

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 3, 2017

Том XII






ISSN 2077-6764

ТЕЛСАРТАН

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ



-  ПОЛНОЦЕННЫЙ СУТОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹
-  ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ²
-  ДОСТУПНАЯ ЦЕНА³



1. ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телсартан® ЛП-004161
2. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rostminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 01.03.2017).
3. IMS mth 03 2017.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Регистрационное удостоверение лекарственного средства № ЛП-004161

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 3' 2017

Том XII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе
научного цитирования.

Импакт-фактор
РИНЦ 2015 – 0,670

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати

Рег. номер: ПИ № ФС 77–24371.

Периодичность издания –
4 раза в год

Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.

Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается без размещения
знака информационной продукции.

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.

Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru

Научные редакторы:
к.м.н. Юрасова Е.С. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-62-70

Щелкова Г.В. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-63-53

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Yurasova E.S., PhD (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-62-70

Shchelkova G.V. (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-63-53

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано: «Комплект Сервис»
123376, г. Москва, ул.
Дружинниковская, д. 15

Полная или частичная публикация
материалов, размещенных в журнале
или на сайте, допускается только с
письменного разрешения редакции
Подписано в печать 05.09.2017 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.А. Скворцов (Москва, Россия) *д.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ЧАСТЬ 1) 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Кошкина Д.Е., Кузнецова Т.В. Масенко В.П., Терещенко С.Н.
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 30

Григорьева Н.Ю., Королева М.Е., Самолук М.О.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И ФОЗИНОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 40

Зашезова М.Х., Устюжанин Д.В., Шария М.А., Выборов О.Н., Масенко В.П., Коновалов Р.Н., Каверина А.Р., Черноρίζов А.М., Терновой С.К., Чазов Е.И.
ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОТВЕТ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ 46

Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Герасимец Е.А.
ФОРТЕЛИЗИН® В СРАВНЕНИИ С МЕТАЛИЗЕ® ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФРИДОМ1 52

Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т., Османкулова Г.Э., Дуишеналиева М.Т., Мамасайдова С.Ш.
ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ ОРАЛЬНОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ 60

Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Балахонova Т.В., Васильев В.П., Галаяутдинов Д.М., Саличкин Д.В.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОВЕНОЗНЫХ И АУТОАРТЕРИАЛЬНЫХ ШУНТОВ ПРИ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ МАЛОГО ДИАМЕТРА 66

Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Голицын С.П.
ПЯТИМИНУТНАЯ ПАССИВНАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОБА В АЛГОРИТМЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ОБМОРОКАМИ 70

ОБЗОРЫ

Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.
РОЛЬ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА ТЕЛМИСАРТАНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 76

Сапельников О.В., Куликов А.А., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Партигулова А.С., Ширяев А.А., Акчурин Р.С.
КАТЕТЕРНАЯ КРИОАБЛАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ 84

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сафиуллина А.А., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Ускач Т.М., Самко А.Н.
ДИСЛОКАЦИЯ ЭМБОЛИЗИРУЮЩЕЙ МИКРОСПИРАЛИ У БОЛЬНОЙ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ КОРОНАРНОЙ ФИСТУЛОЙ 92

Черничка К.С., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Митрошкин М.Г., Федотенков И.С., Аншелес А.А., Чазова И.Е.
СТЕНТИРОВАНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ КОМПРЕССИИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТКИ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРИЗНАКАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 98

ПОЗДРАВЛЕНИЯ, ЮБИЛЕИ

К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ФАИЛА ТАИПОВИЧА АГЕЕВА 106

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 108

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 110

GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES (PART 1) 3

ORIGINAL ARTICLES

Narusov O.Yu., Skvortsov A.A., Protasov V.N., Koshkina D.E., Kuznetzova V.P., Masenko V.P., Tereschenko S.N.
PREDECTIVE COPEPTIN SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE 30

Grigoryeva N. Yu., Korolyova M. E., Samolyuk M.O.
COMPARATIVE EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF AZILSARTAN MEDOXOMIL AND FOSINOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 40

Zashezova M.Kh., Ustyuzhanin D.V., Shariya M.A., Vyborov O.N., Masenko V.P., Kononov R.N., Kaverina A.R., Chernorizov A.M., Ternovoy S.K., Chazov E.I.
STUDYING THE NEURONAL ACTIVATION OF THE BRAIN IN RESPONSE TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ACCORDING TO THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING 46

Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., Klein H.V., Aksentiev S.B., Platonov D. Ju., Vyashlov Eu.V., Ponomarev Ed.A., Rabinovich R.M., Makarov Eu.L., Kulibaba E.V., Krickaya O.V., Baranov Eu.A., Talibov O.B., Gerasimetc E.A.
FORTELYZIN® VERSUS METALYZE® IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF MULTICENTER RANDOMIZED trial FRIDOM 1 TRIAL FRIDOM 1 52

Noruzbaeva A.M., Kurmanbekova B.T., Osmankulova G.E., Duishenalieva M.T., Mamasaidova S.Sh.
DETECT LATENT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AMONG HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE USING ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST 60

Akchurin R.S., Shiryayev A. A., Balakhonova T. V., Vasil'ev V. P., Galyautdinov D. M., Salichkin D. V.
AUTOARTERIAL AND AUTOVENOUS GRAFTING EFFECTIVENESS FOR SMALL LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY 66

Kheymets G.I., Pevzner A.V., Pogoza A.N., Golitsin C.P.
A FIVE-MINUTE TILT TABLE TEST AS PART OF DIAGNOSTIC ALGORITHM OF SYNCOPE 70

REVIEWS

Martynyuk T.V., Chazova I.E.
THE ROLE OF THE ANGIOTENSIN RECEPTORS BLOCKER TELMISARTAN IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION 76

Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Grishin I.R., Cherkashin D.I., Partigulova A.S., Shiryayev A.A., Akchurin R.S.
CATHETERAL CRYOABLATION IN TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION. OPPORTUNITIES AND PROSPECTS 84

CLINICAL CASE

Safiullina A. A., Tereshchenko S. A., Merkulov E. V., Uskach T. M., Samko A. N.
DISLOCATION OF EMBOLIC MICROSPIRAL IN A PATIENT WITH HAEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT CORONARY FISTULA 92

Chernichka K.S., Danilov N.M., Matchin U.G., Mitroshkin M.G., Fedotenko I.S., Ansheles A.A., Chazova I.E.
STENTING FOR LEFT MAIN CORONARY ARTERY COMPRESSION SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND SIGNS OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL ISCHEMIA: A CLINICAL CASE AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE 98

CONGRATULATIONS, ANNIVERSARIES

OF THE 60TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR AGEYEV F.T. 106

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES 108

INSTRUCTION FOR AUTHORS 110

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
(ЧАСТЬ 1)**

**GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE
CORONARY SYNDROMES
(PART 1)**

Рабочая группа по написанию рекомендаций:

**проф. Руда М. Я. (председатель),
д. м. н. Аверков О. В.,
проф. Панченко Е. П.,
д. м. н. Явелов И. С.**

Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и Профильной комиссии
Министерства здравоохранения Российской Федерации по кардиологии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ — атеросклеротическая бляшка
АВК — антагонисты витамина К
АВС — активированное время свертывания крови
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСК — ацетилсалициловая кислота
АТII — ангиотензин II
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БКК — блокатор кальциевых каналов
ВГН — верхняя граница нормы
ГИТ — гепарининдуцированная тромбоцитопения
ГМС — голометаллические стенты
ГП IIb/IIIa-рецепторы — гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИМ6nST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ — индекс массы тела
КА — коронарная артерия
КАГ — коронарная ангиография
КФК — креатинфосфокиназа
КШ — коронарное шунтирование
ЛЖ — левый желудочек
ЛНП — липопротеиды низкой плотности
ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса

МНО — международное нормализованное отношение
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
неQ-ИМ — инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НПАКГ — новые пероральные антикоагулянты
НФГ — нефракционированный гепарин
ОКС — острый коронарный синдром
ОКС6nST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ
ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ЭКГ
ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов
СВЛ — стент, выделяющий лекарство
СД — сахарный диабет
Синдром WPW — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФР — фактор риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХС — холестерин
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭхоКГ — эхокардиография
CHA2DS2-VASc — шкала риска ишемического инсульта
HAS-BLED — шкала риска кровотечений

ВВЕДЕНИЕ

Задача любых рекомендаций — помочь практическому врачу принять оптимальное решение при диагностике, определении тактики лечения и вторичной профилактике на основе последних научных данных.

При этом следует иметь в виду и определенные ограничения таких рекомендаций — они по своей природе не могут учесть всех особенностей каждого конкретного больного.

Как правило, они основаны на принципах доказательной медицины, на результатах специальным образом построенных исследований, условия проведения которых обеспечивают их наибольшую объективность и точность. При всей важности таких результатов нельзя не видеть и их определенных ограничений, связанных, в частности, с критериями включения в исследование и исключения из них. Например, эти критерии могут предполагать участие в исследовании людей определенного

возраста (что, как правило, наблюдается в подобных испытаниях), без некоторых сопутствующих заболеваний и т. п.

Отсюда определенная ограниченность таких рекомендаций: они никогда не могут ответить на все вопросы, с которыми в реальной жизни сталкивается врач. Рекомендации описывают принципиальные подходы и решения; индивидуализированная медицина предполагает принятие решений врачом на основании общих рекомендаций, но с учетом конкретной ситуации.

С целью сблизить стиль изложения с международными, и в частности с европейскими, рекомендациями и с учетом опыта, который за последние годы получили российские врачи, экспертная группа решила включить в текст принятую в настоящее время оценку класса и уровня доказанности рекомендации (табл. 1 и 2).

Обычно при оценке метода лечения или диагностики используется комплексная символика, отражающая оба показателя: класс рекомендаций и уровень доказанности. Так,

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс	Определение	Предполагаемые действия
I	По общему мнению, это лечение или диагностический метод эффективны	Рекомендуется использовать при отсутствии противопоказаний
II	Данные об эффективности метода лечения или диагностики менее убедительны или противоречивы	
IIa	Больше данных в пользу эффективности метода	Может быть использован (скорее да, чем нет)
IIb	Данные об эффективности метода менее убедительны	Можно использовать в определенных обстоятельствах (скорее нет, чем да)
III	Данные исследований и мнение специалистов говорят о неэффективности метода лечения или диагностики, который может быть даже опасен	Использование не рекомендуется

Таблица 2. Уровни доказанности

А	Данные получены на основании нескольких рандомизированных клинических исследований и/или метаанализов
В	Данные получены на основании одного рандомизированного клинического исследования или больших нерандомизированных/наблюдательных исследований
С	Данные получены на основании небольших исследований, регистров, ретроспективных исследований. Согласительное мнение экспертов

например, индекс IA свидетельствует о настоятельной рекомендации использовать диагностический или лечебный метод (при отсутствии противопоказаний). Индекс IIbV соответствует рекомендации «скорее нет, чем да». Должны быть какие-то особые, возможно, нестандартные обстоятельства, чтобы использовать метод, эффективность которого в обычных условиях вызывает сомнения.

В настоящих рекомендациях относительно коротко обсуждаются вопросы клиники и патогенеза: они во многом являются общими для ОКСнST и ОКСбпST. Их описание более детально изложено в рекомендациях по лечению ОКСнST, вышедших в 2014 г. [1].

1. Терминология

Термин «ОКС» используют для обозначения обострения ИБС. Этим термином объединяют такие клинические состояния, как ИМ и нестабильная стенокардия. Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов приняли следующее определение ОКС и нестабильной стенокардии (2007 г.):

«ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию. Включает в себя понятия ОИМ, ИМпST, ИМбпST ЭКГ, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и нестабильную стенокардию».

Термин «ОКС» был введен в клиническую практику, когда выяснилось, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности тромболитической терапии, должен решаться быстро, нередко до постановки окончательного диагноза ИМ. Установлено, что характер и срочность вмешательства для восстановления коронарной перфузии во многом определяются положением сегмента ST относительно изоллектрической линии на ЭКГ: при смещении сегмента ST вверх (подъеме ST) методом выбора восстановления коронарного кровотока является коронарная ангиопластика, но при невозможности ее проведения в соответствующие сроки эффективна и, соответственно, показана тромболитическая терапия. Восстановление коронарного кровотока при ОКСнST должно проводиться безотлагательно. При ОКСбпST тромболитическая терапия неэффективна, а сроки проведения коронарной ангиопластики (в редких случаях — операции КШ) зависят от степени риска заболевания. Если у больного с явным обострением ИБС от наличия или отсутствия подъема сегмента ST зависит выбор основного метода лечения, то с практической точки зрения стало целесообразным при первом контакте врача с больным, у которого имеется подозрение на развитие ОКС, применение следующих диагностических терминов (выделение следующих форм ОКС): «ОКСнST» и «ОКСбпST».

1.1. ОКСнST и ОКСбпST

ОКСнST диагностируют у больных с ангинозным приступом или другими неприятными ощущениями (дискомфортом) в грудной клетке и со стойким (сохраняющимся не менее 20 мин) подъемом сегмента ST или «новой» (впервые возникшей) блокадой ЛНПГ на ЭКГ. Как правило, в тех случаях, когда у больных заболевание начинается как ОКСнST, позже наблюдаются признаки некроза миокарда — повышение уровней биомаркеров и изменения ЭКГ, включая образование зубца Q.

Появление признаков некроза означает, что у больного

развился ИМ. Термин «ИМ» отражает гибель (некроз) клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов) в результате ишемии (Приложение 1).

ОКСбпST диагностируют у больных с ангинозным приступом и обычно с изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъема сегмента ST. У них может отмечаться стойкая или переходящая депрессия сегмента ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T. Иногда ЭКГ при поступлении бывает нормальной. Во многих случаях обнаруживается неокклюзирующий (пристеночный) тромбоз КА. В дальнейшем у части больных появляются признаки некроза миокарда, обусловленные (кроме первоначальной причины развития ОКС) эмболиями мелких сосудов миокарда фрагментами тромба и материалом из разорвавшейся АБ. Однако зубец Q на ЭКГ появляется редко, и развившееся состояние обозначают как «ИМ без подъема сегмента ST».

1.2. О соотношении диагностических терминов «ОКС» и «ИМ»

Термин «ОКС» используется, когда диагностическая информация еще недостаточна для окончательного суждения о наличии или об отсутствии очагов некроза в миокарде. Соответственно, ОКС — это рабочий диагноз в первые часы, тогда как понятия «ИМ» и «нестабильная стенокардия» (ОКС, не закончившийся появлением признаков некроза миокарда) сохраняются для использования при формулировании окончательного диагноза.

Если признаки некроза миокарда обнаруживают у больного с ОКС, у которого на начальных ЭКГ отмечены стойкие подъемы сегмента ST, то это состояние обозначают как ИМпST. В дальнейшем в зависимости от ЭКГ-картины, максимального уровня сердечного тропонина или активности ферментов и данных визуализирующих методов диагноз уточняется: ИМ может оказаться крупноочаговым, мелкоочаговым, с зубцом Q, без зубца Q и т. д.

1.3. Соотношение между ЭКГ и патоморфологией ОКС

ОКСнST и ОКСбпST могут закончиться:

- без развития очагов некроза миокарда;
- с развитием очагов некроза, но без формирования в последующем патологического зубца Q на ЭКГ;
- с формированием зубца Q.

При ИМ с глубоким зубцом Q, особенно при формировании зубца QS, некроз обычно носит трансмуральный характер, захватывая на определенном участке всю толщу стенки ЛЖ. При ИМ без образования патологического зубца Q чаще находят поражение субэндокардиальных слоев стенки сердца. Обычно некроз при ИМ с Q-зубцом имеет больший размер, чем при ИМ без Q-зубца, в связи с чем их иногда трактуют как «крупноочаговый» и «мелкоочаговый» соответственно. Однако при патоморфологическом исследовании некроз при ИМ без зубца Q может оказаться сравнимым по размерам с таковым при ИМ с зубцом Q. Четких морфологических различий по размерам между «мелкоочаговым» и «крупноочаговым» ИМ не установлено.

ОКСнST чаще заканчивается появлением зубца Q на ЭКГ, чем ОКСбпST, особенно при естественном течении заболевания.

Таким образом, ОКС по своим ЭКГ-характеристикам и морфологическим исходам весьма разнообразен. Изменения ЭКГ на начальном этапе не предопределяют окончательный диагноз. Однако они позволяют ответить на принципиально важный вопрос: показано ли в данном случае неотложное начало реперфузионной терапии?

2. Некоторые звенья патогенеза ОКС

ОКСнST, как правило, является следствием окклюзирующего тромбоза КА. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой ранимой (нестабильной) АБ с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной крышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА над АБ. Во многих случаях окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА. В отличие от ОКС со стойким подъемом сегмента ST при ОКСбпST отсутствует дли-

тельная окклюзия крупной эпикардиальной КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда.

В КА больных с ОКС обычно находят несколько ранимых АВ, в том числе имеющих надрывы. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА при лечении этих больных локальные воздействия в области АВ, обусловившей разрыв тие клинической картины ОКС, должны комбинироваться с общими лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения АВ и тромбоза.

Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза. Кроме того, мелкие эмболы препятствуют восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии) после устранения окклюзии крупной КА.

Патоморфологически ИМ делят на три периода: ОИМ, заживающий (рубцующийся) ИМ и зарубцевавшийся ИМ. Острый период характеризуется наличием полиморфноядерных лейкоцитов. В первые 6 ч заболевания этих клеток может быть мало или они могут полностью отсутствовать. Наличие мононуклеарных клеток и фибробластов характерно для периода рубцевания. И наконец, заживший ИМ — это рубцовая ткань без клеточной инфильтрации. В среднем заживление (рубцевание) ИМ наступает через 5—6 недель.

Следствием ИМ является процесс ремоделирования сердца. Образование очага некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки ЛЖ, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция изменившейся формы ЛЖ ухудшается, и это способствует развитию СН. Наиболее выраженная форма ремоделирования ЛЖ при обширных ИМ связана с образованием аневризмы стенки ЛЖ. В последнее время предложено различать и другие типы ИМ, отличающиеся механизмами развития (Приложение 2).

3. Диагностика и обследование больных с ОКСбпST

Для диагностики ОКСбпST следует опираться на данные анамнеза, выявление факторов риска, особенности острых проявлений заболевания, наличие изменений на ЭКГ и данные анализа локальной сократительной функции (ЭхоКГ). Другие методы обследования необходимы для подтверждения ишемии миокарда при недостаточной информативности ЭКГ, исключения заболеваний со сходной клинической симптоматикой, выявления ИМ и оценки (стратификации) риска неблагоприятного течения ОКСбпST.

О наличии ОКСбпST свидетельствуют следующие симптомы:

- длительный (> 20 мин) ангинозный приступ в покое;
- впервые возникшая стенокардия, соответствующая как минимум II ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества;
- утяжеление до этого стабильной стенокардии как минимум до III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (стенокардия *crescendo*);
- стенокардия, появившаяся в первые 2 недели после ИМ (постинфарктная стенокардия).

Типичные клинические проявления ишемии миокарда включают ощущение сдавления или тяжести за грудиной (что может быть описано как боль или дискомфорт) с возможной иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастрий. Иногда боль локализуется только в местах обычной иррадиации. Нередко встречаются дополнительные симптомы, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, потеря сознания.

Атипичная симптоматика чаще отмечается у пожилых лиц, женщин, больных сахарным диабетом, при почечной недостаточности, деменции. Диагноз становится особенно трудным в случаях, когда изменения на ЭКГ отсутствуют, минимальны или связаны с другой патологией (гипертрофия ЛЖ, блокада ножек пучка Гиса).

Вероятность ОКСбпST выше у пожилых лиц, мужчин, при наличии семейного анамнеза ИБС, у больных с сахарным

диабетом, гиперлипидемией, АГ, почечной недостаточностью. Ишемию миокарда могут спровоцировать или утяжелить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз). Спазм, диссекция и тромбоз КА наряду с тахикардией и повышением АД могут возникнуть при применении кокаина и некоторых других препаратов.

3.1. Физикальное обследование

Физикальное обследование при ОКСбпST специфической информации для постановки диагноза не несет. Выявление тех или иных симптомов может позволить оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ОКС и способных повлиять на выбор подходов к лечению, а также оценить наличие осложнений ОКСбпST и помочь в дифференциальной диагностике.

3.2. ЭКГ

Регистрация ЭКГ как минимум в 12 отведениях в покое — обязательный компонент диагностики ОКСбпST. Она должна быть зарегистрирована в течение 10 мин после первого контакта с медицинским работником (как правило, догоспитально) и безотлагательно интерпретирована квалифицированным врачом.

Возможные изменения на ЭКГ при ОКСбпST включают депрессию сегмента ST, переходящие подъемы сегмента ST и/или изменение амплитуды и полярности зубца T; более чем у трети больных ЭКГ может оказаться нормальной или не иметь остро возникших изменений.

О наличии ишемии миокарда свидетельствуют переходящие подъемы сегмента ST, а также переходящие или стойкие депрессии сегмента ST (особенно горизонтальные или косонисходящие) как минимум на 0,05 мВ. Выраженные ($\geq 0,2$ мВ) симметричные отрицательные зубцы T в прекардиальных отведениях также предполагают наличие острой ишемии миокарда. Помимо ишемии миокарда подобные изменения на ЭКГ встречаются при аневризме ЛЖ, блокаде ножек пучка Гиса, синдроме WPW, синдроме ранней реполяризации желудочков, перимиеокардите, стресс-индуцированной кардиомиопатии (такоцубо), инсульте. К неспецифическим относят смещения сегмента ST менее 0,05 мВ и инверсию зубца T менее 0,2 мВ.

Если изменения на ЭКГ в 12 отведениях неинформативны, а по клиническим данным предполагается наличие ишемии миокарда, необходимо использовать дополнительные отведения, такие как V_7 — V_9 и V_{3R} — V_{4R} . При неинформативной ЭКГ у больных с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами ЭКГ для выявления ишемических изменений рекомендуется регистрировать повторно (например, с интервалами 15—30 мин в течение первого часа); возможно также мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с оценкой смещений сегмента ST.

Крайне желательно сопоставить полученную ЭКГ с зарегистрированной до настоящего ухудшения, особенно у больных с длительно существующими изменениями на ЭКГ.

У больных с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ, полной блокадой левой ножки пучка Гиса или стимуляцией желудочков искусственным водителем ритма сердца диагностика ишемии миокарда затруднительна.

3.3. Биохимические маркеры

Определение уровня биохимических маркеров в крови при подозрении на ОКСбпST дополняет оценку клинических проявлений и ЭКГ в 12 отведениях. Оно необходимо для диагностики, стратификации риска неблагоприятного течения заболевания и выбора тактики лечения. Определение уровня биохимических маркеров некроза миокарда — наиболее важный диагностический признак гибели кардиомиоцитов, представляющий собой краеугольный камень диагностики ИМ (Приложения 1 и 1а).

Определение уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно сердечного тропонина T или I, высокочувствительными методами, необходимо у всех больных с подозрением на ОКСбпST [класс I, уровень A]. Сердечные тропонины превосходят по чувствительности и специфичности MB-фракцию КФК, общую КФК,

миоглобин и прочие аналогичные тесты. В настоящее время помимо сердечного тропонина клиническое значение сохраняет только определение массы МВ-КФК (ее уровень в крови после ИМ снижается быстрее, чем сердечный тропонин, что может позволить точнее судить о сроках повреждения миокарда и ранних рецидивах ИМ).

Преходящее повышение уровня сердечного тропонина в крови свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и с другими, в том числе внесердечными, факторами (Приложение 3). Повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля здоровых лиц в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об ИМ (Приложение 1а). При некрозе миокарда уровень сердечного тропонина в крови остается повышенным как минимум несколько дней.

3.3.1. Сердечный тропонин, определенный высокочувствительным методом

В последние годы широкое распространение получили методы определения уровня сердечного тропонина в крови, характеризующиеся высокой чувствительностью. Они предпочтительнее способов его определения с меньшей («обычной») чувствительностью, особенно при ОКСбпСТ.

По сравнению с уровнем сердечного тропонина в крови, определенном методами «обычной» чувствительности, при использовании высокочувствительных методов имеются следующие особенности:

- эти методы позволяют с большей надежностью исключить острый ИМ;
- обладают более высокой предсказательной ценностью в отношении отсутствия острого ИМ;
- позволяют раньше выявить острый ИМ (существенное повышение в крови обычно происходит в течение 1 ч после появления симптомов);
- способствуют увеличению частоты выявления ИМ 1-го и 2-го типа (более чем в два раза).

Уровень сердечного тропонина в крови, определенного высокочувствительным методом, следует оценивать как количественный маркер повреждения кардиомиоцитов (чем выше уровень, тем вероятнее наличие ИМ):

- повышение более чем в пять раз от верхней границы нормы обладает высокой (> 90%) предсказательной ценностью в отношении наличия острого ИМ (к другим причинам столь обширного повреждения миокарда относят миокардит, стресс-индуцированную кардиомиопатию (такоцубо), шок);
- предсказательная ценность повышения до трех раз от верхней границы нормы в отношении острого ИМ невелика (50—60%), поскольку подобное повышение встречается при многих состояниях и, соответственно, требуется более углубленная дифференциальная диагностика (Приложение 3);
- низкие, но определяемые уровни сердечного тропонина часто встречаются у здоровых лиц (в зависимости от чувствительности метода от 20—50% до 50—90% случаев), и их следует дифференцировать от патологических уровней этого биомаркера.

По диагностической значимости сердечные тропонины Т и I существенно не различаются.

Для острого повреждения кардиомиоцитов характерно достаточно быстрое повышение и/или снижение уровня сердечного тропонина, в то время как при хронических процессах такие колебания не наблюдаются. Наиболее информативны для разграничения острого ИМ от других причин боли в грудной клетке абсолютные изменения уровня сердечного тропонина в крови, определенного методом высокой чувствительности, за достаточно короткой промежуток времени: чем больше изменения уровня этого биомаркера, тем вероятнее наличие острого ИМ. При этом следует исключить другие угрожающие жизни острые состояния, сопровождающиеся болью в грудной клетке и способствующие быстрому увеличению концентрации тропонина в крови (такие как расслоение аорты, тромбоэмболия легочных артерий) (Приложение 3).

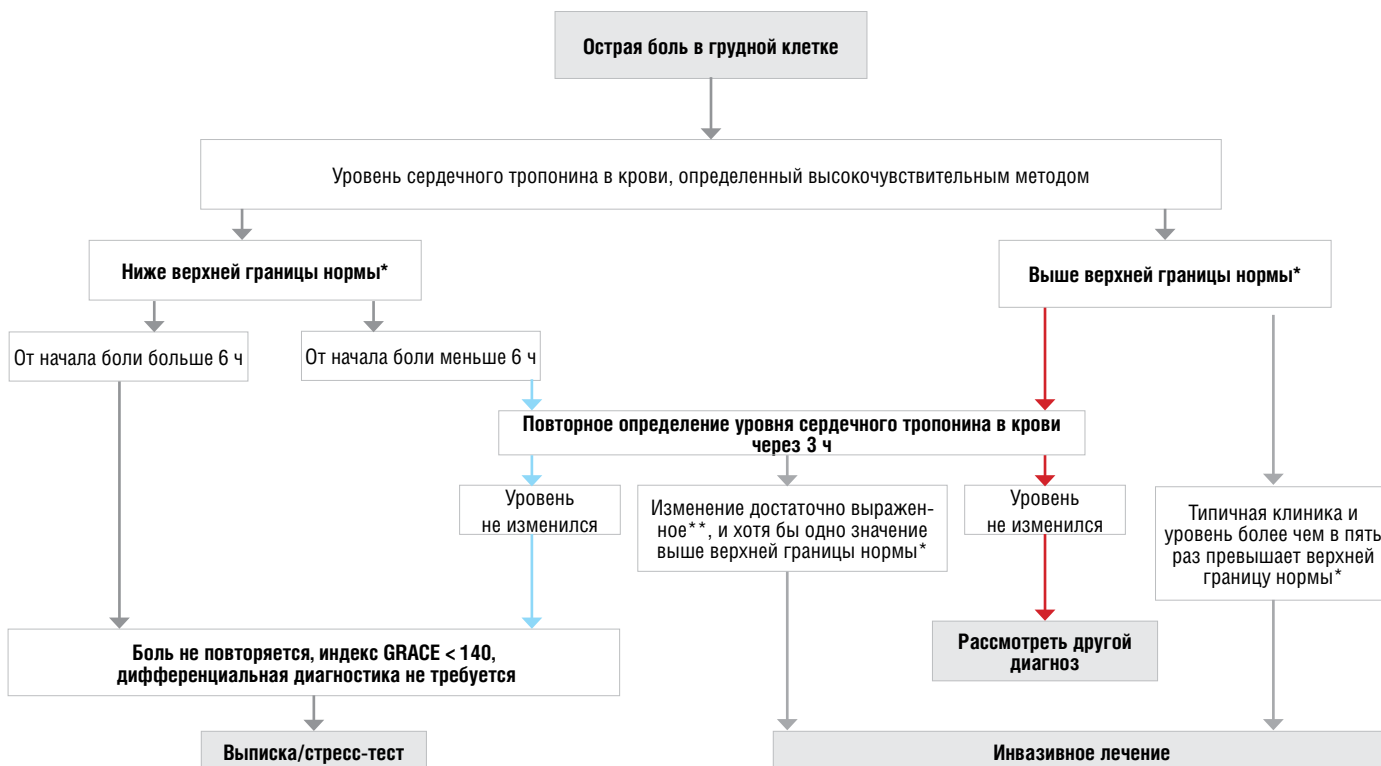


Рисунок 1. Алгоритм принятия решений с учетом уровня сердечного тропонина в крови, определенного высокочувствительными методами при госпитализации и через 3 ч [Рекомендации Европейского кардиологического общества, 2015].

Примечания: * верхняя граница нормы — 99-й перцентиль значений показателя у здоровых лиц для данного метода определения; ** величина изменения зависит от метода определения сердечного тропонина.

Диагностическое значение сердечных тропонинов, определенных высокочувствительными методами, сохраняется и у больных с нарушенной функцией почек.

Исключение и подтверждение ИМ с использованием сердечных тропонинов, определенных высокочувствительным методом. Для быстрого исключения ИМбпST рекомендуется использовать протокол с повторным определением уровня тропонина через 3 ч (Рис. 1). [класс I, уровень B]. Вероятность отсутствия ИМ у больных без диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина в крови согласно этому алгоритму составляет 98—100%.

Для быстрого исключения или подтверждения ИМбпST можно использовать протокол с повторным определением сердечного тропонина через 1 ч (рис. 2) [класс I, уровень B]. Абсолютные изменения уровня сердечного тропонина в крови через 1 ч после первого определения повышают точность диагностики ИМ по сравнению с единственным измерением при госпитализации и могут быть столь же информативны, что и абсолютные изменения через 3 и 6 ч.

Предсказательная ценность 1-часового алгоритма для исключения ИМ составляет 98—100%, для выявления ИМ — 75—80% (в остальных случаях имеются другие причины существенного повышения уровня сердечного тропонина в крови, свидетельствующего об остро возникшем некрозе кардиомиоцитов).

Если после двух определений уровня сердечного тропонина в крови высокочувствительным методом с интервалом 1 ч ни подтвердить, ни отвергнуть ИМ не удастся, при сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС следует провести дополнительное определение через 3—6 ч [класс I, уровень B].

Подобного рода алгоритмы создаются не только для быстрого подтверждения или исключения ИМбпST; в совокупности с клиническими данными и ЭКГ они также служат для оценки риска неблагоприятного течения заболевания и принятия решения о целесообразности пребывания в палате (блоке) интенсивной терапии и возможности ранней выписки.

У больных, обратившихся за помощью очень рано (когда после начала боли прошло не более 1 ч), второе определение уровня сердечного тропонина в крови следует выполнить через 3 ч.

Примерно в 1% случаев отмечается повышение уровня сердечного тропонина в крови в более поздние сроки заболевания, поэтому у больных с нормальным уровнем сердечного тропонина и сохраняющимся клиническим подозрением на

ОКСбпST следует предусмотреть повторные определения.

3.4. Визуализирующие методы. Функциональная оценка ЛЖ

Для оценки общей и локальной сократимости ЛЖ у всех больных, госпитализированных с ОКСбпST, должна быть выполнена трансторакальная ЭхоКГ.

Оценка систолической функции ЛЖ важна для определения прогноза заболевания.

Выполнение ЭхоКГ также имеет большое значение для дифференциальной диагностики расслоения аорты, аортального стеноза, перикардита, гипертрофической кардиомиопатии, тромбоэмболии легочных артерий.

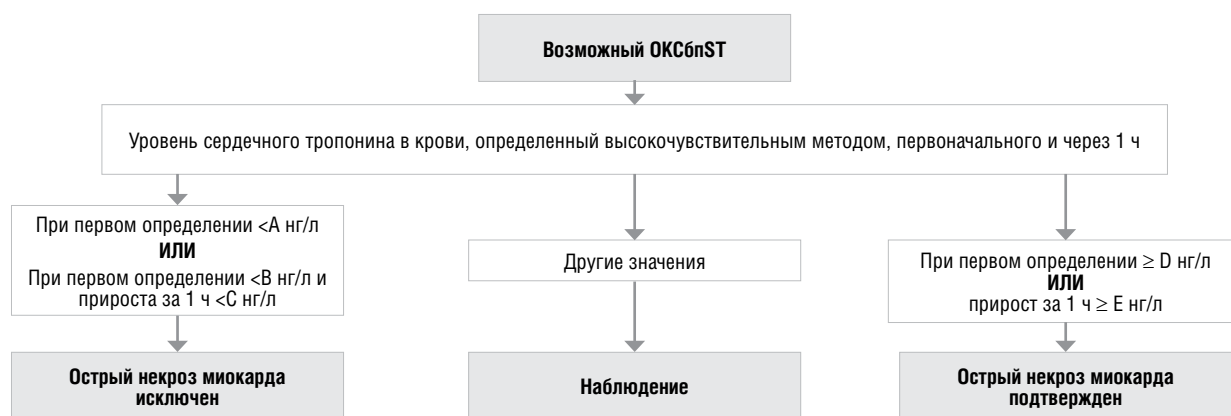
Для выявления ишемии миокарда у больных с подозрением на ОКС, без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ и с нормальным уровнем сердечного тропонина в крови рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста [класс I, уровень A]. Стресс-тесты с визуализацией предпочтительнее нагрузочной пробы под контролем ЭКГ. Для исключения ишемии миокарда высокой диагностической ценностью обладает стресс-ЭхоКГ с добутамином (Приложение 4). Способность стресс-ЭхоКГ выявлять ишемию миокарда можно повысить за счет контрастирования полости ЛЖ.

Исследование сердца с помощью магнитного резонанса позволяет оценить как перфузию, так и нарушения локальной сократимости миокарда. Данная методика позволяет также выявить рубцовую ткань в миокарде (при использовании позднего усиления с помощью гадолиния), отличить рубец от недавнего ИМ (при применении T2-взвешенного изображения для ограничения отека миокарда), а также помочь в дифференциальной диагностике с миокардитом или стресс-индуцированной кардиомиопатией (такоцубо).

Наличие фиксированных дефектов перфузии при радиоизотопной перфузионной сцинтиграфии миокарда указывает на некроз или рубец в миокарде. Для выявления ишемии миокарда может быть использовано сочетание радиоизотопной перфузионной сцинтиграфии со стресс-тестом.

3.5. Неинвазивная оценка коронарной анатомии

У больных с подозрением на ОКСбпST, недостаточно информативной ЭКГ и/или нормальным уровнем сердечного тропонина в крови в качестве альтернативы коронарной ангиографии следует рассмотреть выполнение многодетекторной компьютерной томографии коронарных артерий с внутривенным введением контрастного вещества для ис-



Метод определения	A	B	C	D	E
Сердечный тропонин T (Elecsys)	5	12	3	52	5
Сердечный тропонин I (Architect)	2	5	2	52	6
Сердечный тропонин I (Dimension Vista)	0,5	5	2	107	19

Рисунок 2. Исключение и подтверждение наличия ИМ с учетом уровня сердечного тропонина в крови, оцененного при госпитализации и через 1 ч [6]. Представлены лабораторные методы определения реагентами разных фирм, проверенные в рамках данного протокола.

ключения коронарной болезни сердца (и, соответственно, ОКС) [класс IIa, уровень A]. Нормальный результат многодетекторной компьютерной томографии с контрастированием коронарных артерий у больных с низкой или промежуточной вероятностью коронарной болезни сердца позволяет с достаточной надежностью исключить ОКС. Информативность этого метода ограничена у больных с диагностированной коронарной болезнью сердца, выраженным кальцинозом коронарных артерий, тахикардией и нерегулярным ритмом сердца. Его значение в острой ситуации у больных с имплантированным стентом или перенесших операцию КШ не определено.

Компьютерная томография позволяет также выявить другие угрожающие жизни причины боли в грудной клетке (расслоение аорты, тромбоэмболия легочных артерий, напряженный пневмоторакс).

3.6. Инвазивное обследование

3.6.1. Коронарная ангиография

КАГ — ключевое исследование при ОКСбпСТ. Основная задача КАГ — определение показаний для инвазивного лечения и выбор метода реваскуляризации.

Кроме этого, КАГ может оказаться полезной:

- для выявления артерии и/или ее участка, ответственных за развитие данного эпизода ОКС («виновных в развитии ОКС поражения»);
- для подтверждения диагноза ОКС (обнаружение окклюзирующего или пристеночного тромбоза) или его исключения (обнаружение интактных артерий становится поводом для поиска альтернативных причин боли в грудной клетке) с возможностью избежать ненужного антитромботического лечения;
- для оценки ближайшего и отдаленного прогноза, особенно у больных, не подвергнутых реваскуляризации.

3.6.2. Варианты поражения коронарных артерий

Обнаруженные при КАГ изменения коронарных артерий при ОКСбпСТ варьируют от визуально неизмененных сосудов до их тяжелого диффузного поражения. До 20% больных с ОКСбпСТ не имеют обструктивного поражения, тогда как среди остальных около половины имеют многососудистое поражение. У каждого 10-го больного с ОКСбпСТ находят гемодинамически значимое сужение ствола левой коронарной артерии. У 5% больных с ОКСбпСТ имеется поражение ранее установленных шунтов. Поражение передней нисходящей артерии чаще других (примерно в 40% случаев) является ответственным за развитие симптомов ОКС. Атеросклеротические бляшки локализируются преимущественно в проксимальных и средних сегментах крупных эпикардиальных ветвей.

3.6.3. Как выявить поражение, ответственное за развитие ОКС?

Идентификация конкретного измененного участка коронарной артерии, приведшего к развитию ОКСбпСТ, очень важна при многососудистом поражении, особенно в условиях ограниченных временных и материальных ресурсов.

Разрыв АБ, ограничивающей или не ограничивающей кровотока, имеет место в большинстве случаев ОКСбпСТ. Морфологические исследования, как и прижизненная оценка артерий с помощью различных методов визуализации, указывают на возможность сосуществования сразу нескольких уязвимых бляшек у одного больного.

Для того чтобы по данным КАГ считать ту или иную бляшку ответственной за развитие симптомов ОКС, следует выявить не менее двух характерных морфологических характеристик. Среди них типичный для тромба внутрисосудистый дефект наполнения, изъязвление бляшки, неровность контуров бляшки, диссекция артерии, замедленный кровоток.

По данным КАГ, около четверти больных с ОКСбпСТ имеют окклюзию крупной ветви коронарной артерии, но у 2/3 из них уже есть признаки коллатерализации участка, кровоснабжаемого данной ветвью. В большинстве случаев выявление пораженного участка сосуда (для реваскуляризации) не вызывает затруднений, но у части больных отличить острую/подострую окклюзию от хронической бывает непросто.

Когда кровоток по «подозреваемой» артерии нормален, что имеет место примерно у половины больных с ОКСбпСТ, ангиографическая идентификация стеноза, ответственного за развитие ОКС, нередко становится невозможной. В подобной ситуации выполняется ЧКВ на всех гемодинамически значимых стенозах.

Для выявления поражения, ответственного за развитие данного эпизода ОКС, может потребоваться информация, полученная с помощью ЭКГ, ЭхоКГ или вентрикулографии ЛЖ сердца. Информативность ЭКГ в этом случае ограничена тем, что встречаемость ишемических изменений ЭКГ в популяции больных с ОКСбпСТ колеблется от 40% в регистрах до 60% в клинических исследованиях.

Распространенная депрессия сегмента ST в грудных отведениях ЭКГ с максимумом в отведениях $V_4—V_6$ указывает на поражение среднего сегмента передней нисходящей артерии, тогда как наибольшее смещение ST вниз в отведениях $V_2—V_3$ позволяет предполагать локализацию «виновного» стеноза в огибающей артерии.

Диффузная депрессия сегмента ST во всех отведениях (грудных и отведениях от конечностей) в сочетании с подъемом в отведении aVR обычно указывает либо на значимое поражение ствола левой коронарной артерии, либо на проксимальную окклюзию передней нисходящей артерии у больного с многососудистым поражением.

Вышеописанное соотношение между изменениями ЭКГ и локализацией поражения в коронарных артериях не столь очевидно при левом типе кровоснабжения миокарда, многососудистом поражении и дистальной локализации «виновного» стеноза.

Примерно у четверти больных с ОКСбпСТ, подвергнутых КАГ, не удается выявить «виновный» стеноз. Эту группу составляют пациенты с ангиографически нормальными артериями сердца и больные с нестенозирующим коронарным атеросклерозом.

3.6.4. Фракционный резерв кровотока

Из-за невозможности достичь максимальной вазодилатации и гиперемии на уровне микроциркуляторного русла коронарных артерий у больных с ОКС существует риск завышения фракционного резерва кровотока и недооценки тяжести сужений в коронарных артериях. При стабильной ИБС максимальная гиперемия, обязательная при оценке этого параметра, достигается достаточно легко. У больных с ОКСбпСТ достижение максимальной гиперемии непредсказуемо из-за транзитного компонента стенозов и острых нарушений на уровне микроциркуляции. К настоящему времени нет оснований к использованию в рутинной практике ведения больных с ОКС оценки фракционного резерва кровотока для определения стенозов, требующих реваскуляризации. Но оценка фракционного резерва кровотока может оказаться уместной при выполнении полной реваскуляризации в период госпитализации.

4. Дифференциальный диагноз при ОКСбпСТ

У больных, доставленных в стационар с остро возникшей болью в грудной клетке, ожидаемая частота выявления заболеваний сердца, отличных от ОКС, составляет 15%, а частота похожих на ОКС несердечных заболеваний, ставших причиной возникновения симптомов, может достигать до 50%. Соответственно, на практике у большинства больных с возможным ОКСбпСТ в итоге может быть диагностировано иное, в основном несердечное заболевание. Подобное положение вещей является следствием невозможности достаточно точной дифференциальной диагностики на догоспитальном этапе и не должно а priori расцениваться как врачебная ошибка.

При остро возникшей боли в грудной клетке дифференциальный диагноз ОКС надо проводить со следующими заболеваниями и состояниями:

- сердечно-сосудистыми (миокардит, кардиомиопатии, тахикардии, острая СН, гипертензивный криз, аортальный стеноз, стресс-индуцированная кардиомиопатия (такоцубо), травма сердца);
- легочными (тромбоэмболия легочных артерий, пневмоторакс, бронхит, пневмония, плеврит);

- патологией внесердечных сосудов (расслоение аорты, аневризма аорты, инсульт);
- желудочно-кишечными (эзофагит, пищеводный рефлюкс, спазм пищевода, пептическая язва, гастрит, панкреатит, холецистит);
- ортопедическими (мышечно-скелетные заболевания, перелом ребер, повреждение или воспаление мышц, остеохондрит, патология позвоночника);
- прочими (эмоциональные расстройства с повышенным беспокойством, опоясывающий лишай, анемия).

Ряд заболеваний сердца сопровождается и симптомами, похожими на ОКС, и изменениями на ЭКГ, и повышением уровня сердечного тропонина в крови. Среди них перимикардит, стресс-индуцированная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия (такоцубо), тяжелый аортальный стеноз или выраженная аортальная регургитация. Возникновение инсульта тоже может сопровождаться изменениями на ЭКГ, появлением нарушений сократимости и повышением уровня сердечного тропонина в крови.

5. Стратификация риска при ОКСбпST

Цель первоначальной оценки состояния больного — определить, насколько симптомы и другие проявления заболевания связаны с ОКСбпST и насколько велика вероятность неблагоприятного течения заболевания. Последнее требует совокупного анализа клинических данных, ЭКГ, результатов определения сердечного тропонина в крови и методик выявления ишемии с помощью визуализации сердца. Существует тесная связь между признаками ишемии миокарда и прогнозом. Суждение о риске тесно связано с выбором места для госпитализации, особенностями анти тромботического лечения и со срочностью коронарной ангиографии.

Больные с сохраняющейся или возобновляющейся ишемией миокарда нуждаются в тщательном наблюдении и срочной КАГ.

Риск неблагоприятного течения заболевания наиболее высок в момент обращения за медицинской помощью, остается высоким в ближайшие несколько дней, а затем обычно быстро уменьшается со временем.

5.1. Клиническая оценка

Клиническая картина заболевания тесно связана с прогнозом. Наиболее неблагоприятно возникновение приступов ишемии в покое, а также существенное увеличение числа ангинозных эпизодов незадолго до госпитализации. Наличие аритмий, артериальной гипотонии, СН и остро развившейся митральной регургитации также указывает на неблагоприятный прогноз.

К маркерам высокого риска относятся пожилой возраст, сахарный диабет и почечная недостаточность. На прогноз существенное влияние оказывают сопутствующие заболевания, например анемия, пневмония, деменция и др.

5.2. ЭКГ

Уже первая зарегистрированная ЭКГ часто позволяет сделать суждение о прогнозе заболевания. Выраженность и распространенность депрессии сегмента ST указывает на тяжесть ишемии миокарда, которая, с одной стороны, имеет прогностическое значение, с другой — сопряжена с эффективностью инвазивного лечения заболевания. Наличие депрессии сегмента ST $\geq 0,05$ мВ как минимум в двух смежных отведениях в сочетании с соответствующей клинической симптоматикой не только свидетельствует в пользу ОКСбпST, но и указывает на неблагоприятный прогноз. При величине депрессии сегмента ST $> 0,1$ мВ и особенно $> 0,2$ мВ прогноз становится еще более неблагоприятным. С наиболее высоким риском сопряжено сочетание депрессии и переходящих подъемов сегмента ST. Данные о прогностической роли изолированных инверсий зубца T неоднозначны. Непрерывное мониторирование сегмента ST дает дополнительную прогностическую информацию.

5.3. Биохимические маркеры

Чем выше уровень сердечного тропонина при первом определении, тем выраженнее повреждение кардиомиоцитов и выше риск смерти.

У каждого больного должна быть определена функция

почек (уровень креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина), которая является одним из ключевых показателей шкалы оценки риска GRACE.

Хотя ряд других биохимических маркеров также позволяет оценить риск смерти при ОКСбпST, в настоящее время ни один из них не может быть рекомендован для широкого использования при стратификации риска у больных с ОКСбпST. Однако некоторые из них, указывающие на развитие осложнений, например повышенный уровень BNP (или pro-BNP), безусловно, свидетельствуют о худшем прогнозе.

5.4. Шкалы определения риска для жизни

Для стратификации риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST следует использовать индексы и шкалы, позволяющие количественно охарактеризовать вероятность неблагоприятного исхода [класс I, уровень B].

Наиболее проста для применения шкала оценки риска TIMI (Приложение 5), однако более точно оценить прогноз заболевания позволяет шкала GRACE (Приложение 6). Один из ее вариантов дает возможность осуществить стратификацию риска при госпитализации, другой — при выписке из стационара. Новая шкала GRACE 2,0 характеризует прогноз заболевания на протяжении ближайших 3 лет без предварительного подсчета суммы баллов. Еще одной особенностью этой шкалы является возможность применения у больных с еще неизвестным уровнем креатинина в крови и классом по Killip. Для использования шкалы GRACE 2,0 необходим калькулятор, расположенный в сети Интернет по адресу <http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>. Шкалы оценки риска TIMI и GRACE позволяют не только оценить прогноз заболевания, но и выделить категории больных, нуждающихся в более активном анти тромботическом и инвазивном лечении.

5.5. Отдаленный прогноз

Неблагоприятные исходы после перенесенного ОКСбпST могут быть связаны как с повторными тромботическими эпизодами в районе разорвавшейся АБ или имплантированного стента, так и с прогрессированием атеросклероза в КА других сосудистых бассейнов.

Прогноз после ОКСбпST нередко хуже, чем после ИМ со стойким подъемом сегмента ST. Во многом это может быть связано с тем, что больные с ОКСбпST обычно старше, имеют более распространенное атеросклеротическое поражение коронарного русла и более выраженную сопутствующую сердечную и внесердечную патологию. К факторам риска неблагоприятных исходов в отдаленные сроки заболевания относят осложненное клиническое течение, сниженную ФВ ЛЖ, наличие фибрилляции предсердий и других нарушений ритма, тяжелое поражение коронарного русла, признаки остаточной ишемии во время неинвазивных провокационных проб, наличие сопутствующих заболеваний. При этом выше вероятность повторного развития ИМ, в том числе той же локализации.

5.6. Оценка риска кровотечений

Крупные кровотечения способствуют увеличению смертности при ОКСбпST. Для оценки риска крупных кровотечений в стационаре предпочтительна шкала CRUSADE (Приложение 7), которая наиболее информативна для оценки риска крупных кровотечений у больных, подвергнутых КАГ [класс IIb, уровень B]. Однако в целом точность ее оценок не слишком велика.

6. Госпитализация больных с ОКСбпST, длительность мониторингового наблюдения за ритмом сердца, сроки пребывания в блоке интенсивной терапии и стационаре

Больных с несомненным ОКСбпST или с подозрением на него необходимо срочно госпитализировать (предпочтительно бригадой скорой медицинской помощи) в блок (палату) интенсивной терапии для лечения кардиологических больных стационара, в котором возможно инвазивное лечение ОКС [класс I, уровень C].

Осуществлять интенсивное наблюдение за больными с симптомами ОКС, не имеющими признаков ишемии миокарда на ЭКГ, разумно, пока не будет оценена динамика изменений ЭКГ и на основании повторного определения уровня сердеч-

ного тропонина в крови не будет исключен ИМбпСТ [класс IIa, уровень B]. У больных с подозрением на ОКС, с нормальной ЭКГ в динамике и нормальным уровнем сердечного тропонина в ближайшие 72 ч желательнее выполнить нагрузочный тест под контролем ЭКГ либо стресс-тест с использованием ЭхоКГ или визуализацией перфузии миокарда. При отсутствии указаний на коронарную болезнь сердца в анамнезе могут быть достаточно рано выполнены многодетекторная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий или радиоизотопное определение перфузии миокарда в покое с использованием технеция-99m. В период ожидания результатов диагностических тестов, оценивающих наличие коронарной болезни сердца, у подобных больных может быть разумным использование АСК, короткодействующих нитратов по потребности и других лекарственных средств при наличии показаний (например, β -адреноблокаторов) [класс IIa, уровень C].

До тех пор, пока наличие ИМбпСТ не будет подтверждено или опровергнуто, следует осуществлять постоянное мониторирование ритма сердца [класс I, уровень C].

У гемодинамически стабильных больных с ИМбпСТ, не имеющих серьезных аритмий, с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, без критических стенозов крупных КА или неудачной попытки реваскуляризации миокарда рекомендуется мониторирование ритма сердца в палате интенсивной терапии продолжительностью до 24 ч или до выполнения ЧКВ (если оно произойдет раньше) [класс IIa, уровень C]. В остальных случаях при ИМбпСТ стоит продлить пребывание в палате интенсивной терапии [класс IIa, уровень C]. Мониторирование ритма сердца может быть оправдано у отдельных больных с нестабильной стенокардией, не имеющих признаков продолжающейся ишемии миокарда, в случаях, когда есть подозрение на спазм коронарных артерий или симптомы не позволяют исключить наличие аритмии [класс IIb, уровень C].

Больные с нестабильной стенокардией, без сохраняющихся или возобновляющихся симптомов, не имеющие других факторов риска неблагоприятного течения заболевания, могут быть выписаны по окончании периода оценки риска. Больные с ОКСбпСТ, обратившиеся за помощью в ранние сроки после возникновения симптомов, без выраженного повышения уровня сердечного тропонина в крови, с нормальной ФВ ЛЖ и единственным стенозом в КА, успешно устраненным при ЧКВ, могут быть выписаны из стационара уже на следующий день. Наличие многососудистого атеросклероза, когда полной реваскуляризации миокарда сразу (или вообще) добиться не удастся, осложнений (например, сердечной недостаточности), тяжелого заболевания сердца, выраженной сопутствующей патологии, острого обширного некроза миокарда или преклонный возраст больного указывают на необходимость более длительного лечения в стационаре, продолжительность которого должна быть максимально индивидуализирована.

7. Лечение ОКСбпСТ в остром периоде

7.1. Медикаментозное лечение

7.1.1. Обезболивание

Для обезболивания больных с ОКСбпСТ следует использовать внутривенное введение наркотического анальгетика, предпочтительно морфина. Морфин обладает обезболивающим и анксиолитическим эффектами, вызывает венодилатацию, может немного уменьшить ЧСС за счет увеличения тонуса вагуса и понизить АД.

Внутривенное введение наркотического анальгетика при ОКСбпСТ стоит рассматривать в случаях, когда болевой синдром, связанный с ишемией миокарда, сохраняется после приема нитроглицерина. Дополнительные основания к применению морфина — выраженное возбуждение, удушье, признаки застоя в легких.

При введении морфина необходимо уделить особое внимание безопасности. Рекомендуется разводить препарат в 10—20 мл физиологического раствора и вводить внутривенно небольшими порциями (болюсами), постоянно оценивая достигнутый эффект, а также наличие и выраженность побочных проявлений (например, первоначально 1—5 мг, при необходимости повторно через 5—30 мин). Наиболее серьез-

ные побочные эффекты морфина — артериальная гипотония и угнетение дыхания. Воздействие морфина устраняется налоксоном (0,4—2,0 мг внутривенно).

Морфин может замедлить начало действия современных антиагрегантов для приема внутрь (клопидогрела, тикагрелора) за счет замедления их всасывания в кишечнике. Однако нет оснований из-за этого отказываться от использования наркотических анальгетиков в случаях, когда к ним есть соответствующие показания.

7.1.2. Антиишемическое лечение

7.1.2.1. Общие подходы

Цель антиишемического лечения — уменьшить потребность миокарда в кислороде и/или увеличить доставку кислорода к миокарду. Этого можно добиться за счет уменьшения ЧСС, нормализации АД, уменьшения преднагрузки и снижения сократимости миокарда, а также поддержания достаточного насыщения артериальной крови кислородом и коронарной дилатации. Если имеется явный фактор, способный спровоцировать или усугубить ишемию миокарда (например, приступ тахикардии, необычно высокое или низкое АД, декомпенсация СН, выраженная анемия, гипоксемия, гипертермия), следует его как можно быстрее устранить, а если это невозможно — максимально уменьшить его воздействие. Простейший способ понизить потребность миокарда в кислороде — ограничить двигательную активность за счет постельного режима и уменьшить уровень стресса за счет создания спокойной обстановки и психологического комфорта для больного.

В случаях, когда боль быстро не исчезает на фоне антиишемического лечения, необходима срочная КАГ вне зависимости от наличия или отсутствия изменений на ЭКГ и уровня сердечного тропонина в крови.

7.1.2.2. Нитраты

Сублингвальное использование быстродействующих нитратов рекомендуется для облегчения симптомов, связанных с ишемией миокарда [класс I, уровень C]. Больной должен принять под язык таблетку нитроглицерина, содержащую 0,3—0,4 мг действующего вещества, и при необходимости повторить этот прием дважды с интервалом 5 мин. После этого следует оценить целесообразность начала внутривенной инфузии нитратов.

Внутривенная инфузия нитратов показана при сохранении симптомов ишемии миокарда, а также у больных с возобновляющейся стенокардией, при признаках СН или неконтролируемой АГ [класс I, уровень C]. При внутривенном введении доза нитратов осторожно титруется под контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов (стенокардия и одышка) или до снижения систолического АД на 10—15% при исходно нормальном АД и на 25—30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.). Увеличению дозы нитратов может препятствовать возникновение выраженной головной боли или артериальной гипотонии.

Если длительность внутривенной инфузии нитратов превышает 24 ч, для поддержания эффективности лечения может потребоваться увеличение дозы.

Нитраты можно использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию, а также у больных с доказанной вазоспастической стенокардией [класс IIa, уровень B].

Нитраты не следует применять у больных с артериальной гипотонией, а также у недавно принявших ингибитор фосфодиэстеразы V (силденафил или варденафил в ближайшие 24 ч, тадалафил — в ближайшие 48 ч) [класс III, уровень B]. Ориентировочные дозы нитроглицерина приведены в Приложении 8.

7.1.2.3. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы способствуют уменьшению ишемии миокарда за счет устранения влияния на сердце катехоламинов, снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда. Бета-адреноблокаторы при раннем использовании улучшают прогноз при ОКС, в том числе и при ОКСбпСТ; исключение составляют больные с высоким риском развития кардиогенного шока. Положительное влияние раннего начала использования

β-адреноблокаторов на прогноз наиболее очевидно при ИМ.

При отсутствии противопоказаний прием внутрь β-адреноблокаторов, не обладающих внутренней симпатомиметической активностью, следует начать в первые часы лечения ОКСбпСТ [класс I, уровень A] и продолжать их применение в дальнейшем [класс I, уровень B]. Если в указанные сроки применить β-адреноблокаторы не удается из-за противопоказаний, состояние больного надо регулярно оценивать и при исчезновении ограничивающих факторов начать титровать дозу одного из препаратов этой группы [класс I, уровень C].

У больных, которые раньше получали β-адреноблокаторы, их прием рекомендуется продолжить, если нет выраженной СН [класс I, уровень C]. У стабилизированных больных с СН и ФВ ЛЖ < 40% рекомендуется продолжить применение или начать использовать один из трех β-адреноблокаторов: метопролола сукцинат с замедленным высвобождением действующего вещества, карведилол или бисопролол — и при хорошей переносимости стремиться достичь целевых доз, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз.

Срочное начало лечения β-адреноблокаторами надо рассматривать у больных с сохраняющимися симптомами ишемии миокарда, не имеющих противопоказаний к их применению [класс I, уровень B]. Если необходим быстрый и контролируемый симптоматический эффект (сохраняющаяся выраженная ишемия миокарда, АГ, тахикардия, злокачественные желудочковые нарушения ритма), первую дозу желательнее ввести внутривенно [класс I, уровень C]. Лечение β-адреноблокаторами (в особенности их внутривенное введение) не следует начинать при наличии СН (включая признаки низкого сердечного выброса), повышенной опасности развития кардиогенного шока (сочетание возраста > 70 лет, ЧСС > 110 мин⁻¹, систолического АД < 120 мм рт. ст., длительного срока после возникновения ИМ), продолжительности интервала PQ > 0,24 с, АВ-блокад 2-й или 3-й степени без установленного электрокардиостимулятора, сохраняющемся бронхоспазме. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких без сохраняющегося бронхоспазма не являются абсолютными противопоказаниями к β-адреноблокаторам. В этих случаях преимущества — за кардиоселективными β-адреноблокаторами и начинать лечение следует с низких доз.

Бета-адреноблокаторы не следует использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию [класс IIa, уровень B] или на фоне действия кокаина.

Сведения о препаратах этой группы и их ориентировочных дозах приведены в Приложении 8.

7.1.2.4. Блокаторы кальциевых каналов

Все препараты, относящиеся к блокаторам кальциевых каналов, в равной степени вызывают коронарную вазодилатацию. Дилтиазем и верапамил эквивалентны β-адреноблокаторам по способности уменьшить симптомы ишемии миокарда.

Блокаторы кальциевых каналов при ОКСбпСТ рекомендуются у больных с сохраняющейся или возобновляющейся ишемией миокарда, когда β-адреноблокаторы недостаточно эффективны, противопоказаны или дают неприемлемые побочные эффекты [класс I, уровень C]. Длительное применение блокаторов кальциевых каналов стоит рассматривать, когда реваскуляризация миокарда невозможна или после нее сохраняется ишемия миокарда.

При наличии противопоказаний к β-адреноблокаторам альтернативой для первоначального лечения ОКСбпСТ могут служить дилтиазем или верапамил, если у больного отсутствует клинически значимая сократительная дисфункция ЛЖ, нет повышенного риска кардиогенного шока, продолжительность интервала PQ на ЭКГ не превышает 0,24 с и нет АВ-блокады 2-й или 3-й степени без функционирующего искусственного водителя ритма сердца [класс I, уровень B].

Пероральный прием дилтиазема или верапамила можно также рассматривать при возобновляющейся ишемии миокарда у больных, получающих надлежащие дозы β-адреноблокаторов и нитратов и не имеющих противопоказаний [класс I, уровень C].

Дилтиазем, верапамил или длительно действующие про-

изводные дигидропиридина следует использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию, а также у больных с доказанной вазоспастической стенокардией [класс I, уровень B].

При ОКСбпСТ не следует широко применять короткодействующие препараты нифедипина, которые в любом случае нельзя назначать без одновременного приема β-адреноблокатора [класс III, уровень B]. Длительно действующие производные дигидропиридина (амлодипин, фелодипин) могут быть полезными у больных пожилого возраста с систолической АГ в периоде реконвалесценции, однако они мало изучены при ОКСбпСТ.

Сведения о препаратах этой группы и их ориентировочных дозах приведены в Приложении 8.

7.1.3. Оксигенотерапия

Оксигенотерапия показана при насыщении артериальной крови кислородом < 90%, особенно в сочетании с одышкой, цианозом и другими проявлениями сердечно-легочной недостаточности [класс I, уровень C]. Роль оксигенотерапии у больных с ОКСбпСТ, не имеющих артериальной гипоксемии, не ясна.

7.1.4. Прочее неантитромботическое лечение

7.1.4.1. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Прием ингибиторов АПФ следует продолжить либо начать и продолжать неопределенно долго при остром ИМ, сочетающемся с СН, у больных с ФВ ЛЖ < 40%, АГ, сахарным диабетом или со стабильным хроническим заболеванием почек, если нет противопоказаний [класс I, уровень A]. Ингибиторы АПФ могут применяться и у более широкого круга больных с ИМ [класс IIa, уровень A]. У больных с острым ИМ титрование дозы ингибиторов АПФ следует начать в первые 24 ч после стабилизации гемодинамики, хотя при этом есть опасность возникновения артериальной гипотонии и нарушения функции почек. При повышенном риске осложненной разумно первоначально использовать препараты с коротким периодом полувыведения (например, каптоприл), а при исходно нарушенной функции почек дождаться ее стабилизации и после начала использования ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина контролировать уровень креатинина в крови. При ИМ, ХСН с ФВ ЛЖ < 40% рекомендуется использовать целевые дозы препаратов, оказывающих положительное влияние на прогноз (Приложение 8).

При непереносимости ингибиторов АПФ у больных с СН или ИМ и ФВ ЛЖ < 40% рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина [класс I, уровень A]. Блокаторы рецепторов ангиотензина могут применяться и у более широкого круга больных, которые не переносят ингибиторы АПФ [класс IIa, уровень B].

У больных с ИМ при ФВ ЛЖ ≤ 40% в сочетании с СН или сахарным диабетом, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови > 2,5 мг/дл у мужчин или > 2,0 мг/дл у женщин) и гиперкалиемии (уровень калия в крови > 5,0 ммоль/л), в добавление к терапевтическим дозам ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов показано использование блокатора рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренона) [класс I, уровень B].

Сведения о препаратах этой группы и их дозах приведены в Приложении 8.

7.1.4.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК в качестве антиагреганта) не следует использовать при ОКСбпСТ из-за неблагоприятного влияния на прогноз [класс III, уровень B]. При этом речь идет не только о нежелательности их назначения, но и о необходимости отмены во время госпитализации.

7.1.4.3. Воздействие на уровень липидов в крови

Уровень липидов в крови натощак при ОКСбпСТ целесообразно определить как можно быстрее, предпочтительно в первые 24 ч после госпитализации [класс IIa, уровень C]. У всех больных с ОКСбпСТ следует начать или продолжить лечение высокой дозой статинов (в частности, аторвастатином в

суточной дозе 80 мг), если к ним нет противопоказаний [класс I, уровень A].

7.1.5. Антитромботическая терапия

7.1.5.1. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты)

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации и нарастании коронарного тромбоза. Поэтому лекарства, подавляющие функцию тромбоцитов, так называемые антиагреганты, или антитромбоцитарные препараты, являются важнейшей составляющей в патогенетической терапии ОКС. Антитромбоцитарные препараты эффективны в отношении ишемических событий как в остром периоде, так и при вторичной профилактике атеротромботических эпизодов. По меньшей мере три класса антиагрегантов доказали свою эффективность у больных с ОКС (рис. 3). К ним относятся АСК, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и блокаторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Следует упомянуть о новом классе антиагрегантов, пока еще не нашедших широкого клинического применения, — ингибиторах PAR-рецепторов тромбоцитов. Механизм действия этих препаратов связан с подавлением активации тромбоцитов, вызванной тромбином. Реальная клиническая значимость ингибиторов PAR-рецепторов пока не ясна.

7.1.5.1.1. АСК

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу 1-го типа (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A₂ в тромбоцитах; уменьшение его образования, в свою очередь, снижает активацию тромбоцитов (рис. 3). Активация тромбоцитов тромбоксаном и АДФ через P2Y₁₂-рецепторы является важнейшим механизмом, обеспечивающим тромбоцитарный ответ на повреждение сосудистой стенки. АСК необратимо действует на тромбоциты, поэтому ее эффект сохраняется на протяжении всего периода жизни этих клеток (7 дней).

Для достижения быстрой блокады ЦОГ-1 рекомендуется однократная нагрузочная доза АСК 150—300 мг. Для тех, кто не может проглотить таблетку, возможно внутривенное введение 150 мг АСК (эта доза эквивалентна 300 мг, данным per os). При отсутствии противопоказаний АСК рекомендована всем больным с ОКСбпСТ неопределенно долго, поддерживающая доза 75—100 мг 1 раз в сутки [класс I, уровень A]. При постоянном приеме АСК достигается устойчивая блокада ЦОГ-1, поэтому специального лабораторного контроля терапии АСК не требуется.

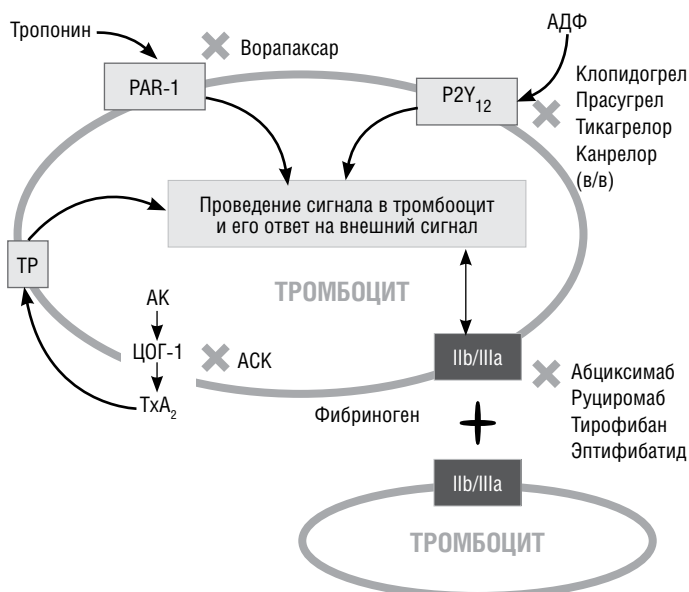


Рисунок 3. Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов. АК — арахидоновая кислота; TP — рецептор к тромбоксану; ТхА₂ — тромбоксан А₂; PAR-1 — рецептор, активируемый протеазами 1-го типа; P2Y₁₂ — рецептор к АДФ; IIb/IIIa — ГП IIb/IIIa-рецепторы.

7.1.5.1.2. Пероральные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

К этому классу препаратов относятся обратимые и необратимые блокаторы рецепторов тромбоцитов к АДФ. Среди них известны три производных тиенопиридина (не используемый в настоящее время тиклопидин, клопидогрел и прасугрел; последний отсутствует в РФ). Все они являются пролекарствами и должны пройти превращение в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 до образования короткоживущих активных метаболитов, которые необратимо модифицируют АДФ-рецепторы тромбоцитов. Тромбоциты, подвергнутые действию тиенопиридинов (также как и действию АСК), не могут восстановить свою функцию на протяжении всего периода жизни (7 дней).

Тикагрелор и кангрелор являются прямыми обратимыми блокаторами P2Y₁₂-рецепторов, им не требуется метаболическая активация, а их антитромбоцитарный эффект напрямую зависит от присутствия препарата в крови (Приложение 8а).

7.1.5.1.2.1. Клопидогрел

Клопидогрел (нагрузочная доза 300—600 мг, поддерживающая — 75 мг 1 раз в сутки) является тиенопиридином второго поколения и представляет собой неактивное пролекарство, которое превращается в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 в активный метаболит. Установлено, что до 85% пролекарства гидролизуются эстеразами в неактивную форму, а оставшиеся 15% превращаются в активный метаболит, который селективно и необратимо инактивирует P2Y₁₂-рецепторы и тем самым ингибирует АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. С 2001 г. ДАТТ, включающая комбинацию АСК и клопидогрела, становится стандартом лечения больных с ОКСбпСТ, так как она оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении рецидивирующих тромботических эпизодов. Тем не менее до 10% больных с ОКСбпСТ, получающих АСК и клопидогрел, в течение года переносят повторные ишемические эпизоды, у 2% больных отмечается тромбоз стента. Частично эти негативные события могут быть связаны с недостаточным антитромбоцитарным ответом на назначение клопидогрела. Фармакодинамические и фармакокинетические исследования обнаружили индивидуальные различия в реакции пациентов на клопидогрел. Была обнаружена связь степени подавления функции тромбоцитов с ишемическими и геморрагическими осложнениями. Недостаточное подавление функции тромбоцитов ассоциировалось с риском ишемических исходов, а слишком сильное — с риском кровотечений. Имеются доказательства того, что снижение или повышение чувствительности пациентов к клопидогрелу генетически детерминировано и связано с носительством полиморфизмов, уменьшающих или увеличивающих образование активного метаболита, что клинически проявляется тромботическими эпизодами или кровотечениями.

Прасугрел представляет собой тиенопиридин третьего поколения и так же, как клопидогрел, необратимо блокирует P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и является пролекарством, но с более быстрым превращением в печени, что обеспечивает более быстрый и сильный антитромбоцитарный эффект. Прасугрел изучали у больных с ОКС в сравнении с клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей 75 мг 1 раз в сутки. Было показано его преимущество в отношении снижения суммарной частоты смерти, ИМ и инсульта в основном за счет снижения частоты ИМ. Однако частота крупных кровотечений оказалась существенно выше при использовании прасугрела. Прасугрел в сравнении с клопидогрелом оказался эффективнее в отношении возникновения тромбозов стентов. Прасугрел рекомендован в составе ДАТТ только у больных с ОКСбпСТ, подвергнутых коронарному стентированию, с некоторыми ограничениями, касающимися пациентов с высоким риском кровотечения: перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, старше 75 лет, с массой тела ниже 60 кг. На сегодняшний день прасугрел отсутствует в РФ.

7.1.5.1.2.2. Тикагрелор

Тикагрелор — пероральный обратимый ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов с периодом полувыведения в плаз-

ме крови от 6 до 12 ч. Помимо вышеописанного механизма тикагрелор ингибирует захват аденозина клетками. Из-за обратимости действия тикагрелора на тромбоциты степень и длительность подавления P2Y₁₂-рецепторов зависит от концентрации тикагрелора в плазме крови. При отмене тикагрелора функция тромбоцитов восстанавливается быстрее, чем при отмене клопидогрела. Тикагрелор повышает содержание лекарств, метаболизирующихся с помощью CYP3A, например симвастатина, а умеренные ингибиторы CYP3A4, например дилтиазем, могут повышать концентрацию тикагрелора в плазме и несколько задерживать прекращение его антитромбоцитарного эффекта в случае отмены препарата.

Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза в сутки) сравнивали с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг 1 раз в сутки) у больных с ОКСбпST среднего и высокого риска. Тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска суммарной частоты ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти, а также риска тромбоза стента, ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности. Крупных, не связанных с операцией КШ кровотечений, оказалось больше в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела, но различия в частоте угрожающих жизни и фатальных кровотечений в сравниваемых группах не было. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у больных с ОКСбпST сохранялись вне зависимости от выполнения реваскуляризации в первые 10 дней от появления ОКС.

Снижение смертности от всех причин в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом наблюдалось вне зависимости от пола пациентов, а также в различных подгруппах больных ОКС с высоким риском (старше 75 лет, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеющих хроническую болезнь почек). Помимо увеличения частоты малых и крупных (не связанных с КШ) кровотечений в группе тикагрелора чаще отмечались следующие побочные эффекты: одышка (без признаков бронхоспазма), брадикардия и повышение уровня мочевой кислоты. Одышка отмечается примерно у 14% больных, у 30% больных через 7 дней приема она исчезает или значительно уменьшается и полностью проходит после прекращения приема тикагрелора. Частота возникновения брадикардии не превышает 4%. Требуется осторожность при назначении тикагрелора больным со склонностью к брадикардии (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II—III степени) без установленного ЭКС. Повышение креатинина более чем на 30% отмечалось у 25% больных с ОКС, принимавших тикагрелор, что требует внимания у пациентов старше 75 лет, а также при хронической почечной недостаточности. Повышение мочевой кислоты отмечается у 22%, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность у больных с исходной гиперурикемией и подагрическим артритом в анамнезе, не рекомендуется использовать препарат у больных гиперурикемической нефропатией.

Итак, ингибитор P2Y₁₂-рецепторов рекомендован в добавление к АСК на протяжении 12 мес у больных с ОКСбпST, несмотря на увеличение риска кровотечений (класс I, уровень A). Возможны следующие варианты.

1. Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза в сутки) при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение) рекомендован всем больным со средним и высоким риском развития ишемических событий (в частности, с повышенным тропонином), вне зависимости от начальной тактики лечения и предшествующего использования клопидогрела (класс I, уровень B).
2. Клопидогрел (нагрузочная доза 300—600 мг, поддерживающая — 75 мг 1 раз в сутки) рекомендован больным, которые не могут получить тикагрелор или нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов (класс I, уровень B).

Внутривенные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Кангрелор представляет собой аналог АДФ, который обратимо связывается с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. Препарат имеет высокое сродство к P2Y₁₂ рецепторам и очень короткий

период полувыведения (менее 10 мин), что обеспечивает после внутривенного введения болюса очень быстрое и эффективное подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов. У больных с ОКСбпST функция тромбоцитов восстанавливается спустя 1—2 ч после прекращения инфузии. Кангрелор пока не одобрен для использования в РФ.

7.1.5.1.3. Когда назначать ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов больному с ОКСбпST?

При неинвазивном лечении следует назначить ингибитор P2Y₁₂-рецепторов после того, как диагноз будет подтвержден. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y₁₂-рецепторов до диагностической КАГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпST, нет. Прасургел нельзя использовать до принятия решения о коронарном стентировании; переход с клопидогрела на прасургел не изучен.

7.1.5.1.4. Мониторирование функции тромбоцитов при лечении ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов

Возможность исследования остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) или фармакогенетического исследования может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов, получающих клопидогрел. Исследование ОРТ может быть оправдано в особых ситуациях, когда нет возможности заменить клопидогрел на тикагрелор и у больного имеется высокий риск тромботических осложнений. К ним относят следующие: тромбоз стента в анамнезе, опасения в отношении приверженности пациента к приему клопидогрела, высокая остаточная реактивность вопреки регулярному приему клопидогрела, ЧКВ на стволе левой коронарной артерии (ЛКА) или единственной проходимой артерии.

При этом следует учитывать, что гипотеза оптимизации антитромбоцитарной терапии на основе определения лабораторного эффекта антиагреганта пока не нашла своего подтверждения, также как и практическая значимость фармакогенетического исследования.

7.1.5.1.5. Длительность антитромбоцитарной терапии и ее прерывание

В настоящее время у больных с ОКСбпST рекомендуемая длительность ДАТТ составляет 1 год вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента. Имеются указания, что у больных высокого риска, переживших первый год лечения без осложнений, продление ДАТТ (сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки или клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки) более 12 мес существенно снижает количество ишемических событий. Однако при этом отмечено достоверное увеличение частоты крупных кровотечений. К такой тактике можно прибегать у отдельных больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений (Приложение 8б).

Преждевременное прерывание антитромбоцитарной терапии увеличивает частоту коронарных событий. Наиболее частой причиной досрочного прерывания ДАТТ является необходимость хирургического вмешательства. Минимальная длительность ДАТТ в случаях установки голометаллических стентов (ГМС) и современных типов стентов, выделяющих лекарства (СВЛ), составляет 1—3 мес. В подобных ситуациях оперативное лечение следует проводить в многопрофильных стационарах с возможностью проведения КАГ и ЧКВ в случаях возникновения периперационного ИМ.

В случае необходимости экстренной несердечной хирургической операции или кровотечения лечение ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения. При высоком риске рецидива кровотечения минимальный срок терапии составляет 1 мес после установки ГМС и 3 мес после установки СВЛ последнего поколения (класс IIb, уровень C).

Если прерывание ДАТТ является абсолютно необходимым, то следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стента нет. По мере возможности прием АСК следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза стента.

Тикагрелор или клопидогрел следует отменить за 5 дней до хирургического вмешательства. При отсутствии возможности выдержать указанные сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены ДАТТ, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения коронарных артерий, время, прошедшее от начала ОКС и ЧКВ, характеристику установленных стентов. О последствиях преждевременного прерывания ДАТТ следует помнить и у больных с ОКСбпСТ с консервативной тактикой лечения. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать ДАТТ.

7.1.5.1.6. Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов блокируют ключевой механизм агрегации тромбоцитов, а именно склеивание пластинок посредством связывания молекул фибриногена с активированными ГП IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов. В РФ разрешены к использованию четыре препарата, все они существуют в лекарственной форме для внутривенного введения. Краткая характеристика препаратов представлена в Приложении 8в.

Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов преимущественно были изучены до появления клопидогрела, тикагрелора и широкого использования ЧКВ. В настоящее время на фоне широкого применения ДАТТ ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов используются в основном как спасительное средство при тромботических осложнениях ЧКВ (класс IIa, уровень C). Основным осложнением, ограничивающим их применение, являются кровотечения. Факторы, способствующие передозировке препаратов, — пожилой возраст, женский пол, почечная недостаточность, малая масса тела, сахарный диабет и ХСН. Следует помнить, что применение ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов может вызывать тромбоцитопению.

Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов в сочетании с ДАТТ должны использоваться вместе с парентеральными антикоагулянтами. Комбинация ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов с бивалирудином в рутинной практике не рекомендуется, так как по частоте ишемических событий она эквивалентна монотерапии бивалирудином, но вызывает больше крупных кровотечений.

7.1.5.2. Антикоагулянтная терапия у больных с ОКСбпСТ

Задача антикоагулянтов в остром периоде ОКСбпСТ — подавить образование или активность ключевого фермента свертывания крови — тромбина и тем самым снизить риск

тромботических осложнений. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что добавление антикоагулянтов к антитромбоцитарным препаратам улучшает исходы больных с ОКСбпСТ. В настоящее время несколько антикоагулянтов для парентерального введения показали свою пользу у больных с ОКСбпСТ (нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс и бивалирудин; рис. 4).

7.1.5.2.1. Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин представляет собой гетерогенную смесь полисахаридов. Для осуществления антикоагулянтной активности НФГ в плазме крови необходим кофактор — антитромбин. Связывание молекулы НФГ с антитромбином приводит к конформационным изменениям антитромбина, и он превращается в быстродействующий ингибитор.

Для ингибирования тромбина НФГ должен связаться с антитромбином и тромбином, причем для связи с тромбином молекула гепарина должна состоять как минимум из 18 пентасахаридов. Для ингибирования фактора Ха также необходима связь НФГ с антитромбином, но связи НФГ с фактором Ха не нужно. Из этого следует, что длины молекул НМГ не хватает для связи с тромбином, поэтому НМГ обладают преимущественно анти-Ха-активностью и практически не ингибируют тромбин.

Узкое терапевтическое окно НФГ предполагает индивидуальный подбор дозы в соответствии с массой тела пациента и внутривенное введение препарата: сначала болюс 60—70 ЕД/кг (не более 5000 ЕД) с дальнейшей инфузией со скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). Скорость введения НФГ следует мониторировать по величине активированного времени свертывания (АВС) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Величина АЧТВ должна быть увеличена в 1,5-2,5 раза от верхнего предела нормального распределения АЧТВ по нормам местной лаборатории.

Хотя польза от добавления НФГ к АСК в виде снижения смерти и ИМ была продемонстрирована до широкого использования ЧКВ, НФГ часто используется и у больных, подвергаемых немедленному ЧКВ, так как дозу препарата легко регулировать в зависимости от массы тела больного и одновременного использования ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов.

Для антикоагулянтной поддержки ЧКВ НФГ назначают внутривенно в виде болюса под контролем АВС. Целевое значение АВС-250-300 с и 200-250 с при одновременном использовании антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Также можно регулировать дозу НФГ в зависимости от массы

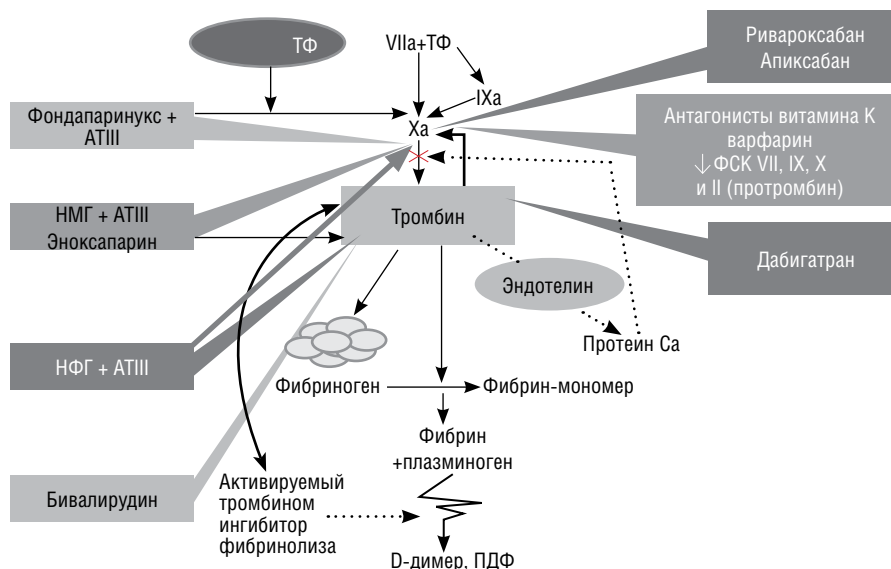


Рисунок 4. Современные антикоагулянты. АТIII — антитромбин III; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина; ТФ — тканевой фактор; ФСК — фактор свертывания крови.

тела пациента (70-100 ЕД/кг и 50-60 ЕД/кг при одновременном использовании антагонистов ГП IIb/ IIIa-рецепторов). Инфузию НФГ следует прекратить после завершения ЧКВ, если нет иных показаний для ее продолжения.

7.1.5.2.2. Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины являются фрагментами НФГ, которые имеют перед ним ряд преимуществ: более быструю абсорбцию при подкожном введении, меньшую степень связывания с белками плазмы и тромбоцитами, и поэтому обладают более предсказуемым дозозависимым действием. Они также реже, чем НФГ, вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. У больных с ОКСбпST доза НМГ определяется массой тела (1 мг/кг), а препараты вводятся подкожно, каждые 12 ч. Поскольку НМГ имеют почечный путь выведения из организма, у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин требуется уменьшение дозы (1/2 дозы однократно в сутки).

Эноксапарин является единственным НМГ, рекомендованным для лечения больных с ОКС. Эноксапарин по сравнению с НФГ не снижает смертность у больных с ОКСбпST, но достоверно снижает суммарную частоту смерти и ИМ за 30 дней при отсутствии разницы в частоте крупных кровотечений. Следует избегать перехода с эноксапарина на НФГ или с НФГ на эноксапарин в остром периоде ОКС, так как это повышает риск кровотечений.

Для больных с ОКСбпST, получающих терапию эноксапарином до ЧКВ, разработана схема антикоагулянтной поддержки ЧКВ. Если пациент получил последнюю инъекцию препарата менее 8 ч назад, то дополнительного введения эноксапарина во время ЧКВ не требуется, но если с момента последнего введения эноксапарина прошло более 8 ч, то дополнительно во время ЧКВ следует внутривенно ввести болюс эноксапарина (0,3 мг/кг).

Лечение эноксапарином не требует рутинного мониторинга анти-Ха-активности, за исключением пациентов с клиренсом креатинина 15—30 мл/мин/1,73 м² и больных с массой тела более 100 кг. Эноксапарин не рекомендуется больным с клиренсом креатинина < 15 мл/мин/1,73 м².

7.1.5.2.3. Фондапаринукс

Препарат является парентеральным селективным ингибитором фактора Ха и представляет собой синтетическую последовательность пентасахаридов, одинаковую для всех гепаринов. Фондапаринукс обратимо ингибирует фактор Ха путем связывания с антитромбином. У фондапаринукса 100% биодоступность после подкожного введения, а период полувыведения составляет 17 ч, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Препарат выводится почками и противопоказан при клиренсе креатинина < 20 мл/мин/1,73 м². Препарат не оказывает влияния на показатели гемостаза (АВС, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время) и не требует мониторинга в рутинной практике, практически не связывается с белками плазмы и не вызывает гепарининдуцированную тромбоцитопению. Больным с ОКСбпST препарат рекомендуется в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. Лечение фондапаринуксом, при отсутствии иных показаний, также как и другими парентеральными антикоагулянтами, должно прекращаться после ЧКВ. У больных, получающих консервативное лечение, парентеральное введение антикоагулянтов следует продолжать до выписки (но не более 8 дней).

Эффективность фондапаринукса сравнима с эноксапарином, при этом фондапаринукс оказался безопаснее в отношении крупных кровотечений, что положительно сказалось на показателях смертности в первый месяц. Следует отметить, что в группе фондапаринукса по сравнению с группой эноксапарина чаще отмечались тромбозы катетеров, но данную проблему смогли устранить путем введения дополнительного болюса НФГ во время КАГ.

7.1.5.2.4. Бивалирудин

Препарат представляет собой полусинтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот. Бивалирудин в равной степени связывает свободный и связанный с тромбом тромбин, не инактивируется фактором 4 тромбоцитов и не

нуждается в кофакторе — антитромбине. Бивалирудин обладает предсказуемой линейной фармакокинетикой и достигает пиковой концентрации после внутривенного болюса через 5 мин. Во время инфузии создается устойчивая концентрация, напрямую зависящая от дозы. Препарат быстро выводится из плазмы. Антикоагулянтный эффект зависит от дозы; показатели АЧТВ, тромбиновое время и АВС линейно нарастают с увеличением дозы, эффект проявляется через несколько минут после внутривенного болюса и у здоровых лиц прекращается примерно через 1 ч после прекращения инфузии. Бивалирудин не связывается с другими (кроме тромбина) белками плазмы; выводится преимущественно почками.

Предполагалось, что важное преимущество бивалирудина — уменьшение наклонности к кровотечениям, особенно при инвазивной тактике лечения. Однако в последнее время практическая значимость преимуществ бивалирудина по сравнению с НФГ подвергается сомнению.

7.1.5.2.5. Общие подходы к использованию парентеральных антикоагулянтов

Таким образом, назначение парентеральных антикоагулянтов рекомендуется с момента постановки диагноза ОКСбпST [класс I, уровень В]. При выборе препарата следует учитывать риск возможных ишемических осложнений и кровотечений [класс I, уровень В].

Фондапаринукс (2,5 мг в сутки подкожно) вне зависимости от тактики лечения обладает наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности [класс I, уровень В].

Эноксапарин (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс, и его целесообразно использовать, когда фондапаринукс недоступен. Однако, если пациент получал эноксапарин до ЧКВ, его введение следует продолжить и во время процедуры [класс I, уровень В].

Внутривенная инфузия НФГ (70—100 ЕД/кг и 50—70 ЕД/кг при одновременном применении антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов) может быть использована у больных, не получивших парентеральные антикоагулянты до КАГ [класс I, уровень В].

После завершения ЧКВ введение антикоагулянтов следует прекратить, если нет иных показаний [класс IIa, уровень С].

Переход с НФГ на эноксапарин и обратно не рекомендуется, так как это повышает риск кровотечений [класс III, уровень С].

У больных, получающих фондапаринукс, во время ЧКВ следует однократно ввести болюс НФГ в дозе 70—85 ЕД/кг. В случае одновременного применения антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов доза болюса НФГ составляет 50—60 ЕД/кг [класс I, уровень В].

Бивалирудин (внутривенно болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/ч) может быть использован для антитромботической поддержки ЧКВ в качестве альтернативы комбинации НФГ и антагонистов ГП IIb/ IIIa-рецепторов. Инфузию следует начинать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 ч после его завершения [класс IIa², уровень В].

7.1.5.2.6. Пероральные антикоагулянты для длительного лечения больных, перенесших ОКСбпST

7.1.5.2.6.1. Антагонисты витамина К

Комбинация варфарина (МНО 2,0—3,0) с АСК у больных с ОКС, леченных консервативно, оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении предотвращения смерти, ИМ и инсульта, но ценой двукратного увеличения частоты крупных кровотечений. Эта комбинация хуже ДАТТ в отношении ранних тромбозов стентов, поэтому варфарин не рекомендован для лечения больных с ОКС после ЧКВ, за исключением случаев, когда имеются дополнительные показания к приему АСК (фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, искусственные клапаны сердца и т. д.).

7.1.5.2.6.2. Новые пероральные антикоагулянты Ривароксабан в добавлении к АСК и клопидогрелу был изучен в двух дозах: 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки. Обе дозы ри-

² Класс IIa, а не I, в отличие от некоторых рекомендаций, предложен для бивалирудина с учетом появившихся сообщений, ставящих под сомнение его существенные преимущества перед НФГ при проведении ЧКВ.

вароксабана снижали частоту сердечно-сосудистых событий, ИМ и ишемического инсульта. В подгруппе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана 2 раза в сутки, по сравнению с больными, получавшими 5 мг, было меньше кровотечений, хотя в обеих группах их было больше, чем в группе плацебо. Преимущества в безопасности послужили основанием рекомендовать к применению ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки может быть назначен больным с ОКСбпСТ, получающим АСК и клопидогрел, при условии наличия у них высокого риска ишемических осложнений (повышение тропонина) и низкого риска кровотечений (без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, моложе 75 лет, с массой тела более 60 кг), после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами на срок до 1 года [класс IIb, уровень B].

7.1.5.3. Особые случаи антитромботической терапии у больных с ОКСбпСТ

7.1.5.3.1. Антитромбоцитарные препараты у больных с ОКСбпСТ, длительно принимающих пероральные антикоагулянты

От 6 до 8% больных с ОКС имеют показания к длительному приему пероральных антикоагулянтов в связи с наличием сопутствующих заболеваний со средним и высоким риском тромбозмболических осложнений (фибрилляция предсердий, пороки и искусственные клапаны сердца, венозные тромбозмболические осложнения).

Коронарную ангиографию можно проводить, не отменяя АВК, поскольку переход на парентеральные антикоагулянты может привести к увеличению как тромбозмболических осложнений, так и кровотечений.

Безопасность проведения ЧКВ на фоне приема новых пероральных антикоагулянтов без перехода на парентеральные не изучена. Для уменьшения осложнений во время ЧКВ у больных, получающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется использовать радиальный доступ. У больных, получающих АВК, можно проводить ЧКВ, не отменяя антикоагулянтов при условии терапевтических значений МНО. В этом случае НФГ дополнительно вводят лишь в составе раствора для промывки катетеров. У пациентов, получающих НПАКГ, во время ЧКВ целесообразно дополнительно вводить внутривенно небольшие дозы парентеральных антикоагулянтов (эноксапарин 0,5 мг/кг или НФГ 60 мг/кг), однако нужно иметь в виду, что данный подход представляет мнение экспертов и не изучен в отношении риска кровотечений. Не следует насыщать пациента, получающего пероральный антикоагулянт, ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов до получения результатов КАГ, а антагонисты П IIb/IIIa-рецепторов рекомендуется использовать в исключительных ситуациях, в качестве жизненно необходимого средства при тромботических осложнениях, развивающихся при ЧКВ.

7.1.5.3.2. Антитромботическая терапия после ЧКВ у больных, длительно принимающих антикоагулянты

Тройная антитромботическая терапия, состоящая из АСК, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2—4 раза опаснее ДАТТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутричерепные и желудочно-кишечные геморрагии встречаются примерно поровну. В связи с этим тройную терапию следует назначать только в случаях абсолютной необходимости (фибрилляция предсердий при наличии ≥ 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, механические протезы клапанов сердца и недавние тромбоз глубоких вен или тромбозмболия легочной артерии) и максимально сократить ее длительность. У пациентов с фибрилляцией предсердий для оценки риска инсульта и кровотечений рекомендуется использовать шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Тикагрелор и прасурел в составе тройной терапии не изучен. Доза АВК в составе тройной антитромботической терапии должна быть минимально эффективной (МНО 2,0—2,5). Следует помнить, что применение НПАКГ после ОКС не изучено и их нельзя использовать у больных с искусственными клапанами и у

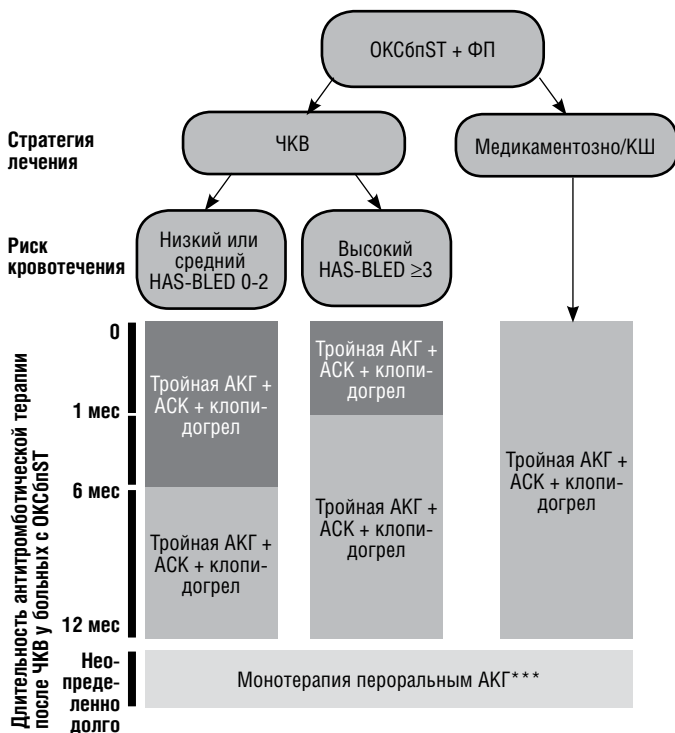
больных с фибрилляцией предсердий при гемодинамически значимых пороках сердца (прежде всего при ревматическом митральном стенозе). С целью защиты желудка при назначении тройной терапии разумно использовать ингибиторы протонного насоса. Сравнение тройной терапии (варфарином, АСК и клопидогрелом) с двойной (варфарином и клопидогрелом) у небольшого числа больных, нуждавшихся в приеме антикоагулянтов и подвергнутых ЧКВ, показало преимущество комбинации варфарина и клопидогрела в отношении риска кровотечений при одинаковой частоте ишемических исходов.

Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ОКСбпСТ, подвергнутых ЧКВ, предложенный европейскими экспертами, представлен на рисунке 5.

При необходимости операции КШ у больных с ОКСбпСТ, длительно принимающих антикоагулянты, последние следует отменить из-за высокого риска кровотечения. При необходимости срочного КШ с целью восстановления факторов свертывания крови возможно введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг). Опыт КШ у больных, получающих НПАКГ, отсутствует. Новые пероральные антикоагулянты рекомендуется отменить за 48 ч до вмешательства. Терапию АСК и антикоагулянтами после операции КШ у больных с ОКС рекомендуется возобновить, как только позволит состояние послеоперационной раны. Тройная терапия после операции не рекомендуется.

8. Инвазивное лечение

Реваскуляризация является неотъемлемой частью лечения значительной доли больных с ОКСбпСТ. Однако подход к реваскуляризации при обсуждаемом состоянии радикально отличается от такового при ИМпСТ. В последнем случае глав-



Примечания: * у больных с очень высоким риском кровотечения и низким риском ишемических событий допустимо применение перорального антикоагулянта и клопидогрела;

** у некоторых больных с очень высоким риском коронарных осложнений возможно продлить тройную терапию до 12 мес;

*** у больных с очень высоким риском коронарных осложнений допустимо продлить терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантом (АСК или клопидогрелом).

Рисунок 5. Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с ОКСбпСТ и фибрилляцией предсердий [6]. АКГ — антикоагулянт; АСК — ацетилсалициловая кислота; КШ — коронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий.

ным пособием для абсолютного большинства больных является неотложное первичное ЧКВ, как альтернативный вариант — ЧКВ, выполняемое вслед за тромболизисом.

В более разнородной группе больных с ОКСбпСТ, представленной как больными с острой окклюзией крупной ветви коронарной артерии, иногда в сочетании с многососудистым поражением, так и пациентами с ангиографически малоизмененными или нормальными артериями сердца, вариантов применения инвазивного обследования и лечения больше. Эти варианты различаются как временным интервалом от поступления до инвазивного обследования, так и выбором сроков и методов реваскуляризации по результатам этого обследования.

В настоящее время рекомендуется рутинная инвазивная тактика ведения больных с ОКСбпСТ как стандартная. В ее основе — стремление подвергнуть КАГ большую часть больных, но срочность выполнения этого обследования различна и определяется риском ишемических событий, установить который следует как можно быстрее (Приложение 9). Данной тактикой допускается, что после выполнения КАГ не обязательно следует неотложное ЧКВ. У значительной части больных решение о сроках и методе реваскуляризации может быть принято несколько позже. Разумеется, что у больных с очень высоким риском ишемических событий крайне важно быстро выявить и попытаться сразу устранить нарушение коронарного кровотока, определяющее этот очень высокий риск.

У больных с более низким риском при проведении КАГ в пределах от 2 до 72 ч после поступления и даже позже выполнение одномоментного (по итогам КАГ) ЧКВ будет определяться обнаружением острой/подострой окклюзии, признаками пристеночного коронарного тромбоза или другими критериями «осложненного» стеноза, при условии, что данное поражение подходит для ЧКВ.

При отсутствии ангиографических признаков высокого риска выполнение одномоментного ЧКВ оправдано при обнаружении единичных дискретных явно значимых сужений, однозначно подходящих для ЧКВ. В остальных случаях у больных без признаков очень высокого риска (например, с многососудистым поражением без очевидного стеноза, ответственного за развитие ОКС, без сужения ствола левой коронарной артерии, при сомнениях в гемодинамической значимости выявленных стенозов, при обнаружении «старых» коллатерализованных окклюзий) результаты ангиографии должны стать основанием для взвешенного выбора сроков и метода реваскуляризации. Несмотря на важность результатов самой ангиографии (распределение и ангиографические характеристики стенозов, индекс SYNTAX), главным фактором в реализации данного выбора должно быть клиническое состояние больного. Кроме него на выбор способа и сроков реваскуляризации могут влиять возраст больного, сопутствующие лечение и болезни, пожелания больного или врача, которому предстоит наблюдать и вести пациента на амбулаторном этапе.

Важное место в решениях по реваскуляризации у больных с ОКСбпСТ отводится специализированному врачебному консилиуму. В работе такого консилиума, собираемого на регулярной основе и при экстренной необходимости, должны участвовать кардиолог, ведущий данного больного, кардиохирург и врач, выполняющий ЧКВ. Кроме этих лиц к обсуждению тактики лечения и совместному принятию решений могут привлекаться специалисты по имеющимся у больного сопутствующим заболеваниям. Важно, что при принятии решений о реваскуляризации данный консилиум должен руководствоваться своими локальными алгоритмами и протоколами, учитывая ресурсы, местные стандарты лечения и наличие опыта в выполнении экстренных вмешательств.

Принимая во внимание ключевую роль инвазивного обследования и лечения в ведении больных с ОКСбпСТ важным элементом ведения этих больных становятся срочные переводы пациентов из больниц без возможностей для инвазивного лечения в стационары, выполняющие экстренные ЧКВ в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю. Эти переводы должны выполняться аналогично тому, как это происходит с больными с ИМпСТ, отличаясь лишь тем, что у значительной части

больных с ОКСбпСТ (без признаков очень высокого и высокого риска) переводы эти не столь экстренны.

8.1. Инвазивная тактика с разделением по срокам выполнения КАГ

8.1.1. Неотложная инвазивная тактика (КАГ в пределах 2 ч после поступления)

Больные с признаками очень высокого риска (Приложение 9) должны быть подвергнуты неотложной КАГ. Очевидность плохого прогноза в случае воздержания от инвазивного лечения у этих больных определяет необходимость выполнения КАГ в пределах 2 ч от поступления с намерением выполнить реваскуляризацию в режиме первичного ЧКВ. Неотложная инвазивная тактика должна быть реализована у таких больных независимо от уровня сердечных маркеров, изменений ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Больницы без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны переводить таких больных в инвазивные центры в неотложном порядке. Больные, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения, должны подвергнуться немедленной КАГ. Больным в коме, сохраняющейся несмотря на восстановление кровообращения, требуется мультидисциплинарное консультирование и дообследование, если это возможно, с целью исключения некоронарных причин остановки кровообращения. Сразу вслед за этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им следует выполнить КАГ.

Кардиогенный шок встречается примерно у 3% больных с ОКСбпСТ и является самой частой причиной смерти в период госпитализации. Оптимальным методом реваскуляризации у больных с шоком считается ЧКВ с восстановлением полноценного кровотока по всем измененным и доступным для ЧКВ артериям. При невозможности выполнить ЧКВ следует рассматривать выполнение КШ, которое является методом выбора при наличии механических осложнений ИМ. Значение баллонной контрпульсации у этих больных в настоящее время оспаривается, но считается оправданным при механических осложнениях ИМ. У отдельных больных для стабилизации состояния могут быть применены экстракорпоральная мембранная оксигенация и имплантируемые вспомогательные устройства для ЛЖ.

8.1.2. Ранняя инвазивная тактика (КАГ в пределах от 2 до 24 ч после поступления)

Пациенты с ОКСбпСТ и критериями высокого риска (Приложение 9) — достаточно многочисленная и хорошо изученная категория больных. Важно, что у больных этой категории не должно быть признаков очень высокого риска при поступлении или в ходе наблюдения в стационаре. В последнем случае КАГ должна быть выполнена в неотложном режиме. Стационары без возможностей для выполнения ЧКВ должны переводить таких больных в инвазивные центры.

8.1.3. Инвазивная тактика (КАГ в пределах от 24 до 72 ч после поступления)

Таким образом, 72 ч — максимальная задержка с выполнением КАГ у больных, имеющих один из признаков умеренного риска (Приложение 9), повторение симптомов или ишемии по результатам неинвазивного обследования. Это время не может быть превышено даже тогда, когда для проведения КАГ (и последующего вмешательства) требуется перевод в другой стационар.

8.1.4. Избирательная инвазивная тактика

Больных без повторения симптомов и без критериев очень высокого, высокого и умеренного риска (Приложение 9) можно рассматривать как больных с низким риском ишемических событий. У них для окончательного решения об инвазивной тактике (выполнение КАГ до выписки из стационара и реваскуляризация по ее итогам) следует выполнить стресс-тест, оптимально с визуализацией миокарда или с оценкой его сократимости. Считается, что у этой категории больных стресс-тест может быть заменен МСКТ-коронарографией.

8.2. Консервативная тактика

Воздержание от реваскуляризации — нередкая ситуация при ОКСбпСТ. Консервативная тактика считается уместной в не-

скольких подгруппах больных. Среди тех, у кого имеется коронарный атеросклероз, можно выделить следующие категории.

Больные без гемодинамически значимых стенозов. У этих больных, как правило, нет показаний для ЧКВ и особенно для КШ. Кроме того, консервативная тактика у таких больных оправдывается хорошим прогнозом в виде низкого риска смерти и ИМ.

Больные с высоким и умеренным риском ишемических событий, но с сомнительной пользой от реваскуляризации. У части больных с ОКСбпСТ коронарная ангиография и реваскуляризация не рассматриваются из-за того, что воспользоваться последствиями успешно выполненной процедуры им вряд ли удастся. При этом риск осложнений, связанных с КАГ и реваскуляризацией, окажется неоправданным. Это лица с такими сопутствующими заболеваниями, как деменция, тяжелая хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования с малой ожидаемой продолжительностью жизни. Уместен такой подход и у больных с высоким риском развития крупных кровотечений. У больных старческого возраста (старше 75 лет) должна рассматриваться и инвазивная тактика и, если это выполнимо, реваскуляризация. Но применяться они должны после тщательного взвешивания потенциальных рисков и пользы, с учетом личных предпочтений больного.

Больные с очень высоким, высоким и умеренным риском ишемических событий, которым необходима реваскуляризация, но она технически не выполнима. Сюда же, наверное, следует отнести больных, отказавшихся от реваскуляризации (чаще в виде КШ). Такие пациенты, как правило, характеризуются плохим прогнозом и низким качеством жизни.

Среди больных с ОКСбпСТ без очевидного коронарного атеросклероза (с нормальными коронарными артериями по данным КАГ) могут встречаться пациенты с кардиомиопатией такоубо, со спазмом крупных ветвей коронарных артерий и с микрососудистым поражением. Ведение этих больных с позиции применения реваскуляризации будет консервативным.

Целесообразность ДАТТ в рамках консервативного лечения ОКСбпСТ не вызывает сомнений. При отсутствии противопоказаний препаратом выбора, дополняющим АСК, является тикагрелор. Вопрос о назначении одного или двух антитромбоцитарных средств у лиц с нестенозирующим атеросклерозом и у больных с нормальными коронарными артериями решается индивидуально.

8.3. Выбор между ЧКВ и КШ

С точки зрения полноценности реваскуляризации в условиях ОКС польза от ЧКВ и операции КШ различна. ЧКВ является более быстрым способом реваскуляризации, обеспечивающим меньше геморрагических и церебральных осложнений. Оно позволяет избежать повреждающего влияния сердечно-легочного шунтирования на ишемизированный миокард. Операция КШ, в случае успешной реализации, обеспечивает более полноценную реваскуляризацию и существенно снижает потребность в повторных реваскуляризациях.

У большинства больных с однососудистым поражением следует выполнить ЧКВ на «виновном» стенозе (окклюзии) сразу после диагностической КАГ. У больных с многососудистым поражением выбор метода реваскуляризации требует специального обсуждения с учетом клинического состояния больного, его предпочтений, распространенности коронарного атеросклероза и ангиографических данных. При выборе метода следует использовать индекс SYNTAX.

8.4. Одномоментные и поэтапные вмешательства

Вопрос о выполнении полной или частичной, одномоментной или поэтапной реваскуляризации у каждого больного решается индивидуально. В настоящее время доказательная база не позволяет аргументированно принять решение. Важно помнить, что полная реваскуляризация, особенно с помощью ЧКВ, у больных со сложной анатомией, с множественными осложненными стенозами или хроническими окклюзиями, сопряжена с повышенным риском тромботических и геморрагических осложнений. В целом при принятии решения о полноте реваскуляризации следует учитывать возраст, общее состояние больного и наличие сопутствующих болезней.

Выбор между одномоментной или поэтапной реваскуляризацией должен быть основан на оценке клинического состояния больного с учетом сопутствующих болезней, особенностей коронарной анатомии, функции ЛЖ, возможностей конкретного учреждения и предпочтений больного.

8.5. ЧКВ: практические аспекты и технические возможности

- ЧКВ в виде стентирования предпочтительнее, чем в виде баллонной ангиопластики.
- Стенты, выделяющие лекарственные средства (только второго поколения), предпочтительнее стентов без лекарственного покрытия, в том числе в ситуации, когда из-за повышенного риска кровотечений обсуждается ранняя отмена одного из препаратов ДАТТ.
- Нет оснований не выполнять ЧКВ при отсутствии стентов новых поколений.
- Независимо от вида стентов ДАТТ должна продолжаться 12 мес, а у больных с очень высоким и высоким риском ишемических событий при отсутствии кровотечений может быть продлена на больший срок. У больных, подвергнутых ЧКВ, при принятии решения о продолжении ДАТТ после 12 мес можно воспользоваться индексом DAPT (<http://www.daptstudy.org>).
- Предпочтительным доступом для КАГ и ЧКВ является доступ через лучевую артерию. Обязательное условие — освоенность этого доступа в учреждении, оказывающем помощь больным с ОКСбпСТ.
- Тромбоэкстракция не может быть рутинным элементом ЧКВ, но может быть использована в индивидуальном порядке, исходя из результатов конкретной КАГ или осложнений ЧКВ.
- Ценность использования фракционного резерва кровотока для определения значимости сужений коронарных артерий при ОКСбпСТ сомнительна и может быть оправдана только при выполнении полной реваскуляризации.

8.6. КШ: практические аспекты

- Из-за неизбежных задержек с организацией КШ, неблагоприятного воздействия сердечно-легочного шунтирования и кардиоплегии на миокард ЧКВ остается средством выбора у больных с ОКСбпСТ, нуждающихся в немедленной реваскуляризации. Выполнение КШ у таких больных можно рассматривать только при безуспешности или невыполнимости ЧКВ. Важным фактором, снижающим привлекательность КШ, является значительное увеличение опасности ишемических осложнений в период отмены антитромботической терапии, практикуемой некоторыми хирургами из-за боязни периоперационных кровотечений.
- Больных с ОКСбпСТ и высоким риском ишемических событий следует прооперировать как можно скорее, не дожидаясь восстановления функции тромбоцитов после отмены блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.
- У всех остальных больных КШ может быть более успешным, если будет выполнено через несколько дней на фоне относительной стабилизации и отмены блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (Приложение 10). У больных без признаков продолжающейся ишемии КШ следует отложить на 5 дней после отмены тикагрелора или клопидогрела.
- Прием АСК, как правило, должен продолжаться до операции. Исключение составляют больные с особенно высоким риском тяжелой периоперационной кровопотери, например с повторным КШ или с комбинированными, сложными операциями. Сюда же следует отнести больных, отказывающихся от переливания препаратов крови. Таким пациентам нужно прервать прием АСК за 3—5 дней до операции.
- Лечение АСК должно быть возобновлено в пределах 6 ч после окончания КШ. У больных с непереносимостью АСК в эти сроки должен быть назначен клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг.
- У больных с недавней установкой коронарного стента

или неполной реваскуляризацией следует возобновить прием блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов как только это станет возможно, исходя из риска послеоперационных кровотечений.

- В целом у нестабильных больных с ОКСбпСТ с продолжающейся ишемией или гемодинамической нестабильностью и необходимостью выполнения КШ экстренная операция должна состояться практически сразу, независимо от присутствия и состава антитромбоцитарной терапии. Все стабилизированные больные подвергаются КШ после соблюдения требуемого перерыва в приеме блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

8.7. Внутриаортальная баллонная контрпульсация

Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации у больных с ОКСбпСТ может рассматриваться при тяжелой ишемии миокарда, сохраняющейся несмотря на активное медикаментозное лечение, в особенности если ожидается КАГ и реваскуляризация миокарда. Однако ее использование основано главным образом на клиническом опыте и результатах рандомизированных исследований, предназначенных для наблюдения. В рандомизированных контролируемых исследованиях способность внутриаортальной баллонной контрпульсации положительно повлиять на исходы ОКС не подтверждается.

Приложения

Приложение 1. Критерии инфаркта миокарда

Критерии ОИМ

Термин «инфаркт миокарда» используется при присутствии признаков некроза миокарда в клинической ситуации, указывающей на наличие ишемии миокарда. При этом для диагностики ИМ достаточно одного из следующих критериев.

1. Повышение и/или снижение уровня биохимического маркера некроза миокарда в крови (предпочтительно сердечного тропонина, определенного высокочувствительным методом), если его концентрация как минимум в одной пробе крови превышает верхнюю границу нормы (ВГН), принятую в данной лаборатории³, и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:

- * клиническая картина ишемии миокарда;
- * изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда (возникновение смещений ST—T, блокады ЛНПГ);
- * появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- * появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце;
- * выявление тромба в коронарной артерии при КАГ или патологоанатомическом исследовании.

2. Сердечная смерть на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST или остро возникшей блокадой ЛНПГ, в случаях, когда летальный исход наступил до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

3. По соглашению наличие ОИМ при ЧКВ констатируется при повышении сердечного тропонина > 5 раз от ВГН у больных с исходно нормальными значениями этого показателя или при его повышении > 20% от исходного, когда исходный уровень сердечного тропонина был повышен и стабилен или снижался, в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: симптомы, предполагающие ишемию миокарда; новые ишемические изменения или новая блокада ЛНПГ на ЭКГ; ангиографическая потеря проходимости крупной коронарной артерии или боковой ветви, или феномен slow-/no-flow, или эмболизация; новая потеря жизнеспособного миокарда или новые зоны

нарушения сократимости, выявленные при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

4. Тромбоз стента, приведший к ИМ, диагностируется при наличии соответствующих свидетельств при КАГ или патологоанатомическом исследовании при наличии ишемии миокарда в сочетании с подъемом и/или со снижением уровня маркеров некроза миокарда в крови, когда как минимум одно значение превышает ВГН.

5. По соглашению наличие ОИМ при операции КШ констатируется при повышении сердечного тропонина > 10 раз от ВГН у больных с исходно нормальными значениями этого показателя в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: новые патологические зубцы Q или новая блокада ЛНПГ на ЭКГ; ангиографически документированная новая окклюзия шунта или коронарной артерии; новая потеря жизнеспособного миокарда или новые зоны нарушения сократимости, выявленные при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

Критерии ранее перенесенного ИМ

- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ. Большой может помнить или не помнить предшествующие симптомы. Биохимические маркеры некроза миокарда могут нормализоваться в зависимости от времени, прошедшего после начала ИМ.
- Полученные с помощью визуализирующих методов свидетельства потери жизнеспособного миокарда в виде участка истончения стенки с нарушением локальной сократимости при отсутствии указаний на их ишемическую природу.
- Признаки перенесенного ИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Приложение 1а. Особенности биохимической диагностики ИМ

Для диагностики ИМ следует использовать сердечные тропонины T или I (предпочтительно высокочувствительные методы определения), а при их недоступности — определение массы МВ КФК. На активность МВ КФК или общую КФК можно ориентироваться только в случаях, когда определение сердечных тропонинов или массы МВ КФК недоступно.

Использование методов определения сердечного тропонина «обычной» чувствительности. Первое определение должно быть выполнено при поступлении в стационар; при отсутствии клинически значимого повышения необходимо повторное определение через 6—9 ч, а при нормальных значениях у больных с сохраняющимся клиническим подозрением на ОКС — повторно через 12—24 ч.

Использование высокочувствительных методов определения сердечного тропонина. Определение должно быть выполнено при поступлении в стационар, через 3—6 ч после появления симптомов (или после первого определения, если нет точных сведений о времени появления симптомов), а при нормальных значениях у больных с сохраняющимся клиническим подозрением на ОКС и в более поздние сроки заболевания. Предложены алгоритмы диагностики и/или исключения острого ИМ на основании двух определений с интервалом 1 и 3 ч. Уровень сердечного тропонина в крови и величина его изменения при повторном определении, достаточные для диагностики острого ИМ, зависят от метода определения.

Если уровень сердечного тропонина в крови остается повышенным после недавно перенесенного ИМ, диагноз повторного ИМ выставляют при подъеме сердечного тропонина не менее чем на 20% от уровня, отмеченного сразу после ангинозного приступа (при условии, что временной интервал до повторного забора крови составляет как минимум 3—6 ч).

Приложение 2. Клиническая классификация типов инфаркта миокарда

Тип 1. ИМ, развившийся без видимых причин (спонтанно) в результате первичного нарушения коронарного кровотока, обусловленного образованием эрозии, разрыва, трещины или диссекции АБ с появлением тромба в просвете коронарной артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, связанной с

³ 99-й перцентиль значений показателя в контрольной группе здоровых лиц при условии, что коэффициент вариации лабораторных определений не превышает 10%. При определении предела нормальных значений МВ КФК следует учитывать пол.

повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например при спазме или эмболии КА, нарушениях ритма сердца, анемии, дыхательной недостаточности, АГ или артериальной гипотензии.

Тип 3. Сердечная смерть на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST или остро возникшей блокадой ЛНПГ, в случаях, когда летальный исход наступил до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

Тип 4а. ИМ, связанный с процедурой ЧКВ.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированным при КАГ или патологоанатомическом исследовании.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

Приложение 3. Причины повышения уровня сердечного тропонина в крови, не связанные с инфарктом миокарда 1-го типа

Наиболее частые:

- тахикардии;
- сердечная недостаточность;
- гипертонический криз;
- очень тяжелое внесердечное заболевание (например, шок, тяжелый сепсис, тяжелые ожоги);
- миокардит (включая вовлечение миокарда при эндокардите и перикардите);
- стресс-индуцированная кардиомиопатия (такоцубо);
- структурная болезнь сердца (например, аортальный стеноз);
- расслоение аорты;
- тромбоэмболия легочных артерий, легочная гипертензия;
- почечная недостаточность с поражением сердца.

Более редкие:

- спазм коронарной артерии;
- острая неврологическая патология (например, инсульт или субарахноидальное кровоизлияние);
- травма (контузия) сердца или инвазивные вмешательства на сердце (операция КШ, ЧКВ, абляция, электро-стимуляция, разряды дефибриллятора, эндомиокардиальная биопсия);
- гипотиреоз, гипертиреоз;
- инфильтративные заболевания (например, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз);
- кардиотоксическое воздействие лекарств и токсинов;
- очень интенсивная физическая нагрузка;
- рабдомиолиз.

Приложение 4. Методика стресс-ЭхоКГ у пациентов, госпитализированных с болью грудной клетке, без явных ишемических изменений на ЭКГ и без повышенного уровня сердечного тропонина в крови

Введение добутамина. Внутривенная инфузия в периферическую вену. При отсутствии изменений на ЭКГ начальная скорость — 10 мкг/кг/мин, при отсутствии нарушений локальной сократимости ЛЖ — увеличение с интервалами 3 мин до 20, 30 и 40 мкг/кг/мин.

У больных с исходными изменениями на ЭКГ начальная скорость инфузии — 5 мкг/кг/мин, при отсутствии нарушений локальной сократимости ЛЖ увеличение с интервалами 5 мин до 10, 15 и 20 мкг/кг/мин. При отрицательном результате увеличение дозы до 30 и 40 мкг/кг/мин с интервалом 3 мин.

Если дозой добутамина 40 мкг/кг/мин спровоцировать ишемию миокарда не удастся, дополнительно — внутривенное введение атропина болюсами по 0,3 мг вплоть до 1,2 мг.

Критерии прекращения пробы: 1) достижение ЧСС, составляющей более 85% от максимальной для данного возраста; 2) возникновение тяжелой ишемии миокарда (тяжелая стенокардия, подъемы сегмента ST или выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ); 3) непереносимые побочные эффекты.

Оценка локальной сократимости ЛЖ. Расчет индекса движения стенки ЛЖ в покое и на последней ступени стресс-теста с использованием модели 16 сегментов: сумма баллов (1 — нормальная сократимость данного сегмента, 2 — гипокинезия, 3 — акинезия, 4 — дискинезия), разделенная на 16. При невозможности визуализировать два соседних сегмента и более целесообразно внутривенное введение ультразвукового контрастирующего агента.

Оценка результата пробы:

- нормальный — отсутствие нарушений локальной сократимости в покое и во время стресс-теста;
- ишемия миокарда — нарушения сократимости более одного сегмента на пике стресс-теста или двухфазный ответ на низкие и высокие дозы добутамина у больных с нарушенной локальной сократимостью миокарда до начала теста;
- патологический неишемический — нарушение сократимости как минимум одного сегмента до начала пробы, не меняющееся во время стресс-теста;
- неинформативный — преждевременное прерывание стресс-теста или не интерпретируемые результаты визуализации.

Существенные изменения ЭКГ без возникновения нарушений локальной сократимости не являются критерием положительного теста.

Приложение 5. Оценка прогноза больного с ОКСбпСТ в ранние сроки заболевания

Оценка риска неблагоприятного исхода в ближайшие 2 недели по критериям группы TIMI

Фактор риска	Число баллов
Возраст ≥ 65 лет	1
Как минимум три фактора риска ИБС (семейный анамнез, АГ, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия)	1
Наличие стенозов $\geq 50\%$ в коронарных артериях (если коронарная ангиография не проводилась — наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе)	1
Смещение сегмента ST на ЭКГ $\geq 0,05$ мВ	1
Как минимум два ангинозных приступа в ближайшие сутки	1
Прием АСК в ближайшую неделю	1
Повышенный уровень в крови МВ КФК или сердечного тропонина	1

Сумма баллов	Ожидаемая сумма случаев смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии в ближайшие 14 сут, %
0—1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6—7	40,9

^a При создании данной шкалы использовался сердечный тропонин «обычной» чувствительности.

Приложение 6. Оценка риска смерти в стационаре с использованием шкалы GRACE

Фактор риска	Число баллов	Фактор риска	Число баллов
Возраст, годы		Систолическое АД, мм рт. ст.	
≤ 30	0	≤ 80	58
30—39	8	80—99	53
40—49	25	100—119	43
50—59	41	120—139	34
60—69	58	140—159	24
70—79	75	160—199	10
80—89	91	≥ 200	0
≥ 90	100	Класс по Киллипу	
ЧСС, уд/мин		I	0
≤ 50	0	II	20
50—69	3	III	39
70—89	9	IV	59
90—109	15	Уровень креатинина в крови, мг/дл	
110—149	24	0—0,39	1
150—199	38	0,40—0,79	4
≥ 200	46	0,80—1,19	7
		1,20—1,59	10
		1,60—1,99	13
		2,0—3,99	21
		≥ 4,0	28

Фактор риска	Число баллов
Другие факторы	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсия зубца T	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови ^а	14
Риск смерти в стационаре	
Низкий (< 1%)	≤ 125
Умеренный (1—3%)	126—154
Высокий (> 3%)	≥ 155

^а При создании данной шкалы использовали сердечный тропонин «обычной» чувствительности.

Приложение 7. Оценка риска крупных кровото- чений в стационаре с использованием шкалы CRUSADE

Фактор риска	Число баллов	Фактор риска	Число баллов
ЧСС, уд/мин		Гематокрит, %	
≤ 70	0	≤ 31,0	9
71—80	1	31,0—33,9	7
81—90	3	34,0—36,9	3
91—100	6	37,0—39,9	2
101—110	8	≥ 40,0	0
111—120	10		
> 120	11		
Систолическое АД, мм рт. ст.			
≤ 90	10		
91—100	8		
101—120	5		
121—180	1		
181—200	3		
≥ 201	5		

Фактор риска	Число баллов
Клиренс креатинина, мл/мин	
≤ 15	39
> 15—30	35
> 30—60	28
> 60—90	17
> 90—120	7
> 120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
Сахарный диабет	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	
Очень низкий (3,1%)	≤ 20
Низкий (5,5%)	21—30
Умеренный (8,6%)	31—40
Высокий (11,9%)	41—50
Очень высокий (19,5%)	> 50

Приложение 8. Медикаментозное лечение ОКСбпСТ

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты	
АСК	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150—325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток 75—100 мг 1 раз в сутки
Данные о дозах ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов представлены в Приложении 8а	
Данные о дозах ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов представлены в Приложении 8в	
Антикоагулянты для парентерального введения	
Бивалирудин	При начале введения за некоторое время до ЧКВ: внутривенно, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью ≤ 72 ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). При начале введения непосредственно перед ЧКВ: внутривенно болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). Если до ЧКВ проводилась внутривенная инфузия НФГ, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин. Особенности при почечной недостаточности: у больных со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ² уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/ч, у больных со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ² или на диализе — до 0,25 мкг/кг/ч
Нефракционированный гепарин	Внутривенно, болюсом 60—70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12—15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5—2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц). При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии нефракционированного гепарина: внутривенно болюсом 2000—5000 ЕД, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250—350 с или 200—250 с при планируемом применении блокатора ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов
	При ЧКВ у больных, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 70—100 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250—350 с; в сочетании с блокаторами ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов первый болюс — 50—70 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200—250 с
Фондапаринукс	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250—350 с; в сочетании с блокаторами ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов первый болюс — 60 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200—250 с. Особенности при почечной недостаточности: при скорости клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м ² противопоказан
Эноксапарин	Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки. Особенности при почечной недостаточности: у больных со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ² подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки, при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется. При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина: если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина или ЧКВ выполняется через 8—12 ч после подкожной инъекции — ввести внутривенно болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина; если ЧКВ выполняется через > 12 ч после подкожной инъекции — возможно применение любого антикоагулянта. При ЧКВ у больных, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 0,5—0,75 мг/кг
Пероральные антикоагулянты	
Антагонисты витамина К	Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона (в зависимости от ситуации 2,0—2,5, 2,0—3,0 или 2,5—3,5). Полное антитромботическое действие проявляется через 5 сут после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона)
Ривароксабан	Внутрь; 2,5 мг 2 раза в сутки

Бета-адреноблокаторы^{а, б}	
Карведилолв	Внутрь; начальная доза 3,125—6,25 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3—10 сут до 25 мг 2 раза в сутки
Метопролол	1. Внутривенно медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин после последнего внутривенного введения внутрь 25—50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2—3 раза в сутки при применении метопролола сукцината или 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм. 2. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2—3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм)
Эсмолол	Внутривенная инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20—30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других β-адреноблокаторов внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы β-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД
Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания^г	
Каптоприл	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 10—12 ч 25 мг; целевая доза 50 мг 2—3 раза в сутки
Лизиноприл	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч — 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при систолическом АД > 100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза в сутки; возможен более медленный режим титрования дозы — 7,5 мг 2 раза в сутки в 1—2-е сутки, 15 мг 2 раза в сутки на 3—4-е сутки, затем 30 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания^г	
Каптоприл ^а	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки
Периндоприл ^е	Внутрь 8 мг 1 раз в сутки
Рамиприл ^{а, е}	Внутрь; начальная доза 1,25—2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки
Трандолаприл ^а	Внутрь; начальная доза 0,5—1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки
Эналаприл ^а	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина^г	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки
Антагонисты альдостерона^г	
Эплеренон ^ж	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости у больных, не принимающих амиодарон, дилтиазем или верапамил, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз в сутки
Нитраты	
Нитроглицерин	Внутривенная инфузия 5—200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10—20 мкг/мин с возможным увеличением на 5—10 мкг/мин каждые 5—10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10—15% при исходно нормальном АД и на 25—30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.)

^а Могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью.

^б В каждом конкретном случае дозы β-адреноблокаторов могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного больного; у больных с ХСН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ положительное влияние на выживаемость показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки, карведилола в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки.

^в У больных с ИМ и существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%) показано положительное влияние на выживаемость.

^г Указаны препараты с положительным влиянием на выживаемость после ИМ; особенности подбора дозы у конкретного больного зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удается, следует использовать максимально переносимую дозу.

^а Доказательства положительного влияния на прогноз получены у больных с СН (в том числе переходящей в ранние сроки ИМ) и/или ФВ ЛЖ < 40%.

^е Доказательства положительного влияния на прогноз получены у больных без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

^ж При недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон в тех же дозах.

Приложение 8а. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Показатель	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентилтриазолопиримидин	Стабильный аналог АТФ
Способ приема	Пероральный	Пероральный	Пероральный	Внутривенный
Связывание с тромбоцитами	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация в печени	Пролекарство (два превращения в печени)	Пролекарство (одно превращение в печени)	Активное лекарство с дополнительным активным метаболитом	Активное лекарство
Начало действия ^а	2—6 ч ^б	30 мин ^б	30 мин ^б	2 мин
Длительность эффекта	3—10 дней	7—10 дней	3—5 дней	1—2 ч
Отмена перед хирургическим вмешательством	За 5 дней	За 7 дней	За 5 дней	За 1 ч
Период полувыведения активного ингибитора	30—60 мин	2—15 ч	6—12 ч	5—10 мин
Ингибирование захвата аденозина клетками	Нет	Нет	Нет	Да
Рекомендуемая доза	Внутрь; первая доза 300 мг, со 2-х суток по 75 мг 1 раз в сутки. При планировании ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза 600 мг (одномоментно или в совокупности), затем 75 мг 1 раз в сутки	Внутрь; первая доза 60 мг, со 2-х суток по 10 мг 1 раз в сутки. Не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ² ^в	Внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза в сутки. Не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ²	Внутривенный болюс — 30 мкг/кг, затем инфузия со скоростью 4 мкг/мин. Особенности: применять только у больных, подвергаемых ЧКВ, если они не получили нагрузочную дозу пероральных ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов и антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов ^{в, г}

^а Достижение 50% подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после применения нагрузочной дозы.

^б Начало эффекта может быть замедлено в случае нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте.

^в Отсутствует в РФ.

^г Одобрено Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA), не одобрено Европейским медицинским агентством (EMA).

Приложение 8б. Рекомендации по длительности ДАТТ

- У больных с ОКСбпСТ длительность ДАТТ составляет 1 год, но при высоком риске кровотечений длительность ДАТТ может быть сокращена до 3—6 мес [класс IIb, уровень А].
- У ряда больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений может быть рассмотрен вопрос о продлении ДАТТ более 1 года [класс IIb, уровень А].
- У больных, получающих ДАТТ, с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (кровотечение или язва ЖКТ в анамнезе, прием НПВС, антикоагулянтов, кортикостероидов, а также имеющие как минимум два из нижеперечисленных факторов риска: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя) рекомендуется назначение ингибиторов протонного насоса [класс I, уровень В].

Приложение 8в. Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

Показатель	Абциксимаб	Руциромаб	Эптифибатид	Тирофибан
Тип препарата	Фрагмент моноклонального антитела	Мышиное антитело	Циклический пептид	Пептидомиметическая молекула
Молекулярная масса (Да)	~50 000	~100 000	~800	~500
Длительность связывания с тромбоцитами	Часы	Часы	Секунды	Секунды
Период полужизни в плазме крови (T1/2)	Минуты	< 3 ч	2,5 ч	2 ч
Время восстановления функции тромбоцитов на 50% после прекращения внутривенного введения	12 ч	> 24 ч	2-4 ч	~4 ч
Способ введения и дозы	Внутривенный болюс 0,25 мг/кг, затем инфузия со скоростью 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12-24 ч	Внутривенно; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин за 10-30 мин до ЧКВ	При начале введения за некоторое время до ЧКВ: внутривенно; болюсом 180 мг/кг, затем инфузия 2 мкг/кг/мин в течение 72-96 ч (после ЧКВ продолжать в течение 18-24 ч). При начале введения непосредственно перед ЧКВ: внутривенно; болюсом 180 мкг/кг с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин, через 10 мин 2-й болюс 180 мкг/кг; начать до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 18-24 ч. У больных с СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/мин; не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²	Внутривенно; болюсом 25 мкг/кг, затем инфузия со скоростью 0,15 мкг/кг/мин; начать до ЧКВ, продолжать во время и в течение 18 ч после процедуры. При СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² болюс тот же, скорость введения уменьшить до 0,05 мкг/кг/мин. Не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ²

Приложение 8г. Лечение ОКСбпST на догоспитальном этапе

Особенности догоспитального этапа при ОКСбпST

При первом контакте с больным, у которого наблюдается клиническая картина, похожая на ОКСбпST, многие обстоятельства, определяющие окончательный диагноз и выбор надлежащего лечения, бывают еще не известны:

- в ряде случаев нельзя быть уверенным в отсутствии других серьезных заболеваний со сходной клинической симптоматикой и для дифференциальной диагностики нужны время и/или методы, недоступные на догоспитальном этапе;
- у части больных с несомненным ОКСбпST не ясен риск неблагоприятного течения заболевания и для сбора необходимой информации может потребоваться как минимум несколько часов;
- не всегда ясен подход к ведению конкретного больного в стационаре (в частности, не всегда можно сразу судить о целесообразности и сроках проведения КАГ, после которой определится необходимость реваскуляризации миокарда и будет выбран способ инвазивного вмешательства).

Основные подходы к ведению больных с ОКСбпST на догоспитальном этапе

Если на догоспитальном этапе не удастся провести надлежащую дифференциальную диагностику (и наряду с ОКСбпST сохраняется подозрение на другие заболевания со сходной клинической симптоматикой), разумно ограничиться антиишемическим и другим симптоматическим лечением, воздержавшись от антитромботической терапии.

Подозрение на ОКСбпST должно служить основанием для немедленной госпитализации в стационар, обладающий

современными возможностями обследования и лечения подобных больных (предпочтительно в блок интенсивной терапии или специально созданное подразделение для больных с остро возникшей болью в грудной клетке). Сохраняющееся подозрение на другую причину возникновения симптомов следует учитывать при выборе профиля госпитализации, которая должна осуществляться в стационар, имеющий возможность для дифференциальной диагностики и лечения патологических процессов, выходящих за рамки ОКС.

Антиишемическое лечение на догоспитальном этапе при ОКСбпST

1. Первоначально следует дать больному таблетку, содержащую 0,3—0,4 мг нитроглицерина, для рассасывания под языком, при необходимости повторно дважды с интервалом 5 мин, если нет артериальной гипотонии и других противопоказаний.

2. При сохранении или возобновлении клинических проявлений ишемии миокарда после трехкратного приема нитроглицерина под язык следует начать внутривенную инфузию нитратов (нитроглицерина), если нет артериальной гипотонии.

Антитромботическое лечение на догоспитальном этапе при ОКСбпST

В большинстве случаев антитромботическое лечение больных с ОКСбпST на догоспитальном этапе не оправдано, поскольку доказательства пользы и безопасности начала такой терапии до поступления в стационар отсутствуют, а диагноз ОКС обычно еще не подтвержден. Начало антитромботического лечения на догоспитальном этапе можно рассматривать только в тех случаях, когда нет сомнений в диагнозе ОКС и отсутствуют противопоказания. Как правило, это бывает, когда госпитализация по каким-то причинам существенно задержи-

вается. При назначении антитромботического лечения на до-госпитальном этапе следует учитывать, что оно должно быть совместимо с предполагаемым планом лечения в стационаре.

Приложение 8д. Рекомендации по антитромботической терапии для больных с ОКСбпСТ, длительно принимающих пероральные антикоагулянты

- Пероральные антикоагулянты в добавление к анти-тромбоцитарным препаратам у больных с ОКСбпСТ следует назначать лишь при наличии абсолютных показаний (фибрилляция предсердий при сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 2, механические протезы клапанов сердца, тромбоз ЛЖ, недавно перенесенные тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА) [класс I, уровень C].
- Использование тикагрелора или прасугрела в составе тройной антитромботической терапии не рекомендуется — комбинация не изучена [класс III, уровень C].
- У больных с ОКСбпСТ и фибрилляцией предсердий, подвергнутых ЧКВ, длительность и состав анти-тромботической терапии определяется риском тромбоз-мических осложнений и кровотечений. У больных с низким риском кровотечений (HAS-BLED \geq 2) длительность тройной терапии (пероральный антикоагулянт, клопидогрел 75 мг и АСК 75—100 мг) может составлять до 6 мес, вне зависимости от типа установленного стента. В последующие 6 мес анти-тромботическая терапия может быть ограничена комбинацией перорального антикоагулянта и одного антиагреганта (клопидогрела или АСК). У больных с высоким риском кровотечений (HAS-BLED \geq 3) длительность тройной терапии (пероральный антикоагулянт, клопидогрел 75 мг и АСК 75—100 мг) может быть ограничена 1 мес. В последующие 11 мес терапия может быть ограничена комбинацией перорального антикоагулянта и одного антиагреганта (клопидогрела или АСК) [класс IIa, уровень C].
- При проведении ЧКВ у больных, получающих НПАКГ или АВК при значениях МНО < 2,5, рекомендуется дополнительное введение парентерального антикоагулянта вне зависимости от времени приема последней дозы перорального антикоагулянта [класс I, уровень C]. В качестве антикоагулянта рекомендуется использовать НФГ. Лечение АВК или НПАКГ должно возобновляться после завершения ЧКВ [класс IIa, уровень C].
- У больных, получающих пероральные антикоагулянты, при КАГ и ЧКВ предпочтительнее использовать лучевой доступ [класс I, уровень A].
- У больных, получающих пероральные антикоагулянты, следует использовать СВЛ нового поколения [класс IIa, уровень B].
- Больным с ОКСбпСТ, постоянно принимающим пероральные антикоагулянты, при консервативной тактике лечения в течение года рекомендуется комбинация антикоагулянта с одним анти-тромбоцитарным препаратом (клопидогрелом или АСК) [класс IIa, уровень C].

Приложение 9. Рекомендации по инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации при ОКСбпСТ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Немедленная инвазивная стратегия (КАГ < 2 ч) рекомендуется у больных как минимум с одним из следующих критериев очень высокого риска: • гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; • повторяющаяся или продолжающаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; • угрожающие жизни желудочковые аритмии или остановка кровообращения; • острая сердечная недостаточность с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; • повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно преходящие подъемы сегмента ST	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (КАГ в пределах от 2 до 24 ч) рекомендуется у больных как минимум с одним из следующих критериев высокого риска: • подъем или снижение уровня сердечного тропонина, соответствующие ИМ; • динамические изменения сегмента ST или зубца Т (с симптомами или без них); • риск по шкале GRACE выше 140 баллов	I	A
Немедленная инвазивная стратегия (КАГ < 2 ч) рекомендуется у больных как минимум с одним из следующих критериев очень высокого риска: • гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; • повторяющаяся или продолжающаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; • угрожающие жизни желудочковые аритмии или остановка кровообращения; • острая сердечная недостаточность с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; • повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно преходящие подъемы сегмента ST	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (КАГ в пределах от 2 до 24 ч) рекомендуется у больных как минимум с одним из следующих критериев высокого риска: • подъем или снижение уровня сердечного тропонина, соответствующие ИМ; • динамические изменения сегмента ST или зубца Т (с симптомами или без них); • риск по шкале GRACE выше 140 баллов	I	A
Инвазивная стратегия (КАГ в пределах от 24 до 72 ч) рекомендуется у больных как минимум с одним из следующих критериев умеренного риска: • сахарный диабет; • почечная недостаточность (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ²); • ФВ ЛЖ менее 40% или застойная сердечная недостаточность; • ранняя постинфарктная стенокардия; • недавнее ЧКВ; • КШ в прошлом; • риск по шкале GRACE от 109 до 140 баллов; • повторение симптомов или ишемии при неинвазивном обследовании	I	A

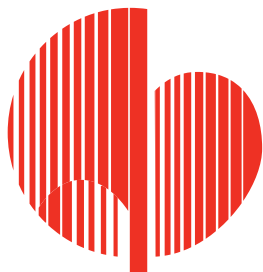
Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У больных без перечисленных критериев риска и без повторения симптомов до решения о выполнении КАГ рекомендуется неинвазивное обследование для выявления ишемии (предпочтительно с визуализацией)	I	A
В учреждениях с достаточным опытом применения лучевого доступа он рекомендуется для выполнения КАГ и ЧКВ	I	A
У больных, подвергаемых ЧКВ, рекомендуется использовать выделяющие лекарства стенты нового поколения	I	A
У больных с многососудистым поражением для выбора стратегии реваскуляризации (например, ЧКВ только виновного стеноза сразу после диагностической КАГ, многососудистое ЧКВ, КШ) рекомендуется исходить из клинического состояния больного, сопутствующих болезней и тяжести поражения коронарных артерий (включая распределение, ангиографические характеристики и индекс SYNTAX) в соответствии с локальным протоколом для Кардиокоманды (Heart Team)	I	C
У больных с планируемой из-за высокого риска кровотечений непродолжительной ДАТТ (30 дней) выделяющие лекарства стенты нового поколения следует использовать вместо голометаллических	IIb	B

Приложение 10. Рекомендации по периоперационному использованию антитромбоцитарной терапии у больных с ОКСбпST, которым требуется операция КШ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Независимо от стратегии реваскуляризации в дополнение к АСК рекомендуется блокатор P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов, и его прием должен продолжаться более 12 мес, если только нет противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений	I	A
Рекомендуется рассчитать индивидуальные риски ишемических событий и кровотечения и определить время выполнения КШ и соответствующие операции изменения в ДАТТ	I	C
Рекомендуется без задержки и независимо от антитромбоцитарной терапии выполнить операцию КШ у больных с гемодинамической нестабильностью, продолжающейся ишемией миокарда, поражением коронарных артерий с очень высоким риском	I	C
Рекомендовано продолжать прием АСК до операции КШ	I	B
Рекомендовано при отсутствии продолжающегося кровотечения возобновить прием АСК через 6—24 ч после операции КШ	I	A
У стабилизированных больных, получающих ДАТТ, следует рассмотреть возможность отмены тикагрелора и клопидогрела за 5 дней, а прасугрела — за 7 дней до операции КШ	IIa	B
После операции КШ возобновление приема блокатора P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов должно быть рассмотрено, как только это будет считаться безопасным	IIa	C
Оценка функции тромбоцитов может быть рассмотрена в случае укорочения временного интервала между отменой блокатора P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов и операцией КШ	IIb	B

Впервые опубликовано в журнале "Неотложная кардиология" 2016 (2), стр.26-62

Продолжение в следующем номере



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
КОМПЛЕКС МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

V ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2017

МОСКВА • 13-14 декабря 2017

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нарусов О.Ю.¹, Скворцов А.А.¹, Протасов В.Н.¹, Кошкина Д.Е.², Кузнецова Т.В.¹, Масенко В.П.¹, Терещенко С.Н.¹.

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр Профилактической медицины МЗ РФ, Москва

PREDECTIVE COPEPTIN SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Narusov O.Yu.¹, Skvortsov A.A.¹, Protasov V.N.¹, Koshkina D.E.², Kuznetzova V.P.¹, Masenko V.P.¹, Tereschenko S.N.¹

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение возможности использования копептина у стратификации риска больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации СН.

Методы: В проспективное исследование было включено 159 пациентов, госпитализированных с клиникой декомпенсации СН. При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ) и копептина. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смертность больных по сердечно-сосудистой (СС) причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосудистую смерть с успешной реанимацией.

Результаты: За время госпитализации у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации копептина с 40,61 (29,07; 48,89) пмоль/л при поступлении в стационар до 28,72 (20,04; 37,45) пмоль/л [$\Delta\% = -25,85$ (-36,03; -19,21)]% при выписке из стационара ($p < 0,0001$). Так же значительно снижалась и концентрация NT-proBNP: с исходных 3615,0 (1578,0-6289,3) пг/мл до 2165,5 (982,7; 4221,3) пг/мл [$\Delta\% = -38,27$ (-49,7; -24,34)]% при выписке из клиники ($p < 0,0001$). В то же время, значения вчТрТ за период госпитализации изменялись незначительно: при поступлении - 29,95 (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке - 28,37 (21,29; 46,6) пг/мл, $\Delta\% = -11,23$ (-5,67; -21,12)%.

В течение года наблюдения, ККТ достигли 56 пациентов (35,2%). Всего было зарегистрировано 78 СС событий (49,1%). В группе больных, не достигших конечной точки, концентрации маркеров были значимо ниже по сравнению с пациентами достигшими таковой. При проведении ROC-анализа оказалось, что для значений маркеров, определенных у больных при поступлении в стационар с явлениями ОДСН площадь под кривой для концентрации копептина была несколько хуже по сравнению с NT-proBNP [соответственно $AUC = 0,667$ (0,575-0,778) $p = 0,002$ и $0,700$ (95% ДИ 0,613-0,788); $p < 0,0001$], и недостоверно уступала по своей силе стандартной клинико-биохимической модели (КБМ) (пол, возраст, ишемический генез СН, уровень систолического АД, СД 2 типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, креатинин крови) [0,718 (95% ДИ 0,624-0,839); $p < 0,0001$]. Однако для концентраций маркеров при выписке пациентов из стационара площадь под кривой (AUC) для копептина оказалась абсолютно сопоставима со значениями для NT-proBNP [соответственно $AUC = 0,735$ (0,640; 0,830) $p < 0,0001$ против $0,727$ (0,639-0,816); $p < 0,0001$]. Аналогичные результаты были получены и при оценке среднесрочного прогноза (180 дней): [соответственно $AUC = 0,739$ (0,640; 0,838) $p < 0,0001$ против $0,732$ (0,637-0,826);

SUMMARY

Purpose: to evaluate the significance of copeptin in the risk stratification of the patients with a reduced LV ejection fraction during long-term follow-up after acute decompensated heart failure (ADHF).

Methods: In the prospective single-center study were included 159 pts with ADHF. On admission and on the day of hospital discharge the concentration of the N-terminal fragment of the prohormone of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP), the highly sensitive troponin T, and copeptin has been examined. The combined endpoint included cardiovascular (CV) death, first re-hospitalization due to decompensation of HF, decompensation of HF needed intravenous diuretics and cardiovascular death with successful reanimation.

Results: During the hospitalization in patients with ADHF a significant decrease of the concentration of copeptin from 40,61 (29,07; 48,89) pmol/l at admission to hospital to 28,72 (20,04; 37,45) Pmol/l [$\Delta\% = -25,85$ (-36,03; -19,21)]% at discharge from the hospital ($p < 0,0001$) has been seen. The concentration of NT-proBNP also decreased significantly from the initial 3615.0 (1578.0-6289.3) pg/ml to 2165.5 (982.7, 4221.3) pg /ml [$\Delta\% = -38,27$ (-49.7; -24.34)]% at discharge from the clinic ($p < 0,0001$). At the same time, the values of highly sensitive troponin T for the period of hospitalization changed insignificantly: on admission - 29.95 (21.85, 49.63) pg/ml, at discharge - 28.37 (21.29, 46.6) pg / ml, $\Delta\% = -11.23$ (-5.67, -21.12)%.

During the year of observation, combined endpoint reached 56 patients (35.2%). 78 CV events were recorded (49.1%). In the group of patients who did not reach the endpoint, the concentrations of markers were significantly lower in comparison with patients who reached it. In the ROC analysis, it was found that for the values of the markers determined in patients admitted to hospital with the ADHF, the area under the curve for the concentration of copeptin was somewhat worse compared to NT-proBNP [respectively, $AUC = 0.667$ (0.575-0.778) $p = 0.002$ And 0.700 (95% CI 0.613-0.788); $P < 0.0001$], and was inferior in strength to the standard clinical and biochemical model (sex, age, ischemic cause of heart failure, systolic blood pressure, diabetes mellitus, LV ejection fracture, FC of heart failure, blood creatinine) [0.718 (95% CI 0.624 to 0.839); $P < 0.0001$]. However, for the concentration of markers when discharging patients from the hospital, the area under the curve (AUC) for copeptin was absolutely comparable to the values for NT-proBNP [respectively, $AUC = 0.735$ (0.640, 0.830) $p < 0.0001$ versus 0.727 (0.639-0.816); $P < 0.0001$] (Figure 1). Similar results were obtained when estimating the medium-term forecast (180 days): [respectively $AUC = 0.739$ (0.640, 0.838) $p < 0.0001$ versus 0.732 (0.637-0.826); $P < 0.0001$]. In the subsequent analysis and introduction of NT-proBNP in the initial model the values of

$p < 0.0001$). При проведении последующего анализа и введении в исходную модель NT-proBNP значений коцептина у больных при выписке не сопровождалось ее усилением и увеличением площади под кривой: $AUC = 0,725$ (95% ДИ 0,622-0,827), $p < 0.0001$. В то же время, при проведении многофакторного анализа, введение в стандартную КБМ $[AUC = 0,718$ (0,624; 0,839) $p < 0,0001$] значений коцептина больных при поступлении и выписке из стационара приводило к значительному усилению исходной модели и увеличению площади под кривой соответственно до 0,759 (0,659; 0,858), $p < 0,0001$ и 0,810 (0,722; 0,899), $p < 0,0001$. Аналогичное введение в исходную КБМ значений NT-proBNP пациентов при выписке увеличивало AUC до 0,763 (0,675; 0,857), $p < 0,0001$. В сравнение с коцептином и NT-proBNP предсказуемая ценность значений вчТрТ для развития у больных ККТ при длительном наблюдении была минимальной: соответственно 0,642 [(95% ДИ 0,532-0,753), $p = 0,016$] и 0,665 [(95% ДИ 0,557-0,774), $p = 0,005$] при поступлении и выписке из стационара, и 0,694 [(95% ДИ 0,584-0,804) при введении выписных значений вчТрТ в КБМ. Риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был значимо выше при наличии у пациента отрезных значений коцептина $\geq 42,48$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 3,53 (0,99-12,59) $p = 0,042$] и $\geq 28,31$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 5,14 (2,204-11,98), $p < 0,0001$] и NT-proBNP $\geq 3249,5$ пг/мл [ОШ при 95% ДИ 3,15 (1,53-6,48); $p = 0,001$] и ≥ 1696 пг/мл [ОШ при 95% ДИ 4,41 (1,41-9,624), $p < 0,0001$] (соответственно при поступлении и выписке из клиники).

Вывод: Прогностическое значение концентрации коцептина, определенной при выписке пациента после декомпенсации СН не уступает NT-proBNP и превосходит вчТрТ и стандартную КБМ. Комбинация NT-proBNP и коцептина не увеличивает их прогностическую ценность. Наибольшей предсказующей силой в отношении развития ККТ обладает комбинация КБМ и коцептина. Риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН значимо выше при наличии у пациента значений коцептина $\geq 42,48$ пмоль/л при поступлении и $\geq 28,31$ пмоль/л при выписке пациента из стационара.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность острая декомпенсация сердечной недостаточности, биомаркеры, NT-proBNP, коцептин, прогноз

copeptin in patients at discharge were not accompanied by its amplification and an increase in the area under the curve: $AUC = 0.725$ [(95% CI 0.622-0.827), $p < 0.0001$. At the same time, when carrying out multivariate analysis, the introduction of copeptin values in standard clinical and biochemical model [$AUC = 0.718$ (0.624; 0.839) $p < 0.0001$] for patients at admission and discharge from the hospital led to a significant increase in the initial model and an increase in the area under the curve to 0.759 (0.659, 0.858), $p < 0.0001$ and 0.810 (0.722, 0.899), $p < 0.0001$. A similar introduction of the NT-proBNP values of patients at discharge increased the AUC to 0.763 (0.675, 0.857), $p < 0.0001$. In comparison with copeptin and NT-proBNP, the predictive value of highly sensitive troponin T for development in patients of combined endpoint for long-term follow-up was minimal: 0.642 [(95% CI 0.532-0.753), $p = 0.016$] and 0.665 [(95% CI 0.557- 0.774), $p = 0.005$] on admission and discharge from the hospital, and 0.694 [(95% CI 0.584-0.804) with the introduction of discharge values of highly sensitive troponin T in clinical and biochemical model. The risk of developing combined endpoint in long-term follow-up in patient after suffering HF decompensation was significantly higher if the patient had values of copeptin ≥ 42.48 pmol / L [OR at 95% CI 3.53 (0.99-12.59) $p = 0.042$] And ≥ 28.31 pmol / L [OR at 95% CI 5.14 (2.204-11.98), $p < 0.0001$] and NT-proBNP ≥ 3249.5 pg / ml [OR in 95% CI 3.15 (1 , 53-6.48); $P = 0.001$] and ≥ 1696 pg / ml [OR in 95% CI 4.41 (1.41-9.624), $p < 0.0001$] (on admission and discharge from the clinic).

Conclusion: The predictive value of the concentration of copeptin determined at discharge of the patient after ADHF does not concede to NT-proBNP and exceeds the highly sensitive troponin T and standard clinical and biochemical model. The combination of NT-proBNP and copeptin does not increase their prognostic value. The greatest predictor for the development of combined endpoint is the combination of clinical and biochemical model and copeptin. The risk of developing of combined endpoint in long-term follow-up of a patient after suffering HF decompensation is significantly higher if the patient has copeptin values of ≥ 42.48 pmol / l at admission and ≥ 28.31 pmol / l at discharge of the patient from the hospital.

Keywords: Chronic heart failure, acute decompensated heart failure, biomarkers, NT-proBNP, copeptin, prognosis

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скворцов Андрей Александрович	д.м.н., в.н.с. отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Протасов Владимир Николаевич	к.м.н., врач-кардиолог, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр Профилактической медицины Минздрава России.
Кошкина Дарья Евгеньевна	к.м.н., врач-кардиолог, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр Профилактической медицины Минздрава России.
Кузнецова Татьяна Виленовна	к.б.н., с.н.с. Отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Масенко Валерий Павлович	д.м.н., проф., руководитель Отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Терещенко Сергей Николаевич	д.м.н., проф., руководитель отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Ответственный за связь с редакцией: Нарусов Олег Юрьевич	к.м.н., с.н.с. отдела Заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8-916-121-47-85. E-mail: drnarusov@yandex.ru

Введение

Результаты зарубежных и российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности сердечной недостаточности (СН) [1-4]. В Российской Федерации до 7% населения (7,9 млн. человек) страдают хронической СН (ХСН) I-IV функционального класса (ФК) [4]. Частые госпитализации [5-7], большая стоимость лечения [8,9] и высокая смертность больных ХСН [10,11] обуславливают социальную важность этой тяжелой патологии.

Около 50% пациентов умирают в течение 5 лет после постановки диагноза СН, наиболее высокому риску подвержены больные, перенесшие острую декомпенсацию СН (ОДСН). Для данной категории пациентов годовая смертность составляет 17,4-23,2%, а с учетом госпитальной летальности эта цифра может достигать до 29% [6,12,13]. Одним из путей увеличения эффективности лечения является его индивидуализация, что требует правильной оценки риска пациента в отношении вероятности развития повторной госпитализации или летального исхода после выписки больного из стационара. К сожалению, такие клинико-инструментальные факторы риска как ФК ХСН, данные рутинного лабораторного обследования, варианты медикаментозного лечения, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не способны дать нам адекватную информацию о прогнозе и риске смерти больного ХСН [14-16]. Самыми изученными биомаркерами СН являются представители семейства натрийуретических пептидов (НУП) – мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) и определение их концентраций рекомендуется для постановки диагноза и стратификации риска больного ХСН [17-20]. Однако НУП не отражают все звенья патогенеза СН, а их концентрация зависит от функции почек, возраста, пола, индекса массы тела, возраста и пола. Кроме того, им свойственно наличие так называемой «серой зоны» и выраженной интра- и межиндивидуальной вариации [21-25].

Поэтому поиск новых биомаркеров, способных повысить точность прогноза у больных СН, представляется крайне актуальным. Одним из «новых-старых» биомаркеров, играющих важнейшую роль в патогенезе СН является копептин – С-терминальный фрагмент про-аргинин-вазопрессина. Полученные за последние 10 лет данные позволяют предположить, что его применение расширит наши возможности в стратификации риска больных ХСН дополнительно к НУП [26].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования копептина в стратификации риска больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации СН.

Материал и методы

Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 159 пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН III-IV функционального класса (ФК) и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%), находившихся на обследовании и лечении в Отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (ОЗМСН) с января 2012-го по февраль 2015 года. Диагноз декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с существующими стандартами и рекомендациями [17-20]. В исследование вводились пациенты старше 18 лет. Обязательным требованием протокола являлось подписание пациентом информированного согласия на проведение исследования. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная характеристика больных (при выписке из стационара)

Параметр	Значение
Средний период наблюдения (дни)	295,3 ± 113,2
Возраст (лет)	63,1 ± 11,4
Мужской пол, n (%)	114 (71,6%)
Этиология ХСН: • Гипертония, n (%) • ИБС, n (%) • ДКМП, n (%)	41 (25,8%) 94 (59,1%) 24 (15,1%)
Анамнез: • Имплантация ЭКС, n (%) • СРТ, n (%) • ИКВД, n (%) • АКШ, n (%) • ТБКА со стентированием, n (%)	21 (13,7%) 15 (9,4%) 10 (6,3%) 18 (11,3%) 38 (23,9%)
Факторы риска: • СД, 2-й тип, n (%) • ОНМК, n (%) • ФП, постоянная форма, n (%) • Курение, n (%) • Ожирение, n (%)	52 (32,7%) 30 (18,8%) 63 (39,6%) 41 (25,7%) 30 (18,8%)
Клинико-функциональные параметры: • Ср. САД (мм рт.ст.) • Ср. ДАД (мм рт.ст.) • Ср. ЧСС (уд/мин) • КДО ЛЖ (мл) • КСО ЛЖ (мл) • ФВ ЛЖ (%) • Ср. балл ШОКС • ФК ХСН III (поступление), n (%) • ФК ХСН IV (поступление), n (%)	118,0 ± 13,3 71,4 ± 12,1 79,63 ± 15,5 223,5 ± 66,4 149,5 ± 56,2 28,0 ± 6,2 10,04 ± 2,2 76 (47,8%) 83 (52,2%)
Лабораторные параметры: • Креатинин (мкмоль/л) • Мочевина (ммоль/л) • СКФ (мл/мин) • Гемоглобин (г/л) • NT-proBNP (пг/мл)	99,6 ± 31,4 12,7 ± 2,7 70,7 ± 21,7 120,7 ± 2,7 3615,5 (1568,0 - 6289,3)
Лечение: • иАПФ, n (%) • БРА, n (%) • β-АБ, n (%) • АМКР, n (%) • Дигоксин, n (%) • Петлевые диуретики, n (%)	135 (84,9%) 24 (15,1%) 152 (95,6%) 141 (88,6%) 38 (23,9%) 158 (99,3%)

ИБС – ишемическая болезнь сердца; **ДКМП** – дилатационная кардиомиопатия; **ЭКС** – электрокардиостимулятор; **СРТ** – сердечная ресинхронизирующая терапия; **ИКВД** – имплантируемый кардивертер-дефибриллятор; **АКШ** – аортокоронарное шунтирование; **ТБКА** – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; **СД** – сахарный диабет; **ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения; **ФП** – фибрилляция предсердий; **Ср. САД** – среднее систолическое артериальное давление; **Ср. ДАД** – среднее диастолическое артериальное давление; **Ср. ЧСС** – среднее число сердечных сокращений; **КДО ЛЖ** – конечно-диастолический объем левого желудочка; **КСО ЛЖ** – конечно-систолический объем левого желудочка; **ФВ ЛЖ** – фракция выброса левого желудочка; **Ср. балл ШОКС** – средний балл по шкале оценки клинического состояния; **ФК ХСН** – функциональный балл хронической сердечной недостаточности; **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации; **NT-proBNP** – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; **иАПФ** – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; **БРА** – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; **β-АБ** – бета-адреноблокаторы; **АМКР** – антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровое, проспективное, проводилось на базе ОЗМСН ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Обследование больных с определением концентрации копептина и NT-proBNP проводилось исходно при поступлении и после компенсации симптомов ОДСН при выписке из стационара. Период наблюдения составил 1 год.

Основная конечная точка исследования: в исследовании была выбрана *комбинированная конечная точка* (ККТ), которая включала смертность больных по сердечно-сосудистой (СС) причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и смерть больных по СС причине с успешной реанимацией.

Методы исследования

Клинические методы исследования

Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличии и выраженности отека синдрома, величины ЧСС и АД, проведении лабораторного и биохимического анализа крови, регистрации ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

Оценка функционального класса СН. Для определения функционального состояния пациентов использовалась классификация ХСН ОССН (2002г). Для более объективной оценки функционального класса ХСН использовался тест 6-ти минутной ходьбы.

Трансторакальная эхокардиография с тканевой миокардиальной доплерографией

Комплексная трансторакальная эхокардиография с тканевой миокардиальной доплерографией выполнялась на ультразвуковом сканере Philips iE-33, кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическая функция ЛЖ оценивалась в двухмерном режиме по методу дисков. Определение КСО и КДО ЛЖ, объема левого предсердия выполнялась в апикальной четырехкамерной позиции. Определение ФВ ЛЖ осуществлялось по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсного доплера проводилось измерение параметров трансмитрального диастолического потока (Е/А), А-Аг, а так же времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измерялась в режиме тканевого миокардиального доплера и использовалась для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю E/E'.

Исследование активности нейрогормональных систем
Кровь из локтевой вены забиралась в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови) и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от характера определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировались в течение 15 минут со скоростью 2500 об/мин при температуре +4° С. Надосадочная жидкость в объёме 500 мкл разливалась в отдельные микропробирки типа Ерpendorf, пробы замораживались и хранились при температуре -70° С. Оценка биомаркёров (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т (вчТрТ), копептин) проводилась в Отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ в сыворотке крови проводилось электрохемилюминисцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNPII и TroponinThs (Roche). Диапазон измерений NT-proBNP: 5-35000 пг/мл, для Тропонина Т: 3-10000 пг/мл.

Определение концентрации копептина выполнялось иммунофлуориметрическим методом, основанном на уникальной технологии TRACE, на анализаторе BRAMSKRYPTORcompactPlus с помощью набора реагентов для определения С-концевого вазопрессина (CT-proAVP)- копептина «БРАМС Копептин К-050» (фирма TermoFisherScientific, Германия). Измеряемый диапазон 4,8-1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистического пакета SPSS Statistic 18. В работе использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Корреляционный анализ, в котором, для параметрических показателей применялся коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных применялся коэффициент Спирмана. Для оценки различия параметрических переменных использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Сравнительный анализ групп проведен с использованием хи-квадрат (χ^2) теста. Непараметрические данные анализировались по методу Манн-Уитни. Отрезные значения концентрации маркеров, а так же определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа.

Анализ прогноза проводился с использованием регрессионного анализа. Анализ выживаемости и многомерная статистика выполнены с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана-Мейера.

Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения непрерывных признаков в виде $M \pm sd$ или $Me (LQ;UQ)$, где M - среднее, sd - стандартное отклонение, Me - медиана значения, интерквартильный интервал ($LQ;UQ$) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

Результаты

В исследование было включено 159 пациентов [114 мужчин (71,6%) и 45 женщин (28,4%)] с тяжелой декомпенсированной ХСН III-IV функционального класса (ФК) и сниженной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ = $28,0 \pm 6,2\%$). Развитие ХСН было обусловлено ИБС, ДКМП и длительно существующей артериальной гипертонией с формированием декомпенсированного гипертонического сердца (94/24/41; 59,1%/15,1%/25,8%). Средний возраст больных составил $63,1 \pm 11,4$ года. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Изменение концентрации копептина за время госпитализации

Средний период госпитализации больных с декомпенсацией СН составил $13,4 \pm 2,12$ дней. За время госпитализации

у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации копептина с 40,61 (29,07; 48,89) пмоль/л при поступлении в ОЗМСН до 28,72 (20,04; 37,45) пмоль/л [$\Delta\% = -25,85$ (-36,03; -19,21)]% при выписке из стационара ($p < 0,0001$). Так же значимо снижалась и концентрация NT-proBNP: с исходных 3615,0(1578,0-6289,3)пг/мл до 2165,5(982,7;4221,3) пг/мл [$\Delta\% = -38,27$ (-49,7; -24,34)]% при выписке из клиники ($p < 0,0001$). В то же время, значения вчТрТ за период госпитализации изменялись незначительно: при поступлении - 29,95 (21,85; 49,63)пг/мл, при выписке - 28,37 (21,29; 46,6)пг/мл, $\Delta\% = -11,23$ (-5,67; -21,12)%. При выписке концентрация копептина коррелировала с NT-proBNP и вчТрТ (соответственно $r = 0,62$, $p < 0,0001$ и $r = 0,36$, $p = 0,003$), а также с ФК ХСН ($r = 505$, $p < 0,0001$), ФВ ЛЖ ($r = -0,353$, $p = 0,003$), E/E' ($r = 0,54$, $p = 0,001$) и СКФ ($r = -0,37$, $p = 0,001$).

Значения копептина за время госпитализации и долгосрочный прогноз

Долгосрочный прогноз оценивался за 1 год (365 дней) наблюдения больных в протоколе. Средний период наблюдения составил $295,3 \pm 113,2$ дней. За этот временной период было зафиксировано 78 (49,1%) различных СС событий. 56 (35,2%) больных достигли комбинированной конечной точки исследования (таблица 2). По СС причине умерло 26 (16,4%) больных, всего было зарегистрировано 47 (29,6%) повторных госпитализаций из-за СН, и у 10 (6,2%) пациентов произошло развитие декомпенсации, требовавшее амбулаторного в/веного введения диуретиков.

Таблица 2. Структура сердечно-сосудистых событий в исследовании

Событие	Абсолютное количество, n	%
Общее количество СС событий в исследовании	78	49,1
Смерть по сердечно-сосудистой причине	26	16,4
Повторная госпитализация (всего)	47	29,6
Повторная госпитализация (первая)	37	23,3
Декомпенсация/внутривенное введение диуретиков	10	6,2
Клиническая смерть с успешной реанимацией	1	0,62
Комбинированная конечная точка (кол-во больных)	56	35,2

При анализе больных в зависимости от достижения/не достижения ими ККТ исследования оказалось, что развитие повторной декомпенсации или госпитализации из-за СН/смерти по СС причине чаще наблюдалось у исходно более тяжелых больных (ФК ХСН, баллы по ШОКС), имевших более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, более низкий уровень систолического АД и гемоглобина крови. Закономерно эти больные имели значимо более высокие исходные концентрации копептина и NT-proBNP, более высокий % проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и имплантации различных устройств (ЭКС, ИКД), и более чем в 3 раза чаще пациенты находились на терапии дигоксином (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика больных в зависимости от достижения комбинированной конечной точки исследования

Параметр	Все пациенты
N, (%)	159(100%)
Возраст (лет)	63,1±11,4
Мужской пол	114 (71,6%)
Этиология ХСН:	
Гипертония	41 (25,8%)
ИБС	94 (59,1%)
ДКМП	24 (15,1%)
Анамнез:	
ЭКС	21 (13,7%)
СРТ	15 (9,4%)
ИКВД	10 (6,3%)
Реваскуляризация миокарда:	
АКШ	18 (11,3%)
ТБКА со стентированием:	38 (23,9%)
Факторы риска:	
СД	52 (32,7%)
ОНМК	30 (18,8)
Постоянная форма ФП	63 (39,6%)
Курение	41 (25,7%)
Ожирение	30 (18,8%)
Клинико-функциональные параметры:	
Ср. САД (мм рт.ст.)	118±13,3
Ср. ДАД (мм рт.ст.)	71,4±12,1
Ср. ЧСС (уд/мин)	79,63±15,5
КДО ЛЖ (мл)	223,5±66,4
КСО ЛЖ (мл)	149,5±56,2
ФВ ЛЖ (%)	28,0±6,2
Ср. балл ШОКС	10,04±2,2
ФК СН III	76 (47,8%)
ФК СН IV	83 (52,2%)
Лабораторные параметры:	
Креатинин (мкмоль/л)	99,6±31,4
Мочевина (ммоль/л)	12,7±2,7
СКФ (мл/мин)	70,7±21,7
Гемоглобин (г/л)	120,7±2,7
NT-proBNP (пг/мл)	3615,5 (1568,0-6289,3)
Копептин (пмоль/л)	60,49 (41,95-92,87)
Лечение:	
иАПФ, n (%)	135 (84,9%)
БРА, n (%)	24 (15,1%)
β-АБ, n (%)	152 (95,6%)
АМКР, n (%)	141 (88,6%)
Дигоксин, n (%)	38 (23,9%)
Петлевые диуретики, n (%)	158 (99,3%)

ИБС-ишемическая болезнь сердца; **ДКМП**- дилатационная кардиомиопатия; **ЭКС**- электрокардиостимулятор; **СРТ** – сердечная ресинхронизирующая терапия; **ИКВД**- имплантируемый кардивертер-дефибриллятор; **АКШ**- аортокоронарное шунтирование; **ТБКА** – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; **СД** – сахарный диабет; **ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения; **ФП** – фибрилляция предсердий; **Ср. САД** – среднее систолическое артериальное давление; **Ср. ДАД** – среднее диастолическое артериальное давление; **Ср. ЧСС** – среднее число сердечных сокращений; **КДО ЛЖ** – конечно-диастолический объем левого желудочка; **КСО ЛЖ** – конечно-систолический объем левого желудочка; **ФВ ЛЖ** – фракция выброса левого желудочка; **Ср. балл ШОКС** – средний балл по шкале оценки клинического состояния; **ФК ХСН** – функциональный балл хронической сердечной недостаточности; **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации; **NT-proBNP**- N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; **иАПФ** – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; **БРА** – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; **β-АБ** – бета-адреноблокаторы; **АМКР** – антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

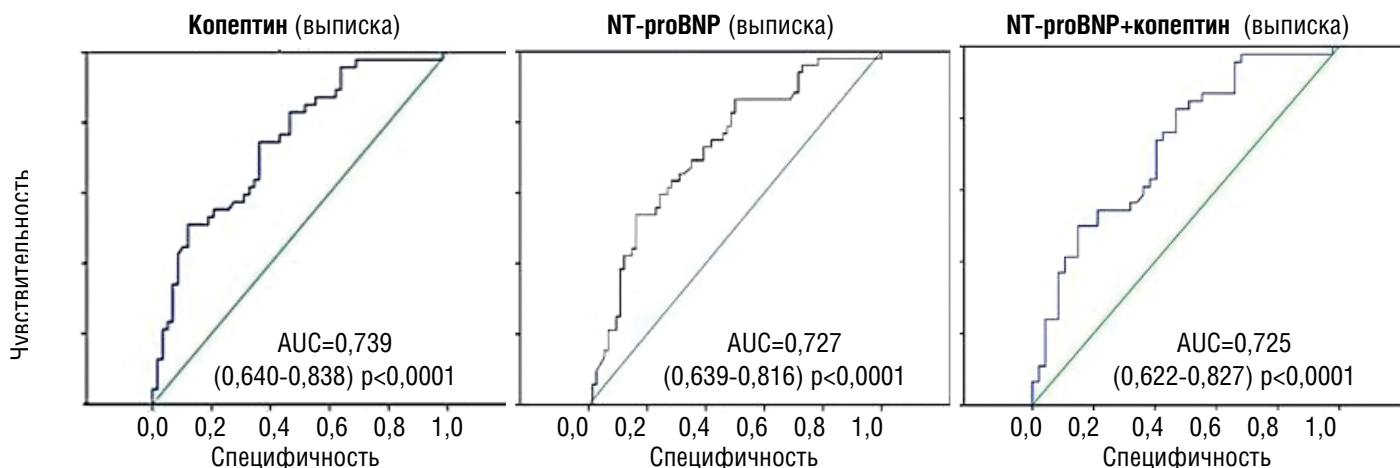


Рисунок 1. ROC-анализ уровней коцептина и NT-proBNP у больных с ОДСН при выписке из клиники для риска ССС/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении. Примечания: NT-proBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности; ССС - сердечно-сосудистая смерть; СН - сердечная недостаточность.

Для выяснения предсказывающей значимости коцептина в сравнении с NT-proBNP и вЧТрТ в отношении развития ККТ исследования у больных за 365 дней наблюдения, были построены ROC-кривые. При анализе значений маркеров, определенных у больных при поступлении в стационар с явлениями ОДСН площадь под кривой для концентрации коцептина была несколько хуже по сравнению с NT-proBNP [соответственно AUC=0,667 (0,575-0,778) p=0,002 и 0,700(95% ДИ 0,613-0,788); p<0.0001], и недостоверно уступала по своей силе стандартной клинко-биохимической модели (КБМ) (пол, возраст, ишемический генез СН, уровень систолического АД, СД 2 типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, креатинин крови) [0,718(95% ДИ 0,624-0,839); p<0.0001]. Однако для концентраций маркеров при выписке пациентов из ОЗМСН площадь под кривой (AUC) для коцептина оказалась абсолютно сопоставима со значениями для NT-proBNP [соответственно AUC=0,735 (0,640;0,830) p<0,0001 против 0,727 (0,639-0,816); p<0.0001] (рисунок 1). Аналогичные результаты были получены и при оценке среднесрочного прогноза (180 дней): [соответственно AUC=0,739 (0,640;0,838) p<0,0001 против 0,732 (0,637-0,826); p<0.0001]. При проведении последующего анализа и введении в исходную модель NT-proBNP значений коцептина у больных при выписке не сопровождалось ее усилением и увеличением площади под кривой: AUC=0,725(95% ДИ 0,622-0,827), p<0.0001. В то же время, при проведении многофакторного анализа, введение в стандартную КБМ [AUC=0,718 (0,624;0,839) p<0,0001] значений коцептина больных при поступлении и выписке из стационара приводило к значительному усилению исходной модели и увеличению площади под кривой соответственно до 0,759 (0,659;0,858), p<0,0001 и 0,810 (0,722;0,899), p<0,0001. Аналогичное введение в исходную КБМ значений NT-proBNP пациентов при выписке увеличивало AUC до 0,763 (0,675;0,857), p<0,0001.

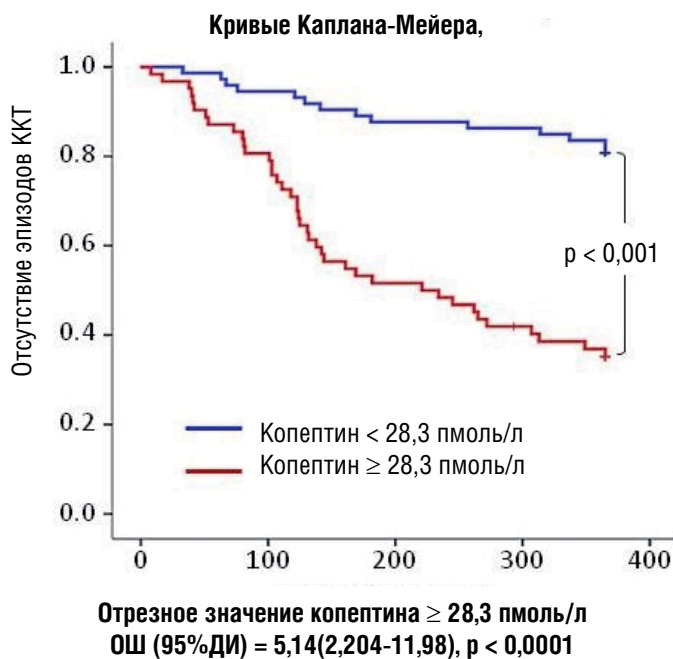
В сравнение с коцептином и NT-proBNP предсказывающая ценность значений вЧТр-Т для развития у больных ККТ при длительном наблюдении была минимальной: соответственно 0,642[(95% ДИ 0,532-0,753), p=0.016] и 0,665[(95% ДИ 0,557-0,774), p=0.005] при поступлении и выписке из стационара, и 0,694[(95% ДИ 0,584-0,804) при введении выписных значений вЧТрТ в КБМ.

Как показал проведенный ROC-анализ и регрессионный анализ Кокса, риск развития ККТ при длительном наблюдении

больного после перенесенной декомпенсации СН был значимо выше при наличии у пациента отрезных значений коцептина $\geq 42,48$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 3,53 (0,99-12,59) p=0,042] и $\geq 28,31$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 5,14 (2,204-11,98), p<0.0001] и NT-proBNP $\geq 3249,5$ пг/мл [ОШ при 95% ДИ 3,15(1,53-6,48); p=0.001] и ≥ 1696 пг/мл [ОШ при 95% ДИ 4,41 (1,41-9,624), p<0.0001] (соответственно при поступлении и выписке из клиники). Построение кривых Каплана-Мейера на основании описанных выше отрезных значений коцептина демонстрирует четкое разделение выделенных групп больных уже в ранние сроки после выписки из стационара (p<0,001) (рисунок 2).

Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке длительного прогноза пациентов после перенесенной декомпенсации СН. С этих



**Отрезное значение коцептина $\geq 28,3$ пмоль/л
ОШ (95%ДИ) = 5,14(2,204-11,98), p < 0,0001**

Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от значений коцептина при выписке из стационара у больных ОДСН при длительном наблюдении

позиций нами был изучен копептин, являющийся С-концевым фрагментом предшественника аргинин-вазопрессина. Вазопрессин, или антидиуретический гормон, играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза в сердечно-сосудистой системе. Синтезируясь в гипоталамусе и секретируясь из нейрогипофиза, вазопрессин у больных ХСН усугубляет дисфункцию миокарда и ремоделирование сердца, приводит к задержке жидкости и периферической вазоконстрикции [27]. Эти эффекты определяют его большое значение в патогенезе СН и интерес к нему со стороны исследователей. Однако короткий период полувыведения (24 минуты), нестабильность в замороженной плазме и сложный метод измерения ограничивают клиническое использование этого гормона [28]. В то же время, копептин остается стабильным даже при комнатной температуре, а для его определения используется доступный иммуноферментный метод [29]. Копептин выделяется вместе с вазопресином в стехеометрических концентрациях в ответ на одни и те же стимулы, главными из которых являются осмотические (через осморцепторы в гипоталамусе и печени) и гемодинамические (через барорецепторы сердца и каротидного синуса) [30], и может использоваться как альтернатива антидиуретическому гормону.

В ряде исследований была продемонстрирована возможность применения копептина в качестве биомаркера неблагоприятного исхода таких заболеваний, как пневмония [31], инфаркт миокарда [32], диабет [33], острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака [34]. В последнее десятилетие активно изучается его прогностическое значение и при СН. Так в опубликованный в 2017 году метанализ Peng Zhang и соавт. вошло 17 проспективных исследований длительностью от 14 дней до 13 лет, в которые было включено 5989 пациентов с острой и хронической СН и ФВЛЖ от 5% до 65%. По данным этой работы высокие значения копептина связаны с увеличением риска смерти по всем причинам – ОР составило 1,69 (95%ДИ =1,42-2,01), при этом возрастание его концентрации на 1 пмоль/л сопровождается повышением риска на 3% [26]. Тем не менее, авторы подчеркивают, что связь копептина и смертности не до конца ясна [26]. Не всегда при многофакторном анализе он проявлял себя как независимый предиктор неблагоприятного исхода. Поэтому изучение прогностической ценности копептина, в первую очередь в сравнении с другими «старыми» и «новыми» биомаркерами, необходимо продолжить, что позволит выделить наиболее информативные из них.

Обсуждая полученные нами результаты необходимо напомнить особенности и основные итоги нашего исследования. Во-первых, в работу были включены самые тяжелые больные декомпенсированной СН и сниженной ФВ ЛЖ, имеющие высокий риск развития различных СС событий в течение 1-го года после выписки из стационара, что соответствовало выбранному периоду наблюдения. Во-вторых, определение концентрации биомаркеров, включая копептин, проводилось дважды – при поступлении пациента в стационар и перед его выпиской, после достижения компенсации. В-третьих, с учетом относительно небольшого количества больных, была использована ККТ, включавшая смерть по СС причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и смерть по СС причине с успешной реанимацией. В-четвертых, для сравнения в качестве эталона был использован NT-проBNP – биомаркер, рекомендованный в настоящее

время для диагностики и оценки прогноза пациентов с ХСН, а также высокочувствительный тропонин Т, введенный в руководство Американской Ассоциации Сердца для стратификации риска больных СН в 2013 году [19]. По нашим данным наименьшей предсказующей силой в отношении длительного прогноза пациентов обладал вЧТрТ. Это касалось значений и при поступлении и при выписке, а также при добавлении их в КБМ. В то же время, для копептина и NT-проBNP результаты были не столь однозначны. Прогностическая ценность показателей копептина, определенных при поступлении, несколько уступала значениям NT-проBNP и КБМ, однако для концентраций маркеров при выписке больных из стационара значения копептина не только не уступают, но и в комбинации с КБМ значимо превосходят таковую для NT-проBNP. Важно подчеркнуть, что площадь под ROC-кривой была больше для значений обоих биомаркеров при выписке, чем при поступлении.

В большинстве проведенных ранее исследований выявляла примерно равная по силе связь неблагоприятного прогноза пациента с высокими уровнями копептина и NT-проBNP с [35-44]. Однако, как уже говорилось, не всегда копептин являлся независимым фактором риска увеличения смертности. (35, 38, 39). Balling L и соавт. проанализировали данные, полученные в датских клиниках сердечной недостаточности. Всего было включено 340 пациентов, период наблюдения составил 55 месяцев. При многофакторном анализе концентрация копептина не была независимым от NT-проBNP предиктором смерти, в отличие комбинированной точки, включившей смерть и госпитализацию [39]. В противоположность этим результатам, в работе, проведенной среди 1237 пациентов, участвовавших в клиническом протоколе GISSI-HF (медиана наблюдения составила 3,9 года), копептин показал себя как независимый от NT-проBNP маркер неблагоприятного исхода. Однако его добавление к модели, включившей клинические факторы риска, не повышало точность реклассификации в отношении смертности независимо от наличия в модели NT-проBNP [40]. В исследовании Z. Pozsonyi и соавт., включившем 195 пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, копептин не только был независимым маркером долгосрочного прогноза (срок наблюдения 5 лет), но и улучшал точность реклассификации на 10,26% ($p=0,015$) при введении его в многофакторную модель [42]. Усиление прогностического значения при введении копептина и NT-проBNP в КБМ было продемонстрировано и в исследовании BIO-EAHFE – площадь под ROC-кривой для 30 дневного прогноза увеличилась с 0,67 у КБМ до 0,72 при добавлении к ней копептина или NT-проBNP и достигая максимальных 0,75(95% ДИ 0,67-0,83) при наличии обоих маркеров [43].

Независимость прогностического фактора важна при мультимаркерном подходе стратификации риска, так как использование независимых предикторов дает максимальный аддитивный эффект. В нашем исследовании введение в исходную модель копептина показателей NT-проBNP не сопровождалось повышением предсказующей силы - площадь под ROC-кривой по сравнению с одним копептином даже уменьшалась. Такие же результаты были получены в уже упомянутом исследовании BIO-EAHFE – за исключением 7 дневной смертности добавление NT-проBNP к копептину не улучшало прогностической ценности последнего [43]. По всей видимости, это обусловлено тем, что в условиях ОСН (BIO-EAHFE) или перенесенной недавней декомпенсацией СН, как в нашей работе, концентрации обоих пептидов в значительной степени зависят от состояния гемодинамики, о чем свидетельствует

выраженное снижение значений биомаркеров на фоне проводимого лечения декомпенсации в стационаре: медиана для NT-proBNP составила -38,27%, копептина – -25,85%. О наличии схожих механизмов регуляции высвобождения копептина и NT-proBNP у наших пациентов с ОДСН свидетельствует и наличие тесной корреляции их друг с другом: $r=0,62$. В то же время при стабильной ХСН ситуация может быть несколько иной. Так в исследовании S. Neuhold и соавт., в котором из 786 пациентов 37% имели ХСН I-II ФК, площадь под ROC-кривой в отношении двухлетней смертности увеличивалась при объединении BNP и копептина в одну модель с 0,711, одинаковой для обеих переменных, до 0,744, [41].

Нами также были определены отрезные значения копептина, выше которых риск развития ККТ в течение года после перенесенной декомпенсации СН у больных значимо выше – 42,48 пмоль/л и 28,31 пмоль/л (при поступлении и выписке соответственно). Надо отметить, что найденные нами значения оказались несколько выше, чем в некоторых других исследованиях. В работе S. Neuhold и соавт. наихудший двухлетний прогноз имели пациенты с уровнем копептина $>21,7$ пмоль/л, а наилучший $< 5,75$ пмоль/л [41], по данным Alehagen U. и соавт. 13-летняя выживаемость пациентов была хуже при наличии концентрации копептина > 18 пмоль/л [44], а в исследовании Z. Pozsonyi и соавт. этот показатель составлял более 22,6 пмоль/л [42]. Однако надо учитывать, что в нашем исследовании определение содержания копептина проводилось после перенесенной декомпенсации ХСН, статистический анализ проводился в отношении ККТ, а не смерти по любой причине. Крайне важен и тот факт, что в нашем исследовании мы использовали наиболее чувствительную методику для определения значений копептина из предлагаемых на сегодняшний день.

Заключение

Таким образом, концентрации копептина при выписке из стационара не уступают по своей силе значениям NT-proBNP, превосходят вЧТрТ и стандартную КБМ в определении длительного прогноза больных после ОДСН. Объединение значений NT-proBNP и копептина не увеличивает прогностическую ценность модели. В то же время введение показателей копептина в стандартную КБМ значимо расширяет ее возможность в стратификации риска пациентов после ОДСН. Именно такая комбинация в нашем исследовании продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность.

Риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН значимо выше при наличии у пациента значений копептина $\geq 42,48$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 3,53 (0,99-12,59) $p=0,042$] при поступлении и $\geq 28,31$ пмоль/л [ОШ при 95% ДИ 5,14 (2,204-11,98) при выписке пациента из стационара.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-197.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606-19.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
4. Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Badin Ju.V., Galjavich A.S., Danieljan M.O., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Makarova V.G., Makarova N.V., Melenkova V.Ju., Sajfutdinov R.I., Tarlovskaja E.I. Hohlov R.A., Shherbinina E.V., Jakushin S.S. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation – results of JePOHA-CHF. *Russian Heart Failure Journal* 2006; 7(1): 4-7. Russian / Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова Н.В., Меленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И. Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации - данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*, 2006; 7(1): 4-7.
5. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1259-67.
6. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul; 15(7):808-17.
7. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;5:407-13.
8. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):948-54.
10. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-50.
11. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
12. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239-48.
13. Maggioni A., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1076-1084.
14. Bouvy ML, et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605-609.
15. Levy WC, The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
16. Pocock SJ et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
17. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016;2:3-33.)

- Russian / Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический Вестник 2016;2:3-33.
18. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). Russian Heart Failure Journal 2013;81 (7):379-472. Russian / Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность, 2013; 81 (7): 379-472.
 19. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;15;62(16):147-239.
 20. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016, 37: 2129-2200.
 21. Januzzi J, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J 2006;27:330-7.
 22. Luchner A, Behrens G, Stritzke J et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. Eur J Heart Fail 2013;15:859-67.
 23. Wang TJ, Larson MG, Levy Det al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation 2004;109:594-600.
 24. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. JACC 2006;47:91-7.
 25. Wu AHB, Smith AC, Mather JF, et al. Biological variation for NT-pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 2003;92:628-31.
 26. Peng Zhang, Xiaomei Wu, Guangxiao Li, et al. Prognostic role of copeptin with all-cause mortality after heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag. 2017; 13: 49-58. Published online 2017 Jan 5. doi: 10.2147/TCRM.S124689.
 27. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Valette G, et al. Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. Prog Brain Res. 2002;139:197-210.
 28. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. J Clin Invest. 1973;52(9):2340-2352.
 29. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem. 2006;52(1):112-119.
 30. Morawiec B, Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14(1):19-25.
 31. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2016;72(3):273-282.
 32. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2014;3(1):18-27.
 33. Theilade S, Rosenlund S, Hansen TW, Gotze J, Persson F, Rossing P. Increased copeptin in plasma predicts mortality and renal outcome in patients with type 1 diabetes. Diabetologia. 2015;58:S541-S542.
 34. Choi KS, Kim HJ, Chun HJ, et al. Prognostic role of copeptin after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2015;5:11665.
 35. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. Eur J Clin Invest 2006;36(11):771-8.
 36. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2011;13(7):726-33.
 37. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. J Am Coll Cardiol 2008;52(4):266-72.
 38. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. Circ Heart Fail 2011;4(5):613-20.
 39. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. J Card Fail 2012;18(5):351-8.
 40. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. Eur J Heart Fail 2010;12(4):338-47.
 41. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. J Am Coll Cardiol. 2008;52(4):266-272.
 42. Pozsonyi Z, Forhecz Z, Gombos T, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z. Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction. Heart Lung Circ. 2015;24(4):359-367.
 43. Herrero-Puente P, Prieto-García B, García-García M et al. Predictive capacity of a multimarker strategy to determine short-term mortality in patients attending a hospital emergency Department for acute heart failure. BIO-EAHFE study. Clin Chim Acta. 2017 Mar;466:22-30. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.003.
 44. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. JAMA 2011;305(20):2088-95.



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁴


эдарби[®]
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблеток

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, олесартан.

**Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.
2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.
3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.
4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. № RU/EDA/0317/0007.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И ФОЗИНОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Григорьева Н.Ю., Королева М.Е., Самолук М.О.

Нижегородская государственная медицинская академия
МЛПУ «Городская клиническая больница №5», г. Нижний Новгород

COMPARATIVE EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF AZILSARTAN MEDOXOMIL AND FOSINOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Grigoryeva N. Yu., Korolyova M. E., Samolyuk M.O.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "Nizhny Novgorod State Medical Academy" of the RF Ministry of Healthcare

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнить клиническую эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) фозиноприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы: В открытое исследование включено 49 больных гипертонической болезнью 1 и 2 степени повышения АД с сопутствующей ХОБЛ. Исходно все пациенты получали терапию диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг в сутки и различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД не были достигнуты, поэтому эти иАПФ у всех пациентов были отменены. Методом закрытых конвертов пациенты разделены на две группы. В качестве основного антигипертензивного препарата больным группы 1 назначен БРА азилсартана медоксомил (Эдарби, Такеда, Япония), группы 2 – ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Всем больным исходно и через 4 недели лечения проведено суточное мониторирование АД (СМАД), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия, измерение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), а также изучена эндотели-альная функция инструментальными и лабораторными методами.

Результаты: Через 4 недели лечения азилсартана медоксомилом у 20 больных (87%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). По данным эхоплеркардиографии (ЭХОДПКГ) у 16 пациентов (70%) наблюдалось уменьшение СрДЛА. В результате лечения наблюдалось достоверное улучшение эндотелиальной функции (ЭЗВД увеличилась до $9,5 \pm 1,7\%$). При пикфлоуметрии и исследовании ФВД у больных не зафиксировано достоверного изменения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), хотя наблюдалась положительная тенденция к увеличению ОФВ1.

SUMMARY

Purpose of the study is compare of the clinical efficacy of Angiotensin II receptor blocker (ARB) azilsartan medoxomil and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) fosinopril of patients with hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary diseases (COLD).

Materials and methods. In the open-label study included 49 patients with 1 and 2 the degree of arterial hypertension and concomitant COPD. Initially, all patients were treated with a diuretic hydrochlorothiazide in a dose of 12.5 mg per day and various ACEI, but target BP levels were not achieved, therefore, these ACE inhibitors were abolished in all patients. The method of closed envelopes patients were divided into two groups. As the basic antihypertensive drug for the first group of patients was assigned to ARB azilsartan medoxomil (Edarby, Takeda, Japan). For the second group of patients was assigned ACEI fosinopril (Monopril, OOO VALEANT, Russia). At baseline and after 4 weeks of treatment all patients conducted ambulatory BP monitoring (ABPM), the study of the function of external respiration (HPV), measurement of mean pulmonary artery pressure (SSRA) and endothelial function was studied by instrumental and laboratory methods.

Results. After 4 weeks of treatment azilsartana medoksomil in 20 patients (87%) failed to achieve target BP (less than 140/90 mm Hg. V.). ABPM showed a significant decrease in the variability of both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). According to echodopplercardiography, 16 patients (70%) experienced a decrease in SSRA. As a result of treatment, a significant improvement in endothelial function was observed (EDVD increased to $9.5 \pm 1.7\%$). In the study of HPD in patients, there was no significant change in the volume of forced expiration in 1 second (FEV1), although there was a positive tendency to increase it.

After 4 weeks of treatment of fosinopril, 22 patients (85%) achieved target BP (less than 140/90 mm Hg). Daily monitoring

Через 4 недели лечения фозиноприлом у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД. У 15 пациентов (58%) наблюдалось уменьшение СрДЛА. Выявлено незначительное улучшение функции эндотелия. Изменений со стороны бронхолегочной системы (ОФВ1 и ПСВ) при лечении фозиноприлом выявлено не было.

Заключение: У больных артериальной гипертензией с сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести использование в качестве основного антигипертензивного средства как БРА азилсартана медоксомила, так и иАПФ фозиноприла, позволяет добиться быстрого и оптимального контроля АД, а также благотворно повлиять на легочную гемодинамику и функцию эндотелия. Однако при сопоставимом влиянии этих двух классов лекарственных препаратов на уровень АД, БРА азилсартана медоксомил в большей степени оказывает положительное влияние на профиль АД у пациентов, чем фозиноприл, а также более значимо влияет на функцию эндотелия и легочную гемодинамику. Полученные данные позволяют считать азилсартана медоксомил препаратом выбора у пациентов АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, азилсартана медоксомил, фозиноприл

of blood pressure showed a significant decrease in the variability of SBP and DBP. In 15 patients (58%) there was a decrease of SSRA. A slight improvement in endothelial function was revealed. Changes from the bronchopulmonary system for the treatment of fosinopril were not identified.

Conclusion. In patients with arterial hypertension and concomitant COPD of mild and moderate severity, the main antihypertensive agent are using BRA of azilsartan medoxomil and ACE inhibitor fosinopril, allows rapid and optimal