SHIFT. Медицинские новости 2010, 11: 78).

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Максютова Л. Ф., Максютова А. Ф., Биккина Г. М.

Цель. Оценить кардиопротективную, антиишемическую и вазопротективную эффективность периндоприла аргинина (Престариум А®, Лаборатории Сервье, Франция) у больных стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование было включено 68 пациентов пожилого возраста (72±12 лет) стабильной стенокардией, перенесших ИМ. Всем пациентам проводили эхокардиографию с доплерографическим анализом трансмитрального кровотока, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, ультразвуковую доплерографию сонных артерий. Пациенты 1 группы (33 человека) получали стандартную терапию стабильной стенокардии. Пациенты 2 группы (35 человек) дополнительно к базисной терапии получали ПА в дозе 10 мг в сутки.

Результаты. По данным ХМ ЭКГ, у пациентов обеих групп отмечено снижение средней частоты приступов стенокардии (на 76,4% в 1 группе и на 86,3% во 2 группе), потребности в нитроглицерине (на 68,7% в 1 группе, на 71,3% во 2 группе), частоты эпизодов ишемии миокарда (на 35,5% в 1 группе, на 55,6% во 2 группе), продолжительности суточной ишемии миокарда (на 50,3% в 1 группе, на 49,7% во 2 группе), глубины ишемического смещения сегмента ST (на 44,6% и 58,6%, соответственно). Отмечалось более выраженное достоверное снижение указанных показателей у пациентов, принимавших Престариум А®. Также у больных 2 группы уменьшение толщины интимы медиа правой и левой общих сонных артерий было более значимым, чем у больных 1 группы. У пациентов 2 группы отмечалось увеличение отношения пиковых скоростей наполнения левого желудочка (ЛЖ) в раннюю фазу диастолы и фазу систолы предсердий на 14,6% и снижение конечно-систолического размера ЛЖ на 10,9%.

Заключение. Использование Престариума А® у пациентов стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ, было эффективным, что проявлялось снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов, замедлением процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшением клинического состояния, уменьшением эпизодов наджелудочковых нарушений ритма

сердца, благоприятным влиянием на сердце и сосуды и оказывало, таким образом, вазопротективное и кардиопротективное действие.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 92–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-92-96>

Ключевые слова: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, периндоприла аргинин, пожилой возраст.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Максютова Л. Ф.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Максютова А. Ф. — к.м.н., доцент курса клинической фармакологии кафедры фармакологии №1, Биккина Г. М. — д.м.н., профессор, зав. курсом клинической фармакологии кафедры фармакологии №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lily_maks@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ТИМ — толщина интимы медиа, ЧПС — частота приступов стенокардии, ПНГ — потребность в нитроглицерине, ЧЭИМ — частота эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ — продолжительность суточной ишемии миокарда, ГИС ST — глубина ишемического смещения сегмента ST, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПСП БИА — процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

Рукопись получена 02.03.2016

Рецензия получена 03.03.2016

Принята к публикации 10.03.2016

STUDY OF CARDIOPROTECTIVE AND ANTI-ISCHERIC EFFECTIVENESS OF STANDARD TREATMENT FOR ISCHEMIC HEART DISEASE WITH ADDITION OF PERINDOPRIL ARGININE, IN OLDER PATIENTS

Maksyutova L. F., Maksyutova A. F., Bikkinina G. M.

Aim. To evaluate the cardioprotective, anti-ischemic and vasoprotective effectiveness of perindopril arginine (Prestarium A®, Les Laboratoires Servier, France) in stable angina patients of older age, after myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally, 68 patients of older age (72±12 y.) included, with stable angina, who had MI. All patients underwent echocardiography with dopplerographic analysis of transmitral blood flow, Holter monitoring of ECG, ultrasound dopplerography of carotid arteries. Patients from the 1 group (33 persons) were taking standard therapy of stable angina. Patients from the 2 group (n=35) as addition were taking PA 10 mg daily.

Results. By the data of Holter ECG, in patients of both groups there was decrease of mean frequency of angina attacks (by 76,4% in 1 group, by 86,3% in 2), need for nitroglycerin use (by 68,7% and 71,3%, resp.), frequency of ischemia episodes (by 35,5% and 55,6%, resp.), total daily duration of ischemia (50,3% and 49,7%), depth of ischemic ST segment depression (44,6% and 58,6%, resp.). There was more prominent significant decrease of the parameters mentioned, in patients taking Prestarium A®. Also, in the 2 group patients the decrease of intima-media thickness of

the right and left common carotid arteries was more significant than in the 1 group. In 2 group there was increase of relation of the peak velocities of the left ventricle (LV) filling in early phase of diastole and in atrium systole phase, by 14,6% and decrease of end-diastolic size of the LV by 10,9%.

Conclusion. Usage of Prestarium A® in stable angina patients of older age, after MI, was effective, which presented with the decrease of the frequency and intensity of angina attacks, slowing of desadaptive LV remodeling processes, improvement of clinical condition, decrease of supraventricular rhythm disorders, positive influence on the heart and vessels, hence having vasoprotective and cardioprotective effect.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 92–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-92-96>

Key words: stable angina, postinfarction cardiosclerosis, perindopril arginin.

Bashkirsky State Medical University of the Ministry of Health, Ufa, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти в большинстве развитых стран мира [1, 2]. В патогенезе наиболее частого проявления ИБС — стенокардии — лежит атеросклеротическое поражение эпикардиальных коронарных артерий, приводящее к ограничению коронарного кровотока и неспособности его обеспечивать адекватный приток крови к миокарду. В структуре ИБС преобладают больные стенокардией II-III ФК, причём в России их число почти в два раза больше, чем в европейских странах [3]. Наиболее значимыми прогностическими факторами являются обширность изменений в коронарных артериях [4], функция левого желудочка (ЛЖ) [5], а также недавно перенесённый острый инфаркт миокарда (ИМ). Обеспечение достаточного контроля над симптомами стенокардии часто требует использования сочетанного применения нескольких антиангинальных, кардиопротективных и вазопротективных средств [6]. В этой связи ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) занимают ведущее место по частоте назначений больным артериальной гипертонией, ИБС, ИМ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В крупнейшем исследовании EUROPA [7] лечение больных ИБС без клинических признаков ХСН периндоприлом значительно снизило риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца, а также риск развития ХСН. При лечении больных ИБС периндоприл способен подавлять механизмы прогрессирования атеросклероза, благодаря наиболее выраженному эндотелий-протективному действию и способности уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими иАПФ [8, 9]. Новая соль иАПФ — периндоприла-аргининовая — увеличивает стабильность и гигроскопичность препарата, а также срок его хранения по сравнению с предыдущей формой — третбутил-аминовой [10]. Кроме того, периндоприл обладает наибольшим коэффициентом липофильности. Именно с липофильностью связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых иАПФ [11]. В связи с этим, актуальной представляется оптимизация лечения и ведения больных стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Целью нашей работы явилась оценка кардиопротективной, антиишемической и вазопротективной эффективности периндоприла аргинина (Престариум А®, Лаборатории Сервье, Франция) у больных стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ.

Материал и методы

Критерии включения: больные стабильной стенокардией II-III ФК, длительностью более 3 месяцев, перенесённый ИМ, давностью от 2 до 5 лет, возраст старше 65 лет. Критерии исключения: аллергические

реакции или побочные явления, возникшие на фоне приёма иАПФ, острый ИМ, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до исследования, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Дизайн исследования: исследование было последовательным, открытым, рандомизированным. Длительность наблюдения составила 12-13 недель. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (33 человека) получали стандартную терапию ИБС, включающую бета-адреноблокаторы — бисопролол 5-10 мг, ацетилсалициловую кислоту 75-100 мг, статины — розувастатин 10 мг, пролонгированные нитраты — изосорбида динитрат в дозе 20-40 мг 1-2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии пользовались таблетками нитроглицерина. Пациенты 2 группы (35 человек) дополнительно к базисной терапии получали Престариум А® в дозе 10 мг/сут. На всех визитах регистрировали жалобы пациентов, отмечали нежелательные явления, контролировали клиническое состояние, артериальное давление, частоту сердечных сокращений. Инструментальные исследования (электрокардиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ) проводили исходно и через 12 нед. лечения. По основным антропометрическим, возрастным и клиническим критериям группы были сопоставимы.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включено 68 пациентов (35 мужчин и 33 женщины) стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, перенесших ИМ давностью от 2 до 5 лет, в возрасте 65-78 лет (72 ± 12 лет). У 39,7% пациентов имела место артериальная гипертензия (АГ) 1 ст. тяжести и у 60,3% — АГ 2 ст. тяжести по уровню артериального давления; сахарный диабет — у 35,3%, нарушения ритма в виде наджелудочковых экстрасистол — у 14,7%, пароксизмы фибрилляции предсердий — у 10,3% пациентов. ХСН II ФК (NYHA) наблюдалась у 23,5%, III ФК — у 14,7% больных. При оценке риска по системе SCORE умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений был у 9% пациентов, высокий — у 65% и очень высокий — у 26%. Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем пациентам проводили: трансторакальное эхокардиографическое исследование с доплерографическим анализом трансмитрального кровотока на аппарате Aloca Prosound (Япония); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с использованием портативного регистратора ЭКГ (осциллометрическим методом) Cardioscan (США); ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий с помощью аппарата Aloca Prosound 6 (Япония). При статистической обработке

Таблица 1

Динамика показателей антиишемической эффективности проводимой терапии у больных постинфарктным кардиосклерозом 1 и 2 групп ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (n=33)				Группа 2 (n=35)			
	Исходно	После лечения	p	Δ , %	Исходно	После лечения	p	Δ , %
ЧПС в сутки	3,52±0,5	0,83±0,4	<0,001	-76,4	3,65±0,6	0,5±0,05	<0,001	-86,3
ПНГ в сутки	3,83±0,5	1,20±0,3	<0,001	-68,7	3,9±0,6	1,12±0,3	<0,001	-71,3
ЧЭИМ, ЕД	4,53±3,5	2,92±0,5	<0,05	-35,5	5,07±0,5	2,82±0,3	<0,05	-55,6
ПСИМ, минуты	8,75±1,2	4,35±0,8	<0,05	-50,3	8,12±1,5	4,08±0,7	<0,05	-49,7
ГИС ST, мм	1,3±0,6	0,72±0,3	<0,05	-44,6	1,4±0,5	0,58±0,3	<0,05	-58,6
ЧСС, в минуту	85,2±3,4	70,5±5,5	>0,05	-17,2	80,3±7,2	68,4±8,3	>0,05	-14,8

Примечание: $p < 0,05$, $p < 0,001$ — достоверность различия с исходными данными.

Сокращения: $M \pm m$ — среднее значение показателя и его стандартное отклонение, ЧПС — средняя частота приступов стенокардии, ПНГ — потребность в нитроглицерине, ЧЭИМ — частота эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ — продолжительность суточной ишемии миокарда, ГИС ST — глубина ишемического смещения сегмента ST, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Динамика показателей ультразвуковой доплерографии сонных артерий у больных постинфарктным кардиосклерозом 1 и 2 групп ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (n=33)			Группа 2 (n=35)		
	Исходно	После лечения	Δ , %	Исходно	После лечения	Δ , %
ТИМ ПОСА, мл	1,09±0,2	1,01±0,1*	-7,3	1,07±0,2	0,96±0,1*	-10,3
ТИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,98±0,1*	-9,2	1,11±0,1	0,98±0,1*	-11,7
ПСП БЦА, %	15,84±10,2	15,10±9,5	-4,7	15,74±9,3	15,05±7,6	-4,4

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий.

Сокращения: ТИМ ПОСА — толщина комплекса интима-медиа правой общей сонной артерии (ОСА), ТИМ ЛОСА — толщина комплекса интима-медиа левой ОСА, ПСП БЦА — процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6,0 компании StatSoft, Inc (США). Для количественных нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения признака (M) и среднего квадратичного отклонения ($\pm m$). Сравнение групп проводили с использованием критерия t Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты

Значимое улучшение клинического состояния на фоне лечения было отмечено у всех пациентов: наблюдалось сопоставимое улучшение самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине (ПНГ). Сравнительные характеристики клинической и антиишемической эффективности проводимой терапии представлены в таблице 1. К концу исследования средняя частота приступов стенокардии (ЧПС) в сутки составила в группе 1 — $0,83 \pm 0,4$ (-76,4%, по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$). В группе 2 — $0,5 \pm 0,05$ (-86,3%, по сравнению с исходными величинами, $p < 0,001$), что на 9,9% больше, чем у пациентов 1 группы ($p < 0,05$). Показатель ПНГ в группе 1 составил $1,2 \pm 0,3$ (-68,7% по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$), в группе 2 — $1,12 \pm 0,3$ (-71,3% по сравнению с исходными показателями,

$p < 0,001$), что на 2,6% выше, чем у больных 1 группы ($p > 0,05$). ЧЭИМ снизилась в 1 группе на 35,5% ($p < 0,05$), во 2 группе — на 55,6%, что на 20,1% меньше, чем в 1 группе ($p > 0,05$). ПСИМ уменьшилась в 1 группе на 50,3% ($p < 0,05$), во 2 группе — на 49,7% ($p < 0,05$), но различия были недостоверны.

ГИС ST снизилась во 2 группе на 58,6% ($p < 0,05$) что на 14% больше ($p < 0,05$), чем в 1 группе (44,6%, $p < 0,05$). Таким образом, по данным ХМ ЭКГ, в конце периода наблюдения у пациентов обеих групп отмечено снижение ЧПС, ПНГ, ЧЭИМ, ПСИМ и ГИС ST. Необходимо отметить более выраженное достоверное снижение частоты приступов стенокардии, частоты эпизодов ишемии миокарда и ГИС ST у пациентов, принимавших Престариум А®. После проведенного лечения и результатам УЗДГ сонных артерий (табл. 2) у больных обеих групп было отмечено достоверное уменьшение ТИМ правой и левой общих сонных артерий: в группе 1 последняя уменьшилась на 7,3% ($p < 0,05$) и 9,2%, соответственно, ($p < 0,05$), во 2 группе — на 10,3% ($p < 0,05$) и 11,7% ($p < 0,05$), соответственно, что на 3% и 2,5%, было более значимым, чем в 1 группе. ПСП БИА имел тенденцию к снижению в обеих группах: в группе 1 — на 4,7%, в группе 2 — на 4,4% ($p > 0,05$).

Анализ результатов исследования структурно-функционального состояния миокарда (табл. 3) выя-

Таблица 3

**Динамика структурно-функционального состояния миокарда
у больных постинфарктным кардиосклерозом в результате проводимой терапии (M±m)**

Показатели	Группа 1 (n=33)				Группа 2 (n=35)			
	Исходно	После лечения	p	Δ, %	Исходно	После лечения	p	Δ, %
ЛП, мм	4,25±0,8	4,0±0,7	>0,05	-5,9	4,28±0,5	3,9±0,6	<0,05	-8,9
ТМЖП, мм	1,05±0,1	1,03±0,1	>0,05	-1,8	1,10±0,2	1,05±0,1	>0,05	-4,5
ТЗСЛЖ, мм	1,04±0,1	1,02±0,1	>0,05	-1,9	1,05±0,1	1,0±0,1	>0,05	-4,8
ФВ ЛЖ, %	55,8±7,9	58,3±8,7	>0,05	+4,5	56,8±4,5	59,7±6,2	>0,05	+5,1
Е/А	0,97±0,3	1,00±0,2	>0,05	-3,1	0,96±0,3	1,1±0,2	<0,05	-14,6
ДЛА, мм рт.ст.	30,5±4,9	29,5±5,1	>0,05	-3,3	28,4±4,5	27,9±5,6	>0,05	-1,8
КДР ЛЖ, см	5,4±0,3	5,0±0,2	<0,05	-7,4	5,5±0,2	4,9±0,2	<0,05	-10,9
КСР ЛЖ, см	3,9±0,3	3,6±0,3	>0,05	-7,6	4,2±0,2	3,8±0,3	<0,05	-9,5

Примечание: p<0,05 — достоверность различий.

Сокращения: ЛП — размер левого предсердия, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, Е/А — отношение пиковых скоростей наполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы и фазу систолы предсердий, ДЛА — систолическое давление лёгочной артерии, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ.

вил снижение размеров ЛП: в группе 1 — на 5,9% (p<0,05), в группе 2 — на 8,9% (p<0,05), что было на 3% больше, чем у больных 1 группы. У больных группы 2 отмечалось увеличение Е/А на 14,6% (p<0,05) и снижение КСР ЛЖ на 9,5% (p<0,05), КДР ЛЖ снижался в группе 1 на 7,4% (p<0,05), в группе 2 — на 10,9% (p<0,05), что на 3,5% больше, чем в 1 группе.

У больных обеих групп отмечалось уменьшение размеров ЛП, снижение КДР ЛЖ, однако у больных 2 группы наблюдалось увеличение отношения Е/А и снижение КСР ЛЖ. ФВ ЛЖ имела тенденцию к увеличению у больных группы 1 на 4,5%, у 2 группы — на 5,1%.

В результате наблюдения и лечения ПА частота регистрации групповой предсердной активности снизилась на 24%, а частота одиночной предсердной экстрасистолы — на 18%. Эти же показатели в группе 1 составили 12% и 8%, соответственно. Сократилось число эпизодов фибрилляции предсердий в группе 2 на 15%, в группе 1 — на 7%. В обеих группах не были зарегистрированы новые эпизоды фибрилляции предсердий у пациентов.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что включение Престариума А® в схему стандартной терапии ИБС усиливает антиишемический эффект, что подтверждается результатами ХМ ЭКГ [12]. У больных, получавших лечение Престариумом А®, наблюдалось более выраженное достоверное снижение частоты приступов стенокардии на 9,9% (p<0,05), частоты эпизодов ишемии миокарда — на 20,1% (p<0,05) и глубины ишемического смещения сегмента ST — на 14% (p<0,05) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Вазопротективные свойства Престариума А® проявились при проведении УЗДГ сонных артерий: наблюдалась тен-

денция к более выраженному снижению ТИМ сосудов: справа на 3%, слева на 2,5% больше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. Позитивное влияние Престариума А® на клиническую картину сопровождалось улучшением функционального состояния левых отделов сердца и снижением выраженности диастолической дисфункции ЛЖ [12]. Причём у пациентов, получавших Престариум А®, снижение размеров ЛП было на 3% больше, чем в группе 1, при достоверном снижении размеров ЛП в обеих группах. Кроме того, у больных группы 2 наблюдалось увеличение отношения скоростей в предсердии на 14,6% (p<0,05) и снижение КСР ЛЖ на 9,5% (p<0,05). КДР ЛЖ снижался при приёме Престариума А® на 3,5% более значимо, чем в группе 1.

Изучение прогностических аспектов применения периндоприла у пожилых людей, перенесших ИМ, не осложненный ХСН, было проведено в исследовании PREAMI [13]. Было показано значительное замедление ремоделирования сердца под влиянием периндоприла (на 46%, p<0,001). Результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что использование Престариума А® в постинфарктном периоде оказывает позитивное действие на процессы ремоделирования ЛЖ.

Заключение

Использование Престариума А® у пациентов стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ, было эффективным, что проявлялось снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов, замедлением процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшением клинического состояния, уменьшением эпизодов наджелудочковых нарушений ритма сердца, благоприятным влиянием на сердце и сосуды и оказывало, таким образом, вазопротективное и кардиопротективное действие.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update a report from the American heart association. *Circulation*. 2012; 125(1): e2-220.
2. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin. Med*. 2013; 13(1): 63-70.
3. Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Moscow, 2010 Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2010).
4. Gersh BJ, Sliwa C, Mayosi DM, et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 642-8.
5. Joshi P, Islam S, Pais P, et al. Risk Factors for Early Myocardial Infarction in South Asians Compared With Individuals in Other Countries. *JAMA* 2007; 297 (3): 286-94.
6. Adamchik AS, Solodova YuA. Research and an assessment of anti-ischemic, anti-atherosclerotic and endotheliopathy efficiency of standard therapy of coronary heart disease with inclusion of isosorbide dinitrate and nikorandil. *Farmateka* 2015; 16: 72-6. Russian (Адамчик А.С., Солодова Ю.А.. Исследование и оценка антиишемической, антиатеросклеротической и эндотелиопротективной эффективности стандартной терапии ишемической болезни сердца с включением изосорбида динитрата и никорандила. Фарматека 2015; 16: 72-6).
7. Fox KM. EUROpean On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362 (9386): 782-8.
8. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007; 73: 237-46.
9. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's proSPective Effect on Coronary a Therosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am. J. Cardiol*. 2007; 100: 159-63.
10. Karpov YuA. Perindopril arginin: new salt of inhibitor angiotensin — the turning enzyme expands possibilities of application. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6): 64-72 Russian (Карпов Ю.А. Периндоприла аргинин: новая соль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента расширяет возможности применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 64-72).
11. Napalkov DA. Perindopril therapy: organoprotective, and not just antihypertensive effect. *Kardiologija* 2012; 12: 80-3. Russian (Напалков Д.А. Терапия периндоприлом: органопротекция, а не только антигипертензивный эффект. Кардиология 2012; 12: 80-3).
12. Maksyutova AF, Maksyutova LF, Fried SA, et al. Studying of cardioprotective efficiency of a perindopril of an arginin at patients with coronary heart disease of advanced age. *Russian Journal of Cardiology. Materials of the 2nd International educational forum "Russian Days of Heart"*. 2014, 5 (109): 76. Suppl. 1. Russian (Максютова А.Ф., Максюткова Л.Ф., Фрид С.А. и др. Изучение кардиопротективной эффективности периндоприла аргинина у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. Российский кардиологический журнал. Материалы 2-го Международного образовательного форума "Российские дни сердца" 2014; 5 (109): 76. Приложение 1).
13. PREAMI: perindopril and remodeling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2000; 14: 671-9.

КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ПЛАНОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Теплова Н. В.

В статье рассматриваются практические вопросы плановой реваскуляризации миокарда, включая особенности выбора процедуры и категории пациентов, которым это вмешательство наиболее показано. Акцент делается на антитромбоцитарной терапии, времени её проведения относительно процедуры вмешательства и рекомендуемых препаратов. Данные приводятся с позиции доказательной медицины на основании недавних Европейских рекомендаций.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 97–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-97-100>

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, аспирин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, клопидогрел, клопидогрел, стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Теплова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): teplova.nv@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, АДФ — аденозиндифосфат.

Рукопись получена 01.02.2016

Рецензия получена 03.02.2016

Принята к публикации 10.02.2016

CLOPIDOGREL FOR SELECTIVE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Teplova N. V.

The article focuses on the practical issues of selective revascularization of myocardium, including the specifics of procedure and patients characteristics, whom this intervention is at most indicated. The emphasis is done on antiplatelet therapy, its timing related to the procedure itself, and on the recommended drugs. The data is provided from the point of evidence based medicine — recent European Guidelines.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 97–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-97-100>

Key words: percutaneous coronary intervention, aspirin, acetylsalicylic acid, clopidogrel, clapiatx, stable coronary heart disease, angina.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Сегодня ни для кого не секрет, что мир захлестнула пандемия атеросклероза и связанных с ним ишемических синдромов. Стенозирование артерий головного мозга, сердца, кишечника, почек, нижних конечностей ведёт к нарушению функции этих органов, а в ситуациях обострения — к острой ишемии, некрозу и тяжёлой инвалидности больного или смерти. Борьба с ишемией идёт по множеству направлений и, хотя до полной победы далеко, очень многое уже сделано. Сегодня существует достаточно эффективных методов возврата нормальной перфузии ишемизированных органов путём восстановления ширины просвета собственного сосуда (ангиопластика и стентирование) или создания обходного пути (шунтирование).

Для кардиологов особый интерес представляет ишемический синдром миокарда, вызванный стенозом коронарных артерий. Это состояние в своей хронической форме ведёт к снижению качества жизни больных, уменьшению их физических возможностей и, кроме того, к склерозированию миокарда, ишемической кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), показанием для реваскуляризации при стабильной ИБС является сохранение симп-

томов ишемии миокарда, несмотря на медикаментозное лечение и улучшение прогноза. Второй пункт особенно важен, поскольку именно в улучшении прогноза (как сердечно-сосудистого, так и жизненного) состоит цель восстановления коронарного кровотока. В рекомендациях подчёркивается [1], что методы реваскуляризации и медикаментозной терапии должны рассматриваться как комплементарные, нежели альтернативные. Другими словами, восстановление кровотока необходимо, если к этому нет противопоказаний.

Само по себе проявление ИБС, в первую очередь, — стенокардия. Она связана со снижением качества жизни, уменьшением возможностей физической активности, депрессией, частыми визитами к врачу и госпитализациями. Полезность реваскуляризации в краткосрочном и долгосрочном прогнозе была оценена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов [2, 3].

ESC рекомендует проводить реваскуляризацию в следующих случаях:

- для улучшения прогноза: стеноз ствола левой коронарной артерии >50%,
- проксимальный стеноз ПМЖВ >50%,

— двух- или трёх-сосудистое поражение со стенозом $>50\%$ и нарушением функции левого желудочка (фракция выброса $<40\%$),

— широкая область ишемии ($>10\%$ левого желудочка),

— единственная открытая коронарная артерия со стенозом $>50\%$.

Для улучшения симптоматики ИБС рекомендуется реваскуляризация при любом стенозе $>50\%$, если есть стенокардия или её эквиваленты, не отвечающие на медикаментозную терапию.

Восстановление кровотока возможно методами чрескожного вмешательства (ангиопластики и стентирования, ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ). В первом случае под местной анестезией в рентген-хирургической операционной производится пункция бедренной или лучевой артерии, через которую в аорту заводятся инструменты. Визуализация артерий производится за счёт рентгеноконтрастного вещества. Во втором случае под общей анестезией производится открытие грудной клетки, вскрытие сумки перикарда и, на фоне искусственного кровообращения или без такового, ниже места стеноза коронарной артерии подшиваются шунты — аутовенозные или аутоартериальные, — от аорты, от маммарной или подключичной артерии.

Европейские рекомендации предоставляют сравнение стратегий реваскуляризации — ЧКВ и КШ — согласно доказательной базе. В качестве критериев выбора используется степень поражения коронарного русла, включая оценку по шкале SYNTAX. При одно- или двух-сосудистом поражении без проксимального стеноза ПМЖВ предпочтительно ЧКВ (класс рекомендации I C) перед КШ (рекомендация IIb C). Чрескожное вмешательство также предпочтительно или имеет одинаковый класс рекомендации при одно- и двух-сосудистом поражении с наличием проксимального стеноза ПМЖВ, а также при поражении ствола левой коронарной артерии с индексом SYNTAX ≤ 22 . В остальных случаях (трёх-сосудистое поражение и/или индекс SYNTAX выше 23) КШ более предпочтительно.

Среди сложностей проведения ЧКВ — заболевание почек, которое может быть усугублено введением контрастного вещества. Однако выбор менее нефротоксичного средства и адекватная подготовка пациента в значительной мере снижают этот риск.

К данным рандомизированных исследований важно добавить фактор, который сложно учесть в клинических протоколах — это пожелание самого больного. ЧКВ — малоинвазивная процедура, не требующая наркоза и длительной реабилитации, мало влияющая на сопутствующую патологию больного. КШ — сложная операция, зачастую при искусственном кровообращении, которое может усугубить цереброваскулярную болезнь, а также связанная с открытием грудной клетки, наложением проводоч-

ных швов на грудину. При приблизительно равном объективном выборе пациент может предпочесть плановую малоинвазивную процедуру просто ввиду меньшего дискомфорта, её сопровождающего.

Врачу, работающему с больными стабильной ишемической болезнью сердца, следует обращать внимание на показания к реваскуляризации и при принятии решения о плановом вмешательстве начать соответствующую антитромбоцитарную терапию.

Согласно рекомендациям ESC, перед, во время и после реваскуляризации пациенты со стабильной ИБС должны получать соответствующие фармпрепараты, доказавшие свои преимущества и положительное влияние на прогноз и клинические проявления заболевания. Обязательна антитромбоцитарная терапия двумя средствами — ацетилсалициловой кислотой и антагонистом рецепторов АДФ.

Двойная антитромбоцитарная терапия включает в себя 1) нагрузочную первую дозу ацетилсалициловой кислоты 150–300 мг перорально (или 80–150 мг внутривенно), затем ежедневно 75–100 мг перорально, плюс 2) клопидогрел перорально в первой нагрузочной дозе 300–600 мг, затем 75 мг ежедневно. Более детально рекомендации выглядят следующим образом.

В качестве подготовки к ЧКВ рекомендуется (уровень доказательности I A) применить нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, как только станет известна коронарная анатомия и принято решение о проведении ЧКВ, желательно хотя бы за 2 часа до начала.

Во время ЧКВ рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты, причём если пациент не принимает её уже, рекомендуется (уровень I A) нагрузочная доза 150–300 мг (80–150 мг внутривенно). Одновременно процедура должна проходить и на фоне приёма клопидогрела (75 мг в день).

После стентирования пациенты обязаны принимать двойную антитромбоцитарную терапию для предотвращения тромбоза стента. Она рекомендуется (уровень I A) в течение хотя бы 1 месяца после установки голометаллических стентов, 6 месяцев — стентов с лекарственным покрытием (уровень I B). При высоком риске кровотечения и установленных стентах с покрытием возможно рассмотрение сокращения срока, однако это нежелательно (уровень IIb A). Также, согласно рекомендациям ESC, для пациентов с более высоким риском тромбоза было предложено использование повышенной поддерживающей дозы 150 мг клопидогрела (например, при диабете, после повторного ИМ, раннего или позднего тромбоза стента, для сложных стенозов, при ситуациях высокого риска развития окклюзии) [1]. После прекращения двойной терапии рекомендуется пожизненная монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Однако не всегда возможно применять её ввиду побочных эффектов. Поэтому в качестве монотерапии пациентам может назначаться клопидогрел.

Клопидогрел — пролекарство, проходящее метаболическое превращение двухступенчатой реакцией, включающей систему цитохрома P450 (CYP2C19). Активные метаболиты необратимо блокируют рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂, участвующие в пара- и аутокринном регулировании активации и агрегации тромбоцитов [4]. Среди средств, добавляемых к ацетилсалициловой кислоте в качестве двойной анти-тромбоцитарной терапии, клопидогрел имеет наибольший опыт применения и широкую доказательную базу. Среди исследований, доказавших его безопасность и эффективность, MATCH (107872 пациента), CHARISMA (15603 пациента), а также PACT, которое проводилось на здоровых добровольцах и показало отсутствие синдрома рикошета при внезапной отмене препарата. Особенности дозирования клопидогрела ввиду популяционной изменчивости системы цитохрома, привели к концепции двойной нагрузочной дозы (600 мг вместо исходно применявшихся 300 мг) в случае отсутствия приёма препарата на момент возникшей необходимости начала терапии.

В России в 2016г появился новый клопидогрел под торговым названием Клапитакс компании ЕСКО ФАРМА с уникальными формами выпуска (комбинация 300 мг + 75 мг в одной упаковке, а также в дозировке 150 мг). Клапитакс производится по стандартам GMP и биоэквивалентен оригинальному клопидогрелу. Среди аналогичных средств (“дженериков”) у Клапитакса наиболее близкий состав лекарственной формы к оригинальному препарату, и он имеет такой же срок хранения — 3 года.

Показанием к применению Клапитакса является предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при инфаркте миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическом инсульте (с давностью от 7 дней до 6 месяцев), диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий, остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) или с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой), фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) при наличии как минимум одного фактора риска развития сосудистых осложнений, противопоказаний к приему антикоагулянтов и низком риске развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Клапитакс выпускается в таблетках по 75 мг, 150 мг и 300 мг. При планируемом ЧКВ удобно применение формы “Клапитакс набор”, в которой есть одна таб-

75 150 300
Клапитакс
Клопидогрел

*Чтобы жить
дольше*



УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Защита от
атеротромбоза
любой локализации*

ЕСКО ФАРМА
Excellence is in idea

ЕСКО ФАРМА,
115093, Москва,
ул.Павловская, д.6;
тел. +7 495 980 95 15;
www.eskopharma.ru

1. По разнообразию форм и дозировок клопидогрела
2. По данным исследования биоэквивалентности
3. По стоимости месяца лечения при покупке большой упаковки Клапитакс 75 мг № 56 в сравнении с упаковками Клапитакс 75 мг № 7, 14 и 28, а также некоторыми другими препаратами клопидогрела

летка 300 мг для нагрузочной дозы и 28 таблеток 75 мг. Кроме того, важно, что большая упаковка препарата Клопидогрел 75 мг 56 таблеток (на 2 месяца терапии), экономически более выгодна для пациентов, длительно принимающих клопидогрел. Эти характеристики Клопидогрела (высокое качество, оптимальная цена, разные дозы, удобные формы выпуска позволяют предпочитать его перед другими препаратами клопидогрела.

Известно, что изначальная поддерживающая доза клопидогрела 75 мг в день была избрана ввиду её биологически сходного эффекта с уже применявшимся тиклопидином (500 мг в день). Более высокая доза не применялась из-за считавшегося нецелесообразным рост риска кровотечений. Однако позже, ввиду интериндивидуальной вариабельности, возник вопрос о двукратном повышении ежедневной дозы. В мета-анализе, посвящённом этому вопросу исследований, Hao PP, et al. использовали данные почти 24 тысяч пациентов в 12 исследованиях. Длительность приема 150 мг клопидогрела в разных исследованиях составила от 7 дней до 6 месяцев. Пациенты проходили плановое ЧКВ. Анализ показал, что в целом двукратная ежедневная доза приводила к уменьшению числа конечных точек и нежелательных явлений (включая инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации, тромбоз стента и др.), повышая число “малых”, т.е. клинически не выраженных, кровотечений [5]. Таким образом, наиболее целесообразно назначение двойной дозы пациентам, у кото-

рых может быть снижена реакция тромбоцитов на терапию. В частности, это пациенты с высоким индексом массы тела [6], а также имеющие генетическую особенность метаболизма клопидогрела [7]. Интересными представляются данные рандомизированного исследования ARMIDA-150 мг в котором показан дозозависимый эффект клопидогрела (сравнивали дозы 75 мг и 150 мг) на поток-зависимую вазодилатацию (обусловлена освобождением эндотелиальными клетками оксида азота), эндотелий-независимую вазодилатацию и на уровень высокочувствительного С-реактивного белка [8]. Данное исследование показало, что применение клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг в день ассоциируется не только с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем применение стандартной дозы 75 мг. Клопидогрел — на сегодняшний день единственный клопидогрел, который выпускается в дозе 150 мг, что более удобно для пациентов, с высоким риском тромбоза, принимающим клопидогрел в повышенной дозе.

Существуют и другие препараты — блокаторы рецепторов АДФ. Их применение возможно при непереносимости клопидогрела или в связи с его генетической неэффективностью. Однако, на сегодняшний день их доказательная база недостаточна для того, чтобы указывать в качестве альтернативы клопидогрелу в рекомендациях по реваскуляризации.

Литература

1. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (Russian translation). Russ J Cardiol 2015, 2 (118): 5-81. Russian (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 5-81).
2. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58(8): 849-60.
3. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2011; 32(8): 1012-24.
4. Gordeev IG, Taratukhin EO, Shaydyuk OYu. Clinical Physiology and Pharmacology of Clotting. Moscow, Silicea-Poligraf, 2013, 128p. Russian (Гордеев ИГ, Таратухин ЕО, Шайдюк О.Ю. Клиническая физиология и фармакология гемостаза. М.: Силицеа-Полиграф. 2013, 128с).
5. Hao PP, Zhang MX, Li RJ, et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg per day in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Throm Haemost 2011 Apr; 9: 627-37.
6. Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2009; 104: 1511-5.
7. Ned RM. Genetic Testing for CYP450 Polymorphisms to Predict Response to Clopidogrel: current evidence and test availability. Application: Pharmacogenomics. PLOS Currents Evidence on Genomic Tests. 2010 Sep 20. Ed.1. doi: 10.1371/currents.RRN1180.
8. Patti G, Grieco D, et al. High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. Results of the ARMIDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 771-8.

ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ РЕПЕРFUЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Хрипун А. В.¹, Малеванный М. В.¹, Куликовских Я. В.¹, Кастанаян А. А.²

Цель. Оценить эффективность фармако-инвазивной стратегии (ФИС) лечения пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ОИМнST) в условиях Ростовской области в ближайшем (госпитальном) периоде.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 587 пациентов с ОИМнST на ЭКГ, переведенных в Областной сосудистый центр ГБУ РО "РОКБ" г. Ростова-на-Дону из стационаров города и области с января 2010г по июнь 2015г с целью выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) после тромболитической терапии (ТТ) в рамках ФИС реперфузии. Медиана времени от момента появления болевого синдрома до начала ТТ составила 140 минут (межквартильный диапазон: 80,5-205 минут). В 36,5% случаев ТТ проводилась на догоспитальном этапе. Медиана времени между тромболизисом и коронарографией составила 34 ч. Результаты лечения оценивались в ближайшем (госпитальном) периоде по таким показателям, как успешность ТТ по данным динамики сегмента ST ЭКГ, степень восстановления кровотока по инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) по шкале TIMI при коронарографии после ТТ и при завершении ЧКВ, частота кровотечений по классификации TIMI и комбинированный показатель больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда).

Результаты. ТТ расценена как успешная у 52,5% пациентов. По результатам коронарографии кровотока TIMI-2/3 после ТТ наблюдался у 378 из 586 (64,5%) больных. Стентирование коронарных артерий выполнено у 548 из 586 (93,5%) больных; у 25 (4,3%) пациентов после ТТ не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, у 13 (2,2%) больных стентирование ИЗА было технически невозможно. Использование ФИС в лечении пациентов с ОИМнST позволило добиться восстановления кровотока TIMI-2/3 по ИЗА у 98,5% (у 577 из 586) пациентов. Частота больших кровотечений составила 1,9%. Тромбозов стентов и повторных инфарктов не зафиксировано, госпитальная летальность составила 3,6%, частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — 3,7%.

Заключение. ФИС позволяет увеличить временные сроки выполнения реперфузии и повысить её эффективность по сравнению с тромболизисом в тех стационарах, где нет возможности проведения первичного ЧКВ. Улучшить

отдаленные результаты ФИС позволит уменьшение времени "боль-игла", а также выполнение коронарографии в максимально короткие сроки после тромболизиса. Несмотря на то, что ФИС реперфузии соответствует особенностям региона, необходима оптимизация работы органов здравоохранения, нацеленная на проведение первичного ЧКВ максимально возможному числу пациентов.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 101–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-101-106>

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболизис, стентирование, фармако-инвазивная стратегия.

¹Областной сосудистый центр ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону; ²ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Хрипун А. В. — к.м.н., зам. главного врача, директор, Малеванный М. В. — к.м.н., зав. отделением РХМДиЛ №2, Куликовских Я. В.* — рентгенэндоваскулярный хирург, отделение РХМДиЛ №2, Кастанаян А. А. — зав. кафедрой внутренних болезней №2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rosweb@mail.ru

ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, КТ — компьютерная томография, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОЦС — областной сосудистый центр, ТТ — тромболитическая терапия, ФИС — фармако-инвазивная стратегия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction.

Рукопись получена 01.03.2016

Рецензия получена 03.03.2016

Принята к публикации 10.03.2016

IN-PATIENT OUTCOMES OF PHARMACOVASIVE REPERFUSION STRATEGY FOR ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Khripun A. V.¹, Malevanny M. V.¹, Kulikovskikh Ya. V.¹, Kastanyan A. A.²

Aim. To evaluate efficacy of pharmacovasive strategy (PCS) of treatment in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Rostovskaya Region, during the nearest (in-patient) period.

Material and methods. The analysis performed, of 587 STEMI patients, who were referred to Regional Vascular Center "ROKB" of Rostov-na-Donu city from hospitals of the city and neighborhoods since January 2010 till June 2015, with the aim to undergo percutaneous coronary intervention (PCI) after thrombolytic therapy (TT) as PCS reperfusion strategy. Timeline mediana from pain onset to the start of TT was 140 minutes (interquartile range: 80,5-205 min). In 36,5% cases, TT was done at prehospital stage. Timeline mediana between TT and PCI was 34 hours. The results were evaluated in the nearest (in-hospital) period by the parameters as success of TT by ST dynamics on ECG, the level of blood flow restore in infarction-related artery (IRA) by TIMI score on coronary arteriography after TT in finishing of PCI, the rate of bleedings by TIMI and combinatory parameter of major adverse cardiovascular events (death, recurrent MI, stroke, need for another revascularization of target vessel).

Results. TT regarded as successful in 52,5% of patients. By the results of coronary arteriography, blood flow TIMI-2/3 after TT was reached in 378 from 586 (64,5%) of patients. Stenting of coronary arteries was done in 548 among 586 (93,5%) of patients; in 25 (4,3%) of patients after TT there were no hemodynamically significant stenoses, in 13 (2,2%) patients stenting of IRA was technically impossible.

Application of PCS in STEMI treatment made it to achieve TIMI-2/3 blood flow in IRA in 98,5% (577 among 586) patients. Rate of major bleedings was 1,9%. Stent thrombosis and recurrent infarctions did not happen, in-hospital mortality was 3,6%, rate of major adverse cardiovascular events — 3,7%.

Conclusion. PCS makes it to increase time parameters of reperfusion and to increase its efficacy comparing to thrombolysis in those hospitals where it is impossible to perform primary PCI to improve long-term results of PCS it is important to reduce the time "pain-needle", and to perform coronary angiography in maximum short time after thrombolysis. Regardless that the PCS matches with the region specifics, it is important to optimize healthcare with the aim to perform primary PCI for the highest possible number of patients.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 101–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-101-106>

Key words: acute myocardial infarction, thrombolysis, stenting, pharmacovasion strategy.

¹Regional Vascular Center of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-na-Donu;

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia.

Центральное положение в системе оказания помощи пациентам с ОИМ и подъемом сегмента ST (ОИМпST) на ЭКГ занимает необходимость максимально быстрого восстановления кровотока по инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) [1, 2]. Своевременно проведенная реперфузия минимизирует повреждение миокарда, способствует сохранению функции левого желудочка, снижает смертность и инвалидизацию пациентов [3]. Предпочтительная стратегия реперфузии при ОИМпST при условии, что может быть выполнена своевременно и опытной бригадой рентгенэндоваскулярных хирургов, — это первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое доказало свое преимущество над тромболитической терапией (ТТ) в многочисленных клинических исследованиях [4]. Однако, подавляющее большинство стационаров, в которые госпитализируются пациенты с ОИМпST, не имеют возможности выполнения ЧКВ, а в те клиники, где данная возможность существует, пациенты зачастую поступают позже рекомендуемых 60–90 минут от момента первого медицинского контакта. Комбинированное применение тромболитика и ЧКВ, так называемой фармако-инвазивной стратегии (ФИС), позволяет ускорить начало проведения реперфузионной терапии, увеличить ее эффективность, расширить доступность для населения и, таким образом, оптимизировать оказание помощи пациентам с ОИМпST.

Целью исследования является оценка эффективности ФИС лечения пациентов с ОИМпST в условиях Ростовской области в ближайшем (госпитальном) периоде.

Материал и методы

Проведен анализ лечения 587 пациентов с ОИМпST, переведенных в Областной сосудистый центр ГБУ РО “РОКБ” г. Ростова-на-Дону (ОСЦ) из стационаров города и области с января 2010г по июнь 2015г для выполнения ЧКВ после ТТ в рамках ФИС реперфузии. На этапе нахождения в направляющем стационаре все пациенты после ТТ в максимально возможно короткие сроки были проконсультированы специалистами ОСЦ в режиме видеоконференции с целью определения тактики дальнейшего лечения. С января 2015г отбор пациентов для перевода в ОСЦ с целью инвазивного вмешательства после ТТ осуществлялся посредством регистра фармако-инвазивной реперфузии, позволяющего в режиме on-line отслеживать все случаи ТТ в Ростовской области и минимизировать системные задержки. Демографические и клинические характеристики пациентов после ТТ в направляющем стационаре перед переводом в Областной сосудистый центр представлены в таблице 1.

Медиана времени от момента появления болевого синдрома до начала ТТ составила 140 мин (межквартильный диапазон — 80,5–205 мин). В 36,5% случаев ТТ проводилась на догоспитальном этапе. Распределение по частоте применяемых тромболитических препаратов представлено на рисунке 1.

После проведения ТТ пациенты в обязательном порядке переводились в ОСЦ с целью выполнения коронарографии и стентирования ИЗА. Медиана времени между тромболитиком и коронарографией составила 34 ч (межквартильный диапазон: 19–52 ч). Характеристика поражения коронарных артерий после тромболитика по результатам коронарографии представлена в таблице 2.

Стентирование коронарных артерий выполнено у 548 из 586 (93,5%) больных; у 25 (4,3%) пациентов после ТТ не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, у 13 (2,2%) больных стентирование ИЗА было технически невозможно. ЧКВ проводились под местной анестезией в 100% случаев. Трансфеморальный доступ применялся в 58,2% случаев, включая конверсию с лучевого доступа у 1,4% пациентов, трансрадиальный — в 41,8%. Блокаторы Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов вводились в 19,7% случаев, ЧКВ на фоне инфузии бивалирудина проводилось 21,5% пациентам. Инотропная поддержка во время вмешательства потребовалась 8,8% больным. Внутриаортальная баллонная контрпульсация применялась в 3,1% случаев. Стентирование только ИЗА выполнено у 529 из 548 (96,5%) пациентов, стентирование двух и более коронарных артерий — у 19 из 548 (3,5%), при этом полная реваскуляризация проведена в 50,7% (у 278 из 548 чел.) случаев. Стенты с лекарственным покрытием были имплантированы у 26,1% больных, биорезорбируемые каркасы — у 9,3% пациентов.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	n=587
Возраст, М±SD лет	55,9 ± 8,5
Мужчины, n (%)	476 (81,1)
Операции коронарной реваскуляризации в анамнезе, n (%):	
коронарное шунтирование, n (%)	13 (2,2)
коронарное стентирование, n (%)	3 (0,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	79 (13,5)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	183 (31,2)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	72 (12,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	524 (89,3)
Дислипидемия, n (%)	504 (85,9)
Курящие, n (%)	336 (57,2)
Фракция выброса, М±SD %	47,2±5,9
Фибрилляция желудочков, n (%)	34 (5,8)
Острая сердечная недостаточность II–IV по Killip, n (%)	54 (9,2)
Локализация ИМ, n (%):	
передний, n (%)	244 (41,6)
нижний, n (%)	308 (52,5)
другая, n (%)	35 (5,9)

Всем пациентам на этапе скорой помощи/направляющего стационара была начата двойная дезагрегантная терапия в нагрузочных дозах. С 2012г пациенты при поступлении в ОСЦ получали нагрузочную дозу тикагрелора, включая больных, получивших нагрузочную дозу Клопидогреля. У 1,9% пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, дезагрегантная терапия была представлена комбинацией аспирина и клопидогреля.

Результаты лечения пациентов с ОИМпСТ с применением ФИС реперфузии оценивались в ближайшем (госпитальном) периоде. Успешность ТТ, проведенной на этапе направляющего стационара, определялась как снижение сегмента ST на 50% и более от исходного на ЭКГ через 60-90 мин. В ходе эндоваскулярного вмешательства оценивалась степень восстановления кровотока по ИЗА по шкале TIMI при коронарографии после ТТ и при завершении ЧКВ. В госпитальном периоде оценивалась частота кровотечений по классификации TIMI и комбинированный показатель больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда). За охваченный временной промежуток в 5,5 лет срок пребывания пациентов в стационаре с ОИМпСТ уменьшился с 18-21 дня до 11 суток, медиана времени пребывания в стационаре равнялась 13 дням.

Статистический анализ материала проведен с помощью программного пакета SPSS (версия 17.0). Использованы стандартные методы описательной статистики. Сравнительный анализ для качественных признаков выполнен с помощью критерия “хи-квадрат”. Критический уровень значимости “р” был определен как равный 0,05.

Результаты

ТТ, проведенная в направляющем стационаре, расценена как успешная у 52,5% пациентов, при этом она была достоверно более эффективной, когда проводилась на догоспитальном этапе, а не в стационаре (61,7% против 47,2%, соответственно, $p=0,0007$). Коронарография была выполнена у 586 из 587 (99,8%) пациентов, переведенным в ОСЦ из стационаров города и области после ТТ. Одному (0,2%) пациенту инвазивное вмешательство не проводилось ввиду выявленной у него в приемном отделении ОСЦ в процессе госпитализации неврологической симптоматики, в ходе экстренной КТ головного мозга зафиксировано внутричерепное кровоизлияние. По результатам коронарографии кровотоки TIMI-2/3 после ТТ наблюдался у 378 из 586 (64,5%) больных. При анализе подгрупп статистически значимой разницы по эффективности между применяемыми тромболитическими препаратами выявлено не было ($p=0,617$), за исключением стрептокиназы, способность которой восстанавливать кровотоки TIMI-2/3

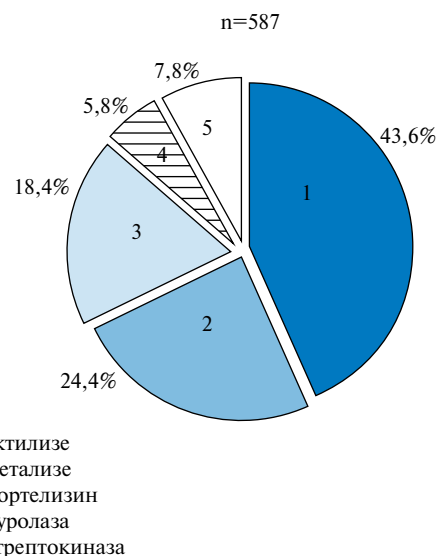


Рис. 1. Распределение по частоте применяемых тромболитических препаратов в направляющих стационарах (n=587).

Таблица 2

Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с ОИМпСТ после ТТ по результатам коронарографии

Показатель	
1-сосудистое поражение, n (%)	259/586 (44,2)
2-сосудистое поражение, n (%)	192/586 (32,8)
3-сосудистое поражение, n (%)	135/586 (23,0)
Отсутствие гемодинамически значимых стенозов, n (%)	25/586 (4,3)
Стеноз ствола левой коронарной артерии 50% и более, n (%)	43/586 (7,3)
Наличие хронической окклюзии коронарной артерии, n (%)	46/586 (7,8)
Инфаркт-зависимая артерия:	
Передняя межжелудочковая артерия, n (%)	228/561 (40,6)
Правая коронарная артерия, n (%)	259/561 (46,2)
Огибающая артерия, n (%)	69/561 (12,3)
Ствол левой коронарной артерии, n (%)	5/561 (0,9)

была достоверно ниже (рис. 2). В ходе эндоваскулярного вмешательства ангиографический успех (устранение гемодинамически значимого поражения коронарной артерии посредством стентирования с результирующим кровотоком TIMI-2/3) достигнут в 99,1% случаев. Кровоток TIMI-3 восстановлен у 526 из 548 (96,0%) пациентов, TIMI-2 — у 17 из 548 (3,1%). У 5 из 548 (0,9%) пациентов восстановить антеградный кровоток не удалось. Таким образом, использование ФИС в лечении пациентов с ОИМпСТ позволило добиться восстановления кровотока TIMI-2/3 по ИЗА у 98,5% (у 577 из 586) пациентов.

Частота кровотечений в течение госпитального периода, а также их локализация представлены в таблице 3.

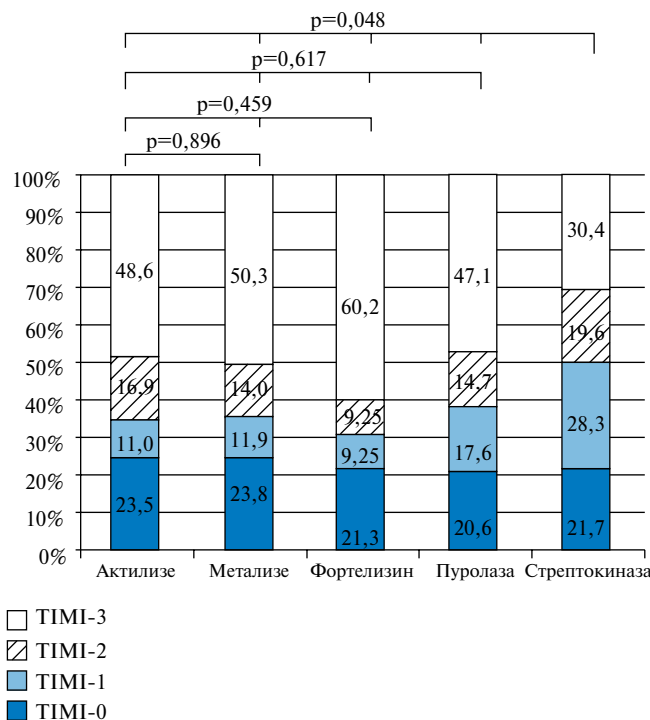


Рис. 2. Эффективность восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии по шкале TIMI в зависимости от примененного тромболитического препарата (n=586).

Таблица 3

**Тяжесть и локализация кровотечений
в течение госпитального периода
после эндоваскулярного вмешательства**

Кровотечение по классификации TIMI	
Большое, n (%)	11/587 (1,9)
Малое, n (%)	8/587 (1,3)
Минимальное, n (%)	27/587 (4,6)
Локализация кровотечения	
Внутричерепное, n (%)	1/46 (2,2)
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	16/46 (34,8)
Место сосудистого доступа, n (%)	18/46 (39,1)
Мочеполовая система, n (%)	4/46 (8,7)
Другая, n (%)	7/46 (15,2)
Переливание компонентов крови, n (%)	8/587 (1,4)

Тромбозов стентов, повторных инфарктов миокарда в госпитальном периоде не зафиксировано, госпитальная летальность составила 3,6%, частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — 3,7%.

Обсуждение

Первичное ЧКВ является “золотым стандартом” лечения ОИМпСТ при условии, что выполняется опытным персоналом и в рекомендуемые 60-90 мин от момента первого медицинского контакта [5]. Дан-

ные рекомендации основываются на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих превосходство быстро проведенного первичного ЧКВ над ТТ [4]. При этом повседневная практика показывает, что целевое время “дверь-баллон” менее 90 минут не достигается у большинства пациентов, которым выполняется первичное ЧКВ, особенно если для проведения ЧКВ необходим перевод из другого стационара [6, 7].

При ОИМпСТ положительный эффект реперфузии напрямую коррелирует со скоростью и полноценностью восстановления кровотока по ИЗА. Среди пациентов, которым в течение 90 минут восстановлен кровоток TIMI-2/3, летальность достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с кровотоком TIMI-0/1 [8]. Эти данные подтверждаются многочисленными клиническими исследованиями, которые указывают на важную связь между быстрым достижением антеградного кровотока по ИЗА и хорошими клиническими результатами, как при проведении первичного ЧКВ [9-13], так и при ТТ [14-16]. Время до начала реперфузии является самым важным показателем в системе оказания помощи пациентам с ОИМпСТ и напрямую влияет на исход лечения. Так, при анализе данных регистров NRMI-3 и NRMI-4, охватывавшего 29 222 пациента с ОИМпСТ, которым выполнили ЧКВ в сроки до 6 ч, большее время “дверь-баллон” сопровождалось более высокой госпитальной летальностью (3,0%, 4,2%, 5,7%, и 7,4% для времени “дверь-баллон” <90, 91-120, 121-150 и >150 мин, соответственно; $p < 0,01$) [7].

Временной фактор приобретает особую важность, если пациент обращается за медицинской помощью в первые часы от начала развития ОИМпСТ [10]. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов нет строгого предпочтения в пользу ЧКВ или тромболитизиса как метода выбора реперфузионной терапии в ситуации, когда пациент поступает в первые 3 ч от момента появления болевого синдрома [17]. Отчасти, это основывается на результатах исследований CAPTIM и PRAGUE-2, которые продемонстрировали, что реперфузионная терапия у пациентов с ОИМпСТ в сроки 2-3 ч от момента начала болевого синдрома характеризуется сопоставимой или более низкой летальностью при ТТ, чем при первичном ЧКВ [18, 19]. Однако выбор в пользу первичного ЧКВ рекомендован ввиду ряда преимуществ над фармакологической реперфузией: данный метод применим для большинства пациентов, позволяет восстанавливать кровоток TIMI-3 в более 90% случаев, не несет риск интракраниального кровоизлияния. Кроме того, первичное ЧКВ является методом выбора при кардиогенном шоке, нарушениях ритма (электрической нестабильности) [17, 20].

Преимущества первичного ЧКВ над ТТ тоже зависят от временного фактора [18, 19, 21]. С увеличением

времени задержки проведения ЧКВ наблюдается уменьшение его положительного влияния на снижение летальности при сопоставлении с результатами ТТ. При этом очевидное равенство в исходах у данных методов реперфузии наблюдается при задержке выполнения ЧКВ, равной 62 минутам [21]. Данный факт нашел отражение в Европейских и Американских рекомендациях, где указывается, что тромболизис предпочтительнее ЧКВ в случае, если существует задержка начала инвазивного вмешательства, т.е. если время “дверь-баллон” за вычетом времени “дверь-игла” превышает 60 минут. Таким образом, если первичное ЧКВ не может быть выполнено в оптимальные временные сроки, то быструю реперфузию можно достигнуть с помощью ТТ.

ТТ, при невозможности выполнить первичное ЧКВ в пределах 60-90 минут от момента первого медицинского контакта, не должна рассматриваться как конечный этап реперфузии и исключать инвазивное вмешательство. В последние годы был опубликован ряд крупных исследований, посвященных так называемой ФИС в лечении ОИМпСТ.

ФИС — это стратегия проведения раннего рутинного ЧКВ после фармакологической реперфузии. Помимо потенциальной возможности уменьшения времени до начала лечения, важный плюс этого подхода состоит в том, что пациенты с кровотоком TIMI-2/3 до проведения ЧКВ имеют более хорошие клинические исходы [22-24]. ФИС рассматривалась в исследованиях как в контексте определения наиболее подходящей тактики ведения пациентов с ОИМпСТ после ТТ, которую проводили ввиду невозможности выполнения первичного ЧКВ в рекомендуемые временные рамки по причине различных организационных и логистических проблем (TRANSFER-AMI, CARESS-in-AMI, NORDSTEMI), так и в качестве возможной альтернативы первичному ЧКВ, когда очевидны задержки в проведении инвазивного вмешательства — например, при переводе из другого стационара (FAST-MI, WEST, GRACIA-2, STREAM). В указанных исследованиях продемонстрировано преимущество раннего рутинного выполнения ЧКВ после ТТ над консервативной “выжидательной” стратегией, а также представлены сопоставимые результаты первичного ЧКВ и максимально быстро начатым тромболизисом с последующим обязательным инвазивным вмешательством [25-29].

ФИС реперфузии при ОИМпСТ актуальна для регионов с низкой плотностью населения, большими расстояниями до специализированного ЧКВ-центра и особенностями местности. В нашем исследовании фармакоинвазивная реперфузия применялась у пациентов, проживающих в отдаленных районах Ростовской области. У данной категории больных ввиду ряда логистических и организационных факторов проведение первичного ЧКВ в рекомендуемые временные

сроки не представляется возможным. Вследствие сложившихся обстоятельств единственной реперфузионной терапией у пациентов с ОИМпСТ является ТТ со всеми своими ограничениями. Европейская ассоциация кардиологов рекомендует переводить всех пациентов, которым проводили тромболизис, в стационар с возможностью ЧКВ для выполнения коронарографии и возможной реваскуляризации в срок 3-24 ч [5]. Такое комбинированное применение фармакологической и механической реваскуляризации позволяет использовать положительные стороны обеих методик за счет сокращения сроков начала проведения реперфузионной терапии, повышения ее эффективности, расширения доступности для населения и, как результат, оптимизировать оказание помощи пациентам с ОИМпСТ.

Проведение тромболизиса на догоспитальном этапе позволяет ускорить начало реперфузионной терапии и, следовательно, улучшить результаты лечения пациентов с ОИМпСТ. Наше исследование подтверждает большую эффективность ТТ, начатой на догоспитальном этапе (61,7% в сравнении с 47,2% в стационаре, $p=0,0007$), доля которой составила 36,5%.

В Ростовской области применяется широкий спектр тромболитических препаратов, зарегистрированных для лечения ОИМпСТ. С 2014г в области активно используется новый отечественный тромболитический препарат Фортелизин. Доля фибрин-специфичных тромболитиков в исследовании составила 92,2%. Статистически значимой разницы по эффективности между фибрин-специфичными тромболитическими препаратами выявлено не было ($p=0,617$), при этом наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению частоты достижения кровотока TIMI-3 при использовании препарата Фортелизин.

Эффективность ТТ клинически и ангиографически составила 52,5% и 64,5%, соответственно. Комбинированное применение тромболизиса и обязательного эндоваскулярного вмешательства позволило улучшить имеющиеся результаты лечения и добиться восстановления кровотока TIMI-2/3 по ИЗА у 98,5% с полным отсутствием за период госпитализации рецидивов инфарктов миокарда, характерных для стратегии консервативного ведения пациентов после ТТ [4].

У пациентов с ТТ проблема геморрагических осложнений занимает особое место. В нашем исследовании частота кровотечений в госпитальном периоде составила 7,8%, из них на долю больших по классификации TIMI пришлось 1,9%. Статистически значимой зависимости частоты кровотечений от применяемого тромболитического препарата в исследовании выявлено не было. Источник кровотечения в 39,1% случаев был пред-

ставлен местом пункции сосуда. По данной причине мы отказались от практики феморального доступа, и в последние годы для проведения интервенционных вмешательств рутинно используем лучевую артерию, что позволило полностью нивелировать геморрагические осложнения, связанные с сосудистым доступом.

Заключение

ФИС — это вторая предпочтительная стратегия реперфузии при ОИМпСТ после первичного ЧКВ, но только при условии невозможности проведения первичного ЧКВ в рекомендуемые временные сроки. Наш опыт фармакоинвазивной реперфузии показы-

вает, что данная стратегия эффективна в условиях Ростовской области. Она позволяет увеличить временные сроки выполнения реперфузии и повысить её эффективность по сравнению с тромболизом в тех стационарах города и области, где нет возможности проведения первичного ЧКВ. Улучшить отдаленные результаты ФИС позволит уменьшение времени “боль-игла”, а также выполнение коронарографии в максимально короткие сроки после тромболиза. Несмотря на то, что ФИС реперфузии соответствует особенностям региона, необходима оптимизация работы органов здравоохранения, нацеленная на проведение первичного ЧКВ максимально возможному числу пациентов.

Литература

- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-58.
- Ribichini F, Ferrero V, Wijns W. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 131-57.
- Kleinschmidt K, Brady WJ. Acute coronary syndromes: an evidence based review and outcome-optimizing guidelines for patients with and without procedural coronary intervention (PCI). Part III. Fibrinolytic therapy, procedural coronary intervention, multimodal approaches, and medical prophylaxis with low molecular weight heparins. *Hospital Medicine Consensus Reports*. Atlanta, GA: American Health Consultants. 2001.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
- Steg PG, James SK, Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
- McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 45-51.
- Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMII)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-7.
- Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammad A, et al. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 62-8.
- Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999; 100: 14-20.
- Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 289-95.
- Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
- De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004; 25: 1009-13.
- Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P, et al. Outcome in patients transferred for percutaneous coronary intervention (a National Registry of Myocardial Infarction 2/3/4 analysis). *Am J Cardiol* 2005; 96: 1227-32.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
- Steg PG, Bonney E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
- Pollack CV, Cohen M. Outcome-effective management of acute coronary syndromes: guidelines, protocols, and recommendations for emergency medicine practice. CEVAT Panel Reports. Atlanta, GA: American Health Consultants. 2002.
- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-6.
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-8.
- De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1363-7.
- Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction trials. *Circulation*. 2001; 104: 636-41.
- Armstrong PW. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1530-8.
- Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 102-10.
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-18.
- Danchin N, Coste P, Ferri res J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268-76.
- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. CARESS-in-AMI (Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОСТИНФАРКТНОГО СОСТОЯНИЯ

Галявич А. С.

Выделение клинического варианта течения позволяет назначить дифференцированное лечение и индивидуализировать рекомендации по ведению пациентов после инфаркта миокарда.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 107–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-107-110>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктное состояние, сердечная недостаточность.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия.

Галявич А. С. — профессор, зав. кафедрой кардиологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
agalyavich@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ХСЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.02.2016

Рецензия получена 19.02.2016

Принята к публикации 26.02.2016

CLINICAL TYPES OF POSTINFARCTION STATE

Galyavich A. S.

A definition of the clinical type makes it to prescribe differentiated treatment and to individualize recommendations for the patients follow-up after myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 107–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-107-110>

Key words: myocardial infarction, postinfarction state, heart failure.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Имеющиеся современные рекомендации по диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ) [1–4] описывают только общие вопросы по ведению больных после выписки из стационара. Другая часть рекомендаций [5, 7] посвящена ведению пациентов с явной сердечной недостаточностью (СН), в том числе и после перенесенного ИМ.

Клинический опыт показывает, что после перенесенного ИМ дальнейшая жизнь пациентов складывается по-разному. У некоторых пациентов амбулаторный период после выписки из стационара протекает благоприятно и без всяких последствий. О перенесенном ИМ может говорить только выписка из истории болезни и электрокардиограмма (ЭКГ), записанная в острую стадию заболевания. У других пациентов после выписки из стационара возникают симптомы стенокардии и СН. Ряд пациентов после ИМ приобретают нарушение ритма сердца, чаще всего фибрилляцию предсердий. Часть пациентов после первого перенесенного ИМ нередко поступают с повторным (и иногда с несколькими повторными) в течение года ИМ.

В нашей стране сложилось так, что период после ИМ на амбулаторном этапе чаще всего характеризуется термином “постинфарктный кардиосклероз”. Однако, в отношении термина “постинфарктный кардиосклероз” нет согласованного мнения. Зарубежными специалистами данный термин практиче-

ски не применяется, вместо него используется словосочетание “старый (“old”) инфаркт миокарда”. С патологоанатомической точки зрения постинфарктный кардиосклероз — это участок соединительной ткани (рубец) в том месте, где должен находиться здоровый миокард. Наличие данного патологического изменения в мышце сердца следует доказать. Рубец в миокарде в клинических условиях может быть верифицирован такими современными методами визуализации как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (наиболее точная диагностика) и сцинтиграфия миокарда.

В связи с неоднородностью клинических и инструментальных проявлений постинфарктного периода и со сложностью выявления постинфарктного кардиосклероза мы предлагаем использовать термин “постинфарктное состояние”, в течение которого выделяем несколько клинко-инструментальных вариантов.

Клинко-инструментальные варианты постинфарктного состояния.

Вариант 1. Постинфарктное состояние без клинических проявлений с сохранённой сократительной функцией миокарда.

В большинстве случаев — это молодые относительно молодого возраста с односторонним поражением коронарных артерий, которым была проведена своевременная реваскуляризация миокарда —

стентирование коронарных артерий или ранний тромболизис. Данную категорию пациентов весьма трудно отнести к категории постинфарктного кардиосклероза в связи с быстрым восстановлением коронарного кровотока. При своевременно проведенном стентировании коронарных артерий течение стационарного периода ИМ протекает чаще всего без осложнений. Процессы ремоделирования миокарда не наблюдаются.

При выписке из стационара большинство пациентов не предъявляют никаких жалоб.

На ЭКГ покоя изменения могут быть минимальными (небольшой зубец Q) или признаки очагового поражения миокарда могут отсутствовать. Тем не менее, иногда у больных с минимальными изменениями на ЭКГ после ИМ по данным коронарной ангиографии (КАГ) может иметь место многосудистое поражение, что требует тщательного контроля за состоянием пациентов на амбулаторном этапе.

В большинстве случаев данный вариант течения требует применения средств, воздействующих на коронарный (системный) атеросклероз (в первую очередь, статинов) и антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов).

Вариант 2. Постинфарктное состояние с бессимптомной дисфункцией миокарда.

В результате перенесенного ИМ снижается насосная функция сердца, определяемая по фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) или МРТ сердца.

В большинстве случаев обстоятельствами возникновения дисфункции ЛЖ является отсутствие проведения реваскуляризации миокарда, либо её неэффективность.

Пациент чувствует себя неплохо, не предъявляя жалоб. Однако сниженная фракция выброса ЛЖ является прогностически неблагоприятным фактором.

Учитывая, что данный вариант постинфарктного состояния не имеет субъективных признаков, пациенты не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не возникнут клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН). Принимая во внимание снижение сократительной способности миокарда можно предположить, что здесь имеется постинфарктный кардиосклероз, заменивший нормальную ткань сердца, что и привело к дисфункции миокарда. Хотя не исключается вариант и сниженного кровоснабжения миокарда с последующей его дисфункцией в результате прогрессирующего многосудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Вариант 3. Постинфарктное состояние с клиническими проявлениями СН и дисфункцией миокарда.

Данному варианту диагностики и лечения постинфарктного периода посвящен ряд рекомендаций, которые регулярно обновляются [5, 7].

В большинстве случаев клинически явная СН возникает при ИМ с подъёмом сегмента ST и формированием зубца Q на ЭКГ. Она характеризуется типичными жалобами (сердцебиение и одышка при физической нагрузке, появление отёков на нижних конечностях) и снижением сократительной способности по данным ЭхоКГ (как правило, ниже 40%). При обнаружении на ЭхоКГ зон акинеза сомнений в наличии постинфарктного кардиосклероза не возникает.

Обстоятельства возникновения СН у больных с данным вариантом те же самые, что и при бессимптомной дисфункции ЛЖ — отсутствие проведения реваскуляризации миокарда, либо её неэффективность. Реже данный вариант постинфарктного состояния возникает при ИМ без подъёма сегмента ST. Как правило, при этой форме ИМ на развитие ХСН влияют такие факторы, как многосудистое поражение коронарных артерий, сопутствующие заболевания (чаще всего сахарный диабет, хроническая болезнь почек), пожилой возраст и ряд других причин.

Пациенты с данным вариантом постинфарктного состояния требуют наиболее пристального внимания медиков, поскольку необходимо применение широкого круга немедикаментозных и медикаментозных методов воздействия при тщательном контроле ряда параметров (веса, диуреза, числа сердечных сокращений, артериального давления). Лечение данной категории пациентов проводится в соответствии с современными рекомендациями [5, 7].

Вариант 4. Постинфарктное состояние с нарушениями ритма и проводимости.

При выписке больного из стационара после инфаркта миокарда возможно сохранение ряда **нарушений ритма сердца**:

- синусовой тахикардии;
- фибрилляции предсердий;
- трепетания предсердий;
- пароксизмов желудочковой тахикардии.

Наличие синусовой тахикардии, при исключении других возможных причин, чаще всего свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда. В этих случаях, после оценки фракции выброса ЛЖ по ЭхоКГ, проводятся мероприятия, рекомендуемые для лечения ХСН.

Причинами желудочковых нарушений ритма сердца в большинстве случаев являются очаги кардиосклероза, вокруг которых возникают волны re-entry.

Из нарушений ритма сердца, возникающих при ИМ и сохраняющихся при выписке больного из стационара, наиболее частым является фибрилляция предсердий, реже — трепетание предсердий. Причинами фибрилляции предсердий во время или после инфаркта миокарда могут быть не только очаги кардиосклероза в предсердиях, но и дилатация предсердий, повышение внутрисердечного давления.

Фибрилляция предсердий опасна развитием и прогрессированием следующих клинических проявлений:

- 1) прогрессированием СН;
- 2) риском возникновения эмболических осложнений — мозгового инсульта, повторного ИМ, эмболий в другие жизненно важные органы (в частности, в почки). Наличие фибрилляции предсердий после ИМ требует применения пероральных антикоагулянтов с тщательным контролем свёртывания крови по уровню МНО.

Ведение пациентов после ИМ с фибрилляцией предсердий проводится в соответствии с соответствующими современными международными рекомендациями [6] с учетом ряда факторов (сократимости миокарда, наличия дислипидемий).

При выписке больного из стационара после ИМ возможно сохранение на ЭКГ следующих нарушений проводимости сердца:

- блокада левой ножки пучка Гиса;
- блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса;
- блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса;
- блокада правой ножки пучка Гиса;
- двух- и трехпучковые блокады.

Блокады ножек пучка Гиса, возникшие в острую стадию ИМ, требуют регулярного ЭхоКГ контроля, поскольку могут способствовать более быстрому прогрессированию ХСН в результате выраженной диссинхронии работы сердца.

Такие нарушения проводимости, как атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степеней, синоатриальная блокада 2 степени должны быть скорректированы в острой стадии инфаркта миокарда в стационаре с помощью электрокардиостимуляции.

Вариант 5. Постинфарктное состояние с наличием аневризмы ЛЖ.

Аневризма сердца (в переводе с греч. — “расширение”) — патологическое выпячивание стенки в месте её истончения, состоящее из соединительной ткани (кардиосклероз).

Аневризма ЛЖ клинически может не проявляться или сопровождаться симптомами ХСН. Наряду с последними у пациента могут быть желудочковые нарушения ритма сердца — от безобидной экстрасистолы до пароксизмов желудочковой тахикардии. На ЭКГ имеется “застывшая” картина острой стадии ИМ, хотя она не является абсолютным признаком аневризмы. Наличие аневризмы сердца верифицируется одним из методов визуализации (ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда, МРТ сердца).

В большинстве случаев при наличии постинфарктной аневризмы ЛЖ развивается симптомная или бессимптомная дисфункция ЛЖ, лечение которой сегодня хорошо обосновано и представлено в соответствующих рекомендациях [5, 7].

Вариант 6. Постинфарктное состояние с повторным ИМ.

Данный вариант требует выяснения причины возникновения повторных ИМ, которые могут быть связаны:

- 1) с неадекватным лечением (или отсутствием лечения) после выписки больного из стационара — например, прекращение приёма антиагрегантов после установки стента в коронарную артерию;
- 2) с сохранением и/или прогрессированием таких факторов риска ИБС как выраженная (неконтролируемая) артериальная гипертензия, курение, декомпенсированный сахарный диабет;
- 3) с агрессивным течением атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Во всех случаях возникновения повторного ИМ следует рассмотреть вопрос о проведении КАГ для решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

При наличии повторного ИМ (повторных инфарктов), свидетельствующего о значительном и быстро прогрессирующем коронарном атеросклерозе, нередко требуется рассмотреть вопросы немедикаментозного воздействия на дислипидемию, в том числе механическое удаление из периферической крови наиболее атерогенных фракций (аферез ХС-ЛНП, ХС-ЛПОНП).

Вариант 7. Постинфарктное состояние с сопутствующей гипертонической болезнью.

Причинами снижения резерва кровотока коронарных артерий у больных артериальной гипертензией, кроме коронарного атеросклероза, могут быть комбинации различных факторов разной степени выраженности [8], увеличение гемодинамической нагрузки (неадекватный контроль высокого артериального давления); неадекватность кровоснабжения миокарда из-за его гипертрофии; дисфункция эндотелия; увеличение внутрисердечного давления; активация симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем.

Наличие выраженного коронарного атеросклероза, имеющегося у большинства больных после ИМ, значительно усугубляет течение обоих заболеваний. Кроме того, вопросы подбора лекарственных средств при сочетании гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, а также проблемы их взаимодействия являются весьма сложными. Оптимальными, с точки зрения воздействия на патогенетические механизмы обоих заболеваний, являются бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и, в меньшей степени, диуретики.

Заключение

В вышедшей недавно монографии автора [9] приведены наиболее типичные клинические примеры вариантов постинфарктного состояния и разобраны подходы к их лечению. Течение постинфарктного

периода, разумеется, не ограничивается перечисленными выше вариантами, возможны комбинации 2-3 или 4 вариантов. Однако выделение клинического

варианта течения позволяет подойти более осмысленно к назначению лекарственных средств и рекомендаций по дальнейшему ведению пациентов.

Литература

1. 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569-19.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-140.
3. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Recommendations of society of emergency cardiology. *Emergency cardiology* 2014, 1: 42-62. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная кардиология 2014, 1: 42-62).
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016, 37: 267-315.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33:1787-847.
6. Camm A, Kirchhof P, Lip G et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-429.
7. National guidelines OSSN, RSC and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Of Cardiac Failure.* 2013, 7: 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013, 7: 379-472).
8. Galyavich AS. Detection of coronary heart disease in patients with arterial hypertension: a problem exists. *Arterial hypertension* 2014, 3: 142-4. Russian (Галевич А. С. Выявление ишемической болезни сердца у пациентов с артериальной гипертензией: проблема существует. Артериальная гипертензия 2014, 3: 142-4).
9. Galyavich AS. Post-infarction state. Kazan: publishing house MedDoc, 2013 p. 104. Russian (Галевич А. С. Постинфарктное состояние. Казань: ИД МедДок, 2013 с. 104).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Солодун М. В.

В настоящее время инфаркт миокарда является значимой медико-социальной проблемой. Смертность в течение года после перенесенного инфаркта миокарда продолжает оставаться высокой, несмотря на терапию всеми, рекомендованными для улучшения прогноза, препаратами. В качестве одной из возможных причин неблагоприятного прогноза может рассматриваться лекарственная устойчивость, связанная с полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. В данном обзоре обобщены некоторые, имеющиеся на данный момент, литературные сведения о влиянии полиморфизма генов *SLCO1B1*, *LIPC*, *CYP2C19*, *ACE*, *ADRB1* на эффективность фармако-терапии при инфаркте миокарда, что может быть полезным, как для дальнейших научных исследований, так и для улучшения качества долгосрочного лечения данного заболевания путем персонализации медикаментозной терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-111-116>

Ключевые слова: полиморфизм генов, фармакогенетика, персонализированная медицина, прогноз после инфаркта миокарда.

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава России, Рязань, Россия.

Солодун М. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mariyasolodun@mail.ru

ADRB1 — ген бета-1-адренорецептора, *CYP2C19* — цитохром P450 2C19, *LIPC* — ген печеночной липазы, *SLCO1B1* — ген, кодирующий белок-переносчик органических анионов, АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ACE — ген ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 02.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 07.12.2015

CONSERVATIVE THERAPY IN MYOCARDIAL INFARCTION: THE IMPACT OF GENETIC FACTORS

Solodun M. V.

Recently, myocardial infarction is a significant medical and social problem. Mortality in one year after infarction remains high, regardless the therapy with all recommended for the prognosis improvement medications. As one of probable reasons for adverse prognosis could be considered drug tolerance, related to genes polymorphism, responsible for pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. Current review summarizes some available at the moment literature data in the genes *SLCO1B1*, *LIPC*, *CYP2C19*, *ACE*, *ADRB1* polymorphism influence on the effectiveness of myocardial infarction therapy, that might be useful for further scientific investigation or improvement of long term treatment of this disease by personalization of drug therapy.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-111-116>

Key words: genes polymorphism, pharmacokinetics, personalized medicine, prognosis after myocardial infarction.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

“Мы раньше думали, что нашу судьбу определяют звезды. Сейчас мы знаем, что во многом судьба — это наши гены”,

Нобелевский лауреат Джеймс Уотсон

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения. Наибольший процент летальных исходов во многих странах мира приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Чуть более половины всех летальных случаев ИБС составляет смерть от инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Популяция выживших пациентов характеризуется высоким процентом инвалидизации и значительным снижением качества жизни.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении данного заболевания, выживаемость и качество жизни после перенесенного ИМ продолжает оставаться важной про-

блемой современной медицины. Результаты исследования GRACE свидетельствуют о том, что около 12% пациентов погибают в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) [2]. По данным Американской ассоциации сердца, в течение первого года после ИМпСТ умирает около 5-15% больных от общего количества выписавшихся из стационара [3]. Это указывает на необходимость более детального изучения неблагоприятных прогностических факторов и совершенствования системы лечения и вторичной профилактики ИМ.

Наряду с другими известными факторами, неблагоприятные исходы болезни могут быть связаны с генетически детерминированной устойчивостью человека к основным группам лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после перенесенного ИМ. Генетические факторы не только вносят вклад в возникновение заболевания, но и способны оказывать влияние на выраженность его течения, исход

и успех лечебных мероприятий. Вариабельность ответа на медикаментозное лечение во многом определяется полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов [4-6]. В настоящее время известно много полиморфизмов, ассоциированных с неодинаковой выраженностью терапевтического ответа на антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ). Однако, вопрос об их эффективности и влиянии на исходы после перенесенного ИМ остается нерешенным.

В данном обзоре обобщены некоторые имеющиеся на данный момент литературные сведения о влиянии полиморфизма некоторых генов на эффективность фармакотерапии при ИМ, что может быть полезным как для дальнейших научных исследований, так и для улучшения качества долгосрочного лечения данного заболевания путем персонализации медикаментозной терапии.

Гены-регуляторы липидного обмена и эффективность статинотерапии

В процессе метаболизма статинов принимает участие белок-переносчик органических анионов ОАТР-С, который осуществляет транспорт статинов из крови в печень. Последний кодируется полиморфным геном *SLCO1B1*. Установлено, что носительство аллеля С полиморфного маркера *SLCO1B1*5* (с.521Т>С, rs4149056) характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом этого является замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием на мышечную ткань вплоть до рабдомиолиза [7].

Кроме того, полиморфизм *SLCO1B1*5* является причиной вариабельности терапевтического ответа на статинотерапию. При изучении фармакокинетики аторвастатина Pasanen МК, et al. было установлено, что гомозиготы по аллелю С демонстрируют на 144% ($p<0,001$) и 61% ($p=0,049$) большую площадь под кривой концентрация-время, чем гомозиготы по аллелю Т и гетерозиготы, соответственно [8]. У носителей генотипа ТТ отмечен статистически значимо более выраженный регресс уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне лечения аторвастатином по сравнению с носителями генотипов СТ и СС, в то время как разницы между двумя последними не обнаружено [9].

Однако существуют исследования, результаты которых демонстрируют отсутствие значимой разницы в снижении атерогенных липидов крови у носителей разных аллелей и генотипов *SLCO1B1*5* [10, 11]. В крупном исследовании SEARCH, охватывающем более 16000 респондентов, не отмечено зависи-

мости гиполипидемического действия симвастатина от полиморфного маркера *SLCO1B1* [12].

Недостаточно изученным остается вопрос и о полиморфизме гена печеночной липазы, *LIPC* (C514T) — ключевого фермента метаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме этого, печеночная липаза вовлечена в процесс образования ЛПНП, реализовывая, таким образом, проатерогенное действие. Активность данного фермента зависит от полиморфизма *LIPC* (C514T) и снижается на фоне терапии статинами.

Мутацию *LIPC* (C514T) связывают с повышением содержания в крови ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности [13]. Получены сведения о более интенсивном подавлении активности печеночной липазы и, следовательно, более заметном снижении уровня ЛПНП у гомозигот по аллелю С по сравнению с обладателями аллеля Т. Продemonстрировано положительное влияние на динамику ЛПНП и ЛПВП, а также превосходство в отношении регресса атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии носительства генотипа СС над генотипами СТ и ТТ [14].

По нашим данным, не выявлено значимого влияния полиморфизма генов *SLCO1B1*5* и *LIPC* (C514T) на 3-месячный прогноз после перенесенного ИМ [15]. Однако наше исследование было ограничено небольшим количеством респондентов и краткосрочностью наблюдения. Крупных исследований, оценивающих прогностическое значение данных полиморфных генов при ИМ, не проводилось.

Полиморфизм гена *CYP2C19*: влияние на метаболизм и клиническую эффективность клопидогреля

В настоящее время двойная антиагрегантная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и препаратов тиенопиридинового ряда прочно вошла в рутинную практику ведения пациентов, перенесших острые коронарные события. Наиболее широко используемым тиенопиридиновым представителем является клопидогрель. Это вещество является пролекарством и его превращение в активную форму происходит в печени при участии ферментов системы цитохрома Р450. Наибольшая роль отводится энзиму *CYP2C19*, вклад которого составляет 45% на стадии образования 2-оксо-клопидогреля и 29% при формировании тиолового активного метаболита клопидогреля [16]. Именно с полиморфизмом гена, кодирующего данный фермент, связывают вариабельность терапевтического ответа на клопидогрель. Полиморфизм, ассоциированный с полной функциональной активностью, обозначается как *CYP2C19*1* (генотип *CYP2C19*(*1/*1)) или “дикий” тип. Полиморфные варианты *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* обуславливают снижение или утрату функциональной способности энзима как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, и называются “медленными метаболизаторами”.

Вклад полиморфизма гена *CYP2C19* в формирование феномена резистентности к клопидогрелю подтвержден многочисленными исследованиями. Так, рандомизированное исследование ISAR называет носительство аллеля *2 *CYP2C19* независимым предиктором тромбоза стента в течение 30 дней [17]. Трехкратное увеличение риска тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и наличием аллеля *CYP2C19**2 показало и исследование TRITON-TIMI [18].

Исследование, выполненное на китайской популяции, обнаружило увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года после ЧКВ в 3,65 раза в группе носителей хотя бы одного мутантного аллеля *CYP2C19* (*2 или *3) по сравнению с “диким” генотипом [19].

Мета-анализ девяти исследований, в который вошли 9685 пациентов, показал статистически значимо более высокий риск смерти по кардиальным и сосудистым причинам, а также тромбоза стента у пациентов, являющихся “медленными метаболиторами”, по сравнению с лицами, не имеющими в генотипе аллелей со сниженной функциональной активностью [20].

В метаанализе, проведенном Holmes MV, et al., с включением 32 исследований общей численностью 42 тысячи респондентов, генотип оказывал влияние только на частоту возникновения тромбоза стента, связи с другими сердечно-сосудистыми исходами не продемонстрировано [21].

В то же время, результаты крупного рандомизированного исследования PLATO обнаружили связь различных полиморфных маркеров *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС только в ранние сроки заболевания, через год наблюдения различия не были значимы [22].

Накопленные знания послужили основанием для внесения в 2010г в инструкцию по применению оригинального клопидогреля сведений о влиянии мутантного гена *CYP2C19* на эффективность терапии. Американская ассоциация сердца и Американское общество кардиологов, Европейское общество кардиологов отмечают необходимость генотипирования по *CYP2C19* с целью обнаружения аллелей “медленных метаболиторов” и рекомендуют его для некоторых групп пациентов с высоким риском тромботических осложнений, главным образом при ОКС и планируемом ЧКВ [23, 24]. Российские рекомендации по фармакогенетическому тестированию также называют подобные клинические ситуации показанием к проведению теста [25]. На основании этого обозначены пути преодоления существующей проблемы: увеличение как нагрузочной, так и плановой дозы клопидогреля или выбор другого антиагреганта, не подверженного влиянию полиморфизма *CYP2C19*

[25, 26]. Однако, в клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым ИМпСТ данный тест не входит [27].

Учитывая тот факт, что частота носительства аллеля *CYP2C19**2 в российской популяции составляет около 13,3% [28], а у больных ИБС этот показатель несколько выше, (частота встречаемости генотипов со сниженной метаболической активностью может достигать 27,3% [29]), представляется важным для нашей страны продолжить изучение влияния полиморфизма *CYP2C19* на течение постинфарктного периода для определения значимости генотипирования по *CYP2C19* и оптимизации ведения больных с ИМ.

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE*: влияние на процесс ремоделирования миокарда и терапию ингибиторами АПФ

Одной из приоритетных задач в ведении постинфарктных больных является контроль деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Препараты группы ингибиторов АПФ убедительно доказали свое преимущество в реализации этой цели. Мишенью данного класса лекарственных средств выступает АПФ — ключевой участник ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Экспрессия АПФ контролируется геном АПФ (*ACE*). Ген *ACE* локализован в длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q23 и является полиморфным. Известно несколько полиморфизмов данного гена, наиболее значим из них инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D). Он обусловлен вставкой (Insertion, I) или отсутствием (Deletion, D) в 16 интроне фрагмента, состоящего из 287 пар нуклеотидов.

Концентрация АПФ в крови коррелирует с наличием аллеля D; у лиц с генотипом DD уровень АПФ в плазме крови наиболее высок [30]. Гомозиготы по аллелю I имеют самый низкий уровень экспрессии АПФ среди всех генотипов, носители генотипа ID занимают промежуточное положение.

Это послужило основанием рассматривать аллель D гена *ACE* в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИМ. Выявлена ассоциация аллеля D с развитием ИМпСТ [31]. Показано увеличение вероятности развития повторных ИМ, жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности при гомозиготном присутствии аллеля D в генотипе [32].

Некоторыми исследователями генотип DD назван в качестве независимого предиктора неблагоприятного годичного и двухлетнего прогноза после ОКС [33]. Выживаемость после ОКС при гомозиготном носительстве аллеля I достоверно превышала таковую в группах лиц с другими генотипами. У обладателей генотипа DD такие неблаго-

приятные события, как нефатальный ИМ, прогрессирование стенокардии, сердечная смерть, регистрировались статистически значимо в 7 раз чаще, чем при генотипе II [34].

Как известно, прогноз после перенесенного ИМ во многом зависит от степени поражения сердца. К настоящему времени накоплено много знаний о влиянии аллеля D и генотипа DD полиморфного маркера I/D на развитие гипертрофии левого желудочка [35] и размеры левого предсердия у пациентов с ИМ. Генотип DD достоверно ассоциировался с худшими параметрами ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиографии и удлинением сроков госпитализации [36].

Принимая во внимание указанные литературные данные, можно связать выраженность структурных и функциональных постинфарктных изменений сердца с присутствием в генотипе тех или иных вариантов полиморфного маркера I/D.

Для уменьшения ремоделирования миокарда используются ингибиторы АПФ. Однако на сегодняшний день нет единого мнения о вкладе полиморфизма гена *ACE* в выраженность благоприятного воздействия ингибиторов АПФ на процесс структурно-функциональной перестройки миокарда. Так, мета-анализ, объединивший 28 исследований, выявил ассоциацию генотипа DD с гипертрофией левого желудочка, однако антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ нивелировала эту взаимосвязь [37].

В других исследованиях, напротив, отмечена ассоциация аллеля D и генотипа DD не только с гипертрофией левого желудочка, но и с недостаточной эффективностью антигипертензивного лечения. В частности, для монотерапии эналаприлом продемонстрировано отсутствие значимого снижения артериального давления при наличии генотипа DD и выявлена ассоциация индивидуальной чувствительности к препарату с генотипом II [38].

Наконец, крупное исследование GenHAT, проведенное с участием почти 38 000 респондентов, опровергает мнение о полиморфизме I/D гена *ACE* как о маркере индивидуального ответа на антигипертензивную терапию [39].

Таким образом, на данный момент нет достаточных оснований для того, чтобы с уверенностью назвать какой-либо генотип полиморфного варианта I/D гена *ACE* маркером неэффективности ингибиторов АПФ и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИМ.

Роль генетического полиморфизма в терапии бета-адреноблокаторами

Немаловажное значение в позитивности течения постинфарктного периода имеет и регуляция активности симпатoadреналовой системы. Негативное

действие катехоламинов опосредовано, главным образом, через бета1-адренорецепторы. Бета1-адренорецепторы кодируются геном *ADRB1*, локализованным в 10 хромосоме (локус 10q25.3). Существует два наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма данного гена: Gly49Ser и Gly389Arg. Они относятся к классу фармакодинамических — присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами, что не может не отразиться на чувствительности рецептора к агонисту и результативности терапии бета-адреноблокаторами (БАБ).

Эффективность терапии БАБ в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* наиболее широко изучена у пациентов с АГ и ХСН. Продemonстрировано значительное преимущество генотипа Arg389Arg в снижении диастолического артериального давления как при однократном, так и при длительном приеме метопролола, в сравнении с генотипом GlyGly. Наиболее выраженный гипотензивный отклик на длительный прием метопролола демонстрировали лица, одновременно являющиеся гомозиготами Arg389Arg и Ser49Ser [40].

Генотип Arg389Arg демонстрировал больший ответ на БАБ по снижению конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также по увеличению фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН [41, 42]. Влияние на структурно-функциональную перестройку миокарда отмечено и для полиморфизма Gly49Ser: более выраженное снижение конечного диастолического объема при длительном приеме метопролола зарегистрировано при носительстве аллеля Gly49 [42].

Наряду с этим, существуют исследования, не обнаружившие разницы в динамике артериального давления, частоты сердечных сокращений и фракции выброса левого желудочка у носителей различных генотипов полиморфного гена *ADRB1* на фоне терапии БАБ [43].

Что касается влияния полиморфизма гена *ADRB1* на прогноз после ИМ, то в доступной литературе имеется лишь небольшое количество исследований, посвященных этой проблеме, и их результаты носят противоречивый характер [44, 45].

Заключение

Таким образом, в настоящее время можно считать установленным, что терапевтический ответ на основные лекарственные средства, применяемые для лечения ИМ, отличается значительной вариабельностью в зависимости от генотипа. Результативность терапии во многом может быть обусловлена полиморфизмом генов-регуляторов липидного обмена, тромбообразования, симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Носительство мутантных аллелей служит причиной недостижения целевых

значений уровня липидов крови и гемодинамических параметров, а также недостаточного подавления избыточной агрегационной способности тромбоцитов, усугубляя тем самым течение постинфарктного периода.

Принимая во внимание вышеизложенные факты, можно сказать, что наиболее изученным в настоящее время является вопрос о значении полиморфизма гена *CYP2C19* для терапии клопидогрелом, однако

последний требует дальнейших научных обоснований. Данные о вкладе полиморфизма генов *ACE*, *ADRB1*, *SLCO1B1* и *LIPC* в успехи фармакотерапии ИМ отличаются противоречивостью и недостаточной точностью. Становится очевидной необходимость углубленного изучения влияния генетического полиморфизма на исходы после ИМ с целью оптимизации фармакотерапии данного заболевания путем ее персонализации.

Литература

- Healthcare in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2013. Russian (Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2013).
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
- Antman EM., Hand M, Armstrong PW. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-47.
- Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV, et al. Clinical pharmacogenetics. М.: Gjeotar-Media; 2007. Russian (Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., и др. Клиническая фармакогенетика. М.: Гэотар-Медиа; 2007).
- Trenk D, Hochholzer W, Fromm M.F, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1925-34.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30 (8): 916-22.
- Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina JuV, et al. *SLCO1B1* gene polymorphism and statin-associated myopathy in Russian patients. *Russ J Cardiol* 2014; 10 (114): 69-72. Russian (Петров В.И., Смушева О.Н., Соловкина Ю.В., и др. Полиморфизм гена *SLCO1B1* и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. Российский кардиологический журнал 2014; 10 (114): 69-72).
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, et al. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(6): 726-33.
- Semenov AV, Sychev DA, Kukes VG. Effect of genes *SLCO1B1* and *MDR1* polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii* 2008; 2: 47-50. Russian (Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику atorvastatina у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008; 2: 47-50).
- Zagorodnikova KA, Nastas MA, Topanova AA, et al. Participation of genetic polymorphisms OATP1B1 521T>C and BCRP 421S>A in the individual efficacy and safety of statins. *Clinical Hospital* 2013; 1(04): 63. Russian (Загородникова К.А., Настас М.А., Топанова А.А., и др. Участие генетических полиморфизмов OATP1B1 521T>C и BCRP 421C>A в индивидуальной эффективности и безопасности статинов. Клиническая больница 2013; 1(04): 63).
- Hofman MK, Princen HM, Zwinderman AH, et al. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7alpha-hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin. Sci. (Lond)* 2005; 108 (6): 539-45.
- Link E, Parish S, et al. Search Collaborative Group. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(8): 789-99.
- Vil'ns EA, Dolgih TI, Turchaninov DV. The prevalence of polymorphisms of genes associated with socially significant multifactorial diseases in the population of Omsk. *Medicinski al'manah* 2012; 3 (22): 169-72. Russian (Вильмс Е.А., Долгих Т.И., Турчанинов Д.В. Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакториальными заболеваниями, у населения Омска. Медицинский альманах 2012; 3 (22): 169-72).
- Babak OJa, Kravchenko NA, Vinogradova SV. Pharmacogenetics of statins: a modern view on the problem. *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal* 2008; 5: 8-20. Ukrainian (Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Фармакогенетика статинов: современный взгляд на проблему. Український кардіологічний журнал 2008; 5: 8-20).
- Solodun MV, Jakushin SS. Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2015; 11 (1): 31-5. Russian (Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии atorvastатином и инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11 (1): 31-5).
- Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2C9* affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2429-36.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 916-22.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 354-62.
- Liu Y, Liu N, Li W, et al. Relationship of *CYP2C19*2* and *CYP2C19*3* gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacology*. 2013; 91 (3-4): 165-72.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821-30.
- Holmes MV, Perel, Shah T, et al. *CYP2C19* genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 2704-14.
- Wallentin L, James S, Storey RF, et al. For the PLATO investigators. Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320-8.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569-619.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2011; 58 (24): 44-122.
- Sychev DA. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results. Recommendations for medical practitioners. Moscow; 2011. p. 25-6. Russian (Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. Москва; 2011. с. 25-6).
- Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3): 317-23.
- Ruda MJa, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnostics and treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines. Moscow; 2013. Russian (Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Москва; 2013).
- Mirzaev KB, Sychev DA, Karkishhenko VN, et al. The frequency of polymorphic markers *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* among Russian populations and comparing the prevalence of *CYP2C19*2* in patients with coronary artery disease who are receiving therapy with clopidogrel and healthy volunteers. *Biomedicina* 2013; 1: 117-28. Russian (Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н., и др. Частота полиморфных маркеров *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* среди русской популяции и сравнение распространенности *CYP2C19*2* у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелом, и здоровых добровольцев. Биомедицина 2013; 1: 117-28).
- Solodun MV, Aksent'ev SB, Nikiforov AA. The first results of evaluation gene *CYP2C19* polymorphism's prognostic significance in patients with myocardial infarction. *Nauka molodyh* 2013; 3: 43-7. Russian (Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. Первые результаты оценки прогностической значимости полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наука молодых 2013; 3: 43-7).
- Inozemceva AA, Usol'ceva EN. The role of SNPs lipid disorders in predicting the development and evaluation of the severity of myocardial infarction. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij* 2015; 1: 51-60. Russian (Иноземцева А.А., Усольцева Е.Н. Роль однонуклеотидных полиморфизмов липидных наруше-

- ний в прогнозировании развития и оценке тяжести течения инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2015; 1: 51-60).
31. Sajgitov RT, Glezer MG, Semencov DP, et al. ID angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (8): 34-41. Russian (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., и др. ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (8): 34-41).
 32. Malygina NA, Kostomarov IV, Melent'ev IA, et al. Малигина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А., и др. Molecular genetic markers for the prognosis of coronary heart disease in older patients. Russ J Cardiol 2009; 4: 68-72. Russian (Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. Российский кардиологический журнал 2009; 4: 68-72).
 33. Boeva OI. Clinical and genetic model of a two-year prognosis in patients after an episode of acute ischemic heart disease. Vestnik novykh medicinskih tehnologij 2008; 15 (2): 68-70. Russian (Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Вестник новых медицинских технологий 2008; 15 (2): 68-70).
 34. Boeva OI, Shheglova EV. Features predict adverse outcome in patients who underwent acute coronary syndrome. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2007; 3: 19-23. Russian (Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенёсших острый коронарный синдром. Медицинский вестник Северного Кавказа 2007; 3: 19-23).
 35. Goncharova LN, Sergutova NP, Kuzovenkova ON, et al. Central hemodynamics and gene polymorphism of renin-angiotensin system in hypertensive patients in the Republic of Mordovia. Medicinskij vestnik Bashkortostana 2011; 2 (6): 357-61. Russian (Гончарова Л.Н., Сергутова Н.П., Кузовенкова О.Н., и др. Показатели центральной гемодинамики и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертонией в республике Мордовия. Медицинский вестник Башкортостана 2011; 2 (6): 357-61).
 36. Melent'ev I A, Verzhinin AA, Kolesnikova E A, et al. The clinical course of coronary heart disease, postinfarction remodeling, psychological status and period of hospitalization in patients with different genotypes of angiotensin converting enzyme gene. Russ J Cardiol 2006; 3: 6-16. Russian (Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А., и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента. Российский кардиологический журнал 2006; 3: 6-16).
 37. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a metaanalysis. J. Hum. Hypertens 2000; 14 (7): 447-54.
 38. Hasanov NR. Genetic aspects of hypertension and antihypertensive therapy approaches. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Kazan' 2011. Russian (Хасанов Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Казань 2011).
 39. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. Circulation 2005; 111(25): 3374-83.
 40. Schastlivceva EO. Genetic aspects of individualization of therapy beta-blockers. Kremlevskaja medicina 2010; 3: 79-83. Russian (Счастливец Е.О. Генетические аспекты индивидуализации терапии бета-адреноблокаторами. Кремлевская медицина 2010; 3: 79-83).
 41. Rudyk JuS. Heart failure and pharmacogenetics: in focus — beta-blockers. Ukraїns'kij terapevtichnij zhurnal 2010; 1: 49-59. Russian (Рудык Ю.С. Сердечная недостаточность и фармакогенетика: в фокусе — бета-адреноблокаторы. Украинский терапевтический журнал 2010; 1: 49-59).
 42. Terra SG, Pauly DF, Lee CR et al. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77 (3): 127-37.
 43. Minushkina LO, Zatejshnikov AA, Zatejshnikov DA, et al. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with arterial hypertension. Kardiologija 2008; 3: 20-6. Russian (Минушкина Л.О., Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. и др. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2008; 3: 20-6).
 44. Cresci S, Dorn GW, Jones PG, et al. Adrenergic-pathway gene variants influence beta-blocker-related outcomes after acute coronary syndrome in a race-specific manner. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(10): 898-907.
 45. Jaillon P, Simon T. Genetic polymorphism of beta-adrenergic receptors and mortality in ischemic heart disease. Therapie. 2007; 62 (1): 1-7.

ИНФАРКТ МИОКАРДА И ГЕМОФИЛИЯ

Галавич А. С.¹, Стеколыщикова Н. Ю.², Касимова Р. А.², Мухамедназарова Ф. И.²

Приведен весьма редкий клинический случай сочетания инфаркта миокарда и гемофилии типа А. Представлен краткий обзор состояния вопроса по данным литературы. Сделан акцент на практических возможностях лечения инфаркта миокарда у больных с гемофилией.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 117-119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-117-119>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гемофилия, фактор VIII.

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия.

Галавич А. С.* — профессор, зав. кафедрой кардиологии, Стеколыщикова Н. Ю. — зав. отделением анестезиологии и реанимации №2, Касимова Р. А. — врач-анестезиолог-реаниматолог, Мухамедназарова Ф. И. — врач-анестезиолог-реаниматолог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agalyavich@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек.

Рукопись получена 18.02.2016

Рецензия получена 19.02.2016

Принята к публикации 26.02.2016

MYOCARDIAL INFARCTION AND HEMOPHILIA

Galyavich A. S.¹, Stekolshchikova N. Yu.², Kasimova R. A.², Mukhamednazarova F. I.²

The rare case of myocardial infarction and hemophilia A is presented. Brief review is provided of this issue by literature data. Accent is done upon the opportunities of myocardial infarction treatment in hemophilia patients.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 117-119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-117-119>

Key words: myocardial infarction, hemophilia, factor VIII.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical-diagnostical Center, Kazan, Russia.

Гемофилия — врожденное нарушение свертывающей системы крови, сцепленное с хромосомой X и проявляющееся недостатком фактора свертывания крови VIII (гемофилия типа А) или фактора IX (гемофилия типа Б) [1]. Заболевание это редкое — число людей с гемофилией в мире составляет около 400 000 человек [1], в России — около 7500 человек [2].

Ранее считалось [3], что наличие гемофилии защищает от возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, позднее опубликованные работы показали, что с совершенствованием лечения гемофилии увеличивается продолжительность жизни этих больных и нарастает число факторов риска и сопутствующих заболеваний, включая ИБС [4]. Так, в канадском исследовании у 294 больных гемофилией артериальная гипертензия была выявлена в 30,3%, сахарный диабет — в 10,5%, дислипидемия — в 22,4%. Было отмечено 14 случаев ИБС; 3 пациентам была проведена операция коронарного шунтирования и 9 пациентам — чрескожное коронарное вмешательство.

Сочетание инфаркта миокарда (ИМ) и гемофилии типа А весьма редко. К 2006г в мировой литературе было описано всего 36 случаев возникновения ИМ на фоне гемофилии [5]. Приводим собственный клинический случай сочетания ИМ и гемофилии типа А.

Больной Я., 47 лет, поступил в клинику 12.09.2015 в 13.25 с жалобами на боли за грудиной при незначи-

тельной физической нагрузке и в покое, не купирующиеся приемом нитратов. Заболел утром, вначале боли купировались нитратами, затем нитраты перестали помогать, в связи с чем вызвал “скорую помощь”. Диагноз гемофилии типа А установлен в детстве. Получает через день инфузию фактора VIII в дозе 2000 единиц, при возникновении гемартрозов вводится 4000 единиц. Имеет группу крови В (III) Rh+. В анамнезе язвенная болезнь 12-ти перстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение. Стенокардия напряжения около 7 лет (периодически принимает нитраты), артериальная гипертензия около 7 лет (принимает 10 мг эналаприла и 5 мг бисопролола).

Объективные данные при поступлении: индекс массы тела 28 г/м²; артериальное давление 117/76 мм рт.ст.; пульс 69 уд./мин; число дыханий 17 в минуту; в легких дыхание везикулярное; тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются.

На ЭКГ — депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях I, II, avL и до 2 мм в отведениях V₃-V₆.

Лабораторные показатели при поступлении: тропонин I 1,7 нг/мл (норма до 1 нг/мл), через 6 часов тропонин I — 22,6 нг/мл; активированное частичное тромбопластиновое время 53,1 сек; фибриноген 4,7 г/л; Д-димер 0,37 мкг/мл; протромбиновое время 11 сек; тромбиновое время 12,7 сек; гемоглобин 144 г/л; эритроциты 4,21×10¹²/л; тромбоциты 286×10⁹/л; лейко-

циты $8,1 \times 10^9$ /л; глюкоза 7,67 ммоль/л; креатинин 117 мкмоль/л; общий холестерин 9,6 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 0,9 ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности 7,3 ммоль/л; триглицериды 3 ммоль/л.

В связи с низким риском по шкале GRACE (менее 108 баллов) и с учетом гемофилии, инвазивная диагностика и лечение не проводились.

Эхокардиография от 12.09.2015: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону 43%, гипокинезия всех апикальных, части медиального переднеперегородочного, медиальных — переднего и заднего, медиального бокового сегментов ЛЖ, митральная регургитация 3 степени (эксцентричная струя вдоль задне-боковой стенки левого предсердия).

Через сутки больной был переведен из отделения кардиореанимации в кардиологическое отделение для проведения дальнейшего обследования и лечения.

Эхокардиография от 17.09.2015 — фракция выброса ЛЖ 44%, выраженная гипокинезия задней стенки ЛЖ, гипокинезия медиального бокового, умеренная гипокинезия апикальных — нижнего и бокового сегментов ЛЖ, митральная регургитация 3 степени с эксцентричной струей.

Было проведено суточное мониторирование ЭКГ (22.09.2015) — среднесуточная частота сердечного ритма 66 в минуту, эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST до 1,5–2 мм при физической нагрузке (ходьба) без указаний на возникновение боли.

24.09.2015 больной был выписан для амбулаторного долечивания с диагнозом: ИБС: ИМ без подъема сегмента ST передне-боковой стенки от 12.09.2015. Безболевого ишемия миокарда. Гипертоническая болезнь 3 ст. Дислипидемия. Язвенная болезнь 12-ти перстной кишки в анамнезе. Гемофилия типа А.

Рекомендовано принимать аторвастатин 20 мг/сут., бисопролол 1,25 мг/сут., лизиноприл 5 мг/сут. В связи с наличием гемофилии было решено воздержаться от назначения двойной антиагрегантной терапии.

Последующие 1,5 месяца чувствовал себя неплохо, но с 07.11.2015 стали беспокоить боли за грудиной при физической нагрузке, в связи с чем периодически принимал нитраты.

15.11.2015 около 16.00 возникла давящая боль в грудной клетке, в связи с чем неоднократно принимал нитроглицерин без явного эффекта. Из-за возникновения одышки и кашля вызвал бригаду скорой помощи. Было зафиксировано давление 100/70. На ЭКГ в 18.00 — элевация сегмента ST в отведении avR до 2 мм, депрессия сегмента ST в отведениях II, III, avF, V_3 – V_6 до 3 мм. Введен морфин. Доставлен в стационар в 18.46.

Объективно: больной возбужден, кожные покровы бледные, влажные, число дыхательных движений 38 в минуту, в легких влажные хрипы над всеми легоч-

ными полями, тоны сердца глухие. Артериальное давление не определяется. Пульс 120 уд./мин. Больной был интубирован, начаты реанимационные мероприятия, но они оказались безуспешными. Летальный исход наступил через 40 минут после поступления в стационар.

На аутопсии признаки ИМ переднее — боковой и нижней стенки. На поперечном срезе ствола левой коронарной артерии обнаружено сужение просвета более чем на 90% атеросклеротическими массами с признаками выраженного кальциноза.

Обсуждение

Опубликованных работ по сочетанию гемофилии и ИМ весьма незначительное число. В работе Girolami A, et al. проведен анализ 36 случаев ИМ и гемофилии [5]. Средний возраст больных гемофилией был 44 года. Большинство ИМ были передне-боковыми (12 случаев), ниже-задние ИМ были в 6 случаях, в 4 случаях ИМ были без зубца Q; 6 случаев ИМ были мультифокальными, в остальных случаях локализация ИМ не была описана. 22 случая ИМ возникли во время или сразу после инфузии концентрата фактора VIII. 7 случаев ИМ закончились летальным исходом. В 7 случаях после ИМ развилась сердечная недостаточность. Одному пациенту была проведена пересадка сердца через 5 месяцев после ИМ. Авторы подчеркивают, что высокая частота ИМ после инфузий фактора VIII или концентрата протромбинового комплекса требует тщательной клинической оценки каждого пациента для выработки адекватного терапевтического подхода.

Сложной медицинской проблемой у больных гемофилией является катетеризация артерий. В отечественной работе по катетеризации артерий у больных с патологией системы крови приведены данные по 8 больным с гемофилией без уточнения конкретных причин для проведения инвазивного лечения [6]. Во всех случаях проводилась заместительная терапия факторами свертывания крови. Ни одного геморрагического осложнения у больных с гемофилией при проведении катетеризации артерий зарегистрировано не было. Авторы пришли к выводу, что при развитии критических состояний и наличии показаний катетеризация артерий может и должна быть использована у больных с патологией системы крови. Фактором риска геморрагических осложнений у таких больных является число попыток пункций артерий при катетеризации. При катетеризации бедренной артерии геморрагические осложнения возникали чаще, чем при катетеризации лучевой артерии.

В работе Mannucci P, et al. представлены рекомендации по ведению больных гемофилией с острым коронарным синдромом. Рекомендуется применять лучевой доступ как более безопасный в отношении кровотечений [7]. Во время диагностической корона-

рографии и стентирования предлагается ввести болюсом 40 Ед/кг фактора VIII, затем через 12 часов — 20 Ед/кг и поддерживать в крови на уровне 80 Ед/дл на всем протяжении введения гепарина. При применении двойной антиагрегантной терапии рекомендуется вводить фактор VIII через день в дозе 50 Ед/кг. При продолжительности лечения двумя антиагрегантами до 1 месяца рекомендуется поддерживать в крови концентрацию крови фактора VIII на уровне 30 Ед/дл. Предпочтительнее использование големеталлических стентов.

В отношении представленного клинического наблюдения — это первый случай сочетания ИМ и гемофилии из более чем 7000 случаев ИМ в нашей клинике за 10 лет. Отсутствие практического опыта по лечению ИМ с такой редкой и опасной патологией как гемофилия не позволили нам решиться на проведение коронарной ангиографии. Кроме того, инвазивное вмешательство, как отмечено выше [7],

должно было бы сопровождаться введением фактора VIII, который просто отсутствует в рутинной практике неотложной кардиологии. Дополнительным препятствием при лечении ИМ у больного с гемофилией является необходимость постоянного мониторинга уровня фактора VIII в крови при применении антикоагулянтов и антиагрегантов, что также не является рутинной практикой.

Нетяжелое течение ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ без нарушения гемодинамики и без каких-либо осложнений настроили нас на консервативное ведение больного при возникновении первого ИМ. Повторный ИМ развивался более агрессивно из-за окклюзии ствола левой коронарной артерии (электрокардиографический признак данной локализации тромбоза — элевация сегмента ST в отведении avR и депрессия сегмента ST в отведениях V₃-V₆, что доказано аутопсией, с возникновением отека легких и кардиогенного шока, что привело к летальному исходу.

Литература

1. Guidelines for the treatment of hemophilia. 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd., 2012. www.whf.org.
2. Davydkin IL, Kosyakova YuA, Gussyakova OA, et al. Features of the hemostatic system in hemophilia. *Kazan medical journal* 2010; 4: 438-41. Russian (Давыдкин И.Л., Косьякова Ю.А., Гусьякова О.А., и др. Особенности системы гемостаза при гемофилии. *Казанский медицинский журнал* 2010; 4: 438-41).
3. Rosendaal F, Briët E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *British Journal of Haematology* 1990; 75: 525-30.
4. Minuk, L, Jackson S, Iorio A, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia* 2015; 21: 736-41.
5. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, et al. Myocardial Infarction and Other Arterial Occlusions in Hemophilia A Patients. A Cardiological Evaluation of All 42 Cases Reported in the Literature. *Acta Haematol* 2006; 116: 120-5.
6. Bicanin MV, Galstyan GM, Shulutko EM, et al. Catheterization of arteries in patients with pathology of blood system. *Hematol. and transfuziol.* 2013; 1: 14-22. Russian (Бычинин М.В., Галстян Г.М., Шулуток Е.М., и др. Катетеризация артерий у больных с патологией системы крови. *Гематол. и трансфузиол.* 2013; 1: 14-22).
7. Mannucci P, Schutgens R, Santagostino E, et al. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009; 114: 5256-63.

XV СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮГА РОССИИ

27-29 мая 2016г, Ростов-на-Дону

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Основные направления:

- детская кардиология; • диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста; • интервенционная кардиология; • кардио-пульмональные взаимоотношения; • неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний; • новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний; • особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин; • острое нарушение мозгового кровообращения: междисциплинарная проблема; • первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; • почки, сердце и сосуды — кардио-ренальный континуум; • проблемы реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний; • санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией; • сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; • совершенствование организации кардиологической службы; • современные аспекты лечения и профилактики сердечной недостаточности; • фундаментальные исследования в кардиологии; • хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний; • эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

К открытию Съезда планируется издание сборника тезисов Съезда. Тематика докладов — различные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены не позднее 1 мая 2016г.

- Объем тезисов 1 машинописная страница.
- Шрифт Times New Roman Суг, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала.
- Первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки — учреждение, город.
- Содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение.
- Тезисы принимаются по электронной почте, с указанием номера квитанции об оплате на адрес d_ivanchenko@mail.ru

Взнос за публикацию тезисов — 350 рублей, для членов РКО и РНОК — 300 рублей. Регистрационный взнос — 1000 рублей, публикация тезисов для уплативших регистрационный взнос — 1000 рублей — бесплатная. Взносы необходимо перечислить на расчетный счет РНОК до 1 мая 2016г. Регистрационный взнос можно внести во время регистрации.

Конкурс молодых ученых:

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет;
- Автор может представить на конкурс одну работу без соавторов;

- Для проведения предварительной экспертизы необходимо направить работу в Оргкомитет до 1 мая 2016г с пометкой “На конкурс”;

В Оргкомитет направляются следующие документы в 2-х экземплярах:

- Конкурсная работа в виде статьи объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии;
- Тезисы конкурсной работы для включения в сборник тезисов;
- Сведения об авторе (ФИО, место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
- Направление от учреждения;
- Рекомендация научного руководителя.

По итогам предварительной экспертизы работа допускается к финалу конкурса в виде устного сообщения (время выступления 15 мин) и постерного доклада, размещенного на планшете размерами не более 1,0м×1,0м. Лучшие работы будут опубликованы в центральных российских журналах и награждены поощрительными призами.

Заявки на выступление с докладом принимаются до 1 апреля 2016г.

Возможно выступление с постерным сообщением, размещенном на планшете размером не более 1,0м×1,0м.

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, 344068, БСМП №2, кафедра внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, оргкомитет Съезда. Телефоны: 8-(863)-243-92-04, 8-(863)-233-61-09.

e-mail: katelnitskay@mail.ru (для тезисов и заявок с докладами), d_ivanchenko@mail.ru (для тезисов); 8-(863)-243-92-04.

Президент Съезда — председатель РНОК, член Правления РКО, профессор Шлык Сергей Владимирович.

Ответственный секретарь Съезда — д.м.н. Хаишева Лариса Анатольевна.

Ответственный за публикацию тезисов — к.м.н. Иванченко Дарья Николаевна

Проживание: бронирование гостиниц и проживание (в заявках необходимо указать сроки пребывания, вид транспорта, точную дату времени приезда и отъезда) — ответственный ассистент Хоролец Екатерина Викторовна: 8-(863)-233-61-09; факс 8-(863) -235-98-98

Банковские реквизиты:

ООО “Ростовское научное общество кардиологов”
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35
ИНН 6161053861

Р/с 40703810852000000011 В Юго-Западном банке СБ РФ

К/с 30101810600000000602 В ГРКЦ ГУ Банка России по Рост. обл.

БИК 046015602 ОГРН 1027700132195

ОКПО 09246903



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, Москва, Лужнецкая наб., 6, стр. 1, т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru

СВОБОДА от ГИПЕРТОНИИ

ПРЕСТАРИУМ® А ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

- Стабильный контроль АД в течение суток
- Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
- Новая форма, растворимая во рту, для молодых, активных пациентов

Состав. Престариум® А 2,5 мг, 5 мг, 10 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой/диспергируемые в полости рта, содержащие каждая 2,5 мг, 5 мг, 10 мг периндоприла аргинина. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность. Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. **Стабильная ИБС:** снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС. **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. Престариум® А таблетки, диспергируемые в полости рта: таблетку следует положить на язык и, после того как она распалась на поверхности языка, проглотить ее со слюной. **Артериальная гипертензия:** рекомендуемая начальная доза – 5 мг один раз в сутки. Через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости отменить диуретики необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с выраженной активностью системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. У больных пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг в сутки, а затем до максимальной дозы – 10 мг в сутки. **Сердечная недостаточность:** рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением в дозе 2,5 мг 1 раз в день, утром. В зависимости от переносимости и ответа на терапию через две недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день. **Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом):** у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапия препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых двух недель до введения индапамида. ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию, терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в день в течение двух недель. Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки. **Пожилым пациентам** следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в день в течение одной недели, затем по 5 мг один раз в день в течение следующей недели перед увеличением дозы до 10 мг 1 раз в день. **Подбор дозы при почечной недостаточности.** Рекомендуется следующий режим дозирования: КК $\geq$ 60: 5 мг/сут, 30<КК<60: 2,5 мг/сут, 15<КК<30: 2,5 мг через день, больные на гемодиализе: КК<15: 2,5 мг в день. **Возраст до 18 лет:** противопоказан. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, а также к другим ингибиторам АПФ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания; одновременное применение алискиренов и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). **Особые указания.** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек: при появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. **Гемодиализ:** следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании высокопроточных мембран (например, AN69®). **Анафилактические реакции:** при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или при проведении десенсибилизации: следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:** с осторожностью следует применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. **Беременность:** при планировании беременности или при ее наступлении следует немедленно прекратить прием препарата и при необходимости назначить другую гипотензивную терапию. **Артериальная гипертензия:** у пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии (со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина) и у пациентов с ИБС с цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. **Профилактика артериальной гипотензии:** не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено. **Материнский статус (артериальный стеноз/периферическая обструктивная кардиомиопатия):** с осторожностью. ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии. **Нарушение функции почек:** необходимо регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови. Лечение пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной почки или в качестве реноваскулярной гипертонии начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и с дальнейшим адекватным подбором доз. **Нарушение функции печени:** при появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов следует прекратить прием препарата. **Этнические различия:** у пациентов негроидной расы Престариум® А менее эффективен в отношении снижения АД и риск развития ангионевротического отека более высок. **Упорный сухой кашель.** Хирургическое вмешательство/общая анестезия: прием препарата Престариум® А нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. **Гиперкалиемия:** лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови при почечной недостаточности, снижении функции почек, возрасте старше 70 лет, сахарном диабете, дегидратации, острой сердечной недостаточности, метаболическом ацидозе, однократном приеме калийсберегающих диуретиков, пищевых добавках/препаратах калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли. **Пациенты с сахарным диабетом:** в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. **Транспозиция почек:** данные о применении препарата у пациентов после транспозиции почек отсутствуют. **Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции:** противопоказан к применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказано сочетание с:** Алискиреном (у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек). Не рекомендуется одновременное применение с: Алискиреном (у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушений функции почек), антагонистами рецепторов ангиотензина II, Эстрамуном, калийсберегающими диуретиками или препаратами калия, калийсодержащими препаратами и пищевыми добавками, препаратами лития. **С осторожностью:** гипотензивные средства (инсулин, гипотензивные средства для приема внутрь), бетаблокеры, калийсберегающие диуретики, калийсберегающие диуретики (ПНПВ), тазаротен, иммунодепрессанты, такие как циклоспирин или такролимус, триглицериды. **Беременность и период кормления грудью.** Не рекомендуется в I триместре беременности и в период кормления грудью. **Противопоказано во II и III триместрах беременности.** Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций: с осторожностью, в связи с возможностью развития артериальной гипотензии и головокружения. **Побочные эффекты.** Часты: кашель, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диарея, запор, диспепсия, кожная сыпь, кожный зуд, сыпь, парестезия, головная боль, вертиго, астенция, головокружение, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, нарушение зрения, спазмы мышц. **Нечасто:** эозинофилия, гипотензия, гипотония, лабильность настроения, нарушения сна, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слезивость оболочек, языка, головных складок и/или гортани, фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, боль в грудной клетке, периферические отеки, слабость, лихорадка, падения, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. **Редко:** повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина в сыворотке крови. **Очень редко:** агранулоцитоз или панцитопения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нетропения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, спутанность сознания, нарушение сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, эозинофильная пневмония, ринит, плеврит, гепатит (ангионевротический или цитолитический), мультиформный эритематоз, острая почечная недостаточность. **Передозировка.** Свойства. Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ингибиторы превращающего фермента, или кининаза, являются эскапентазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудорасширяющее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Периндоприл уменьшает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению артериального давления. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Таблетки по 2,5 мг, 10 мг: по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Таблетки по 5,0 мг: по 14 и 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Таблетки по 10 мг: по 14 и 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационара: по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. Таблетки, диспергируемые в полости рта, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. **Представительство АО «Лаботории Сервье» (Франция).** 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 10, (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru. Регистрационные номера: ЛСР-000257-08, ЛП-010055.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

На правах рекламы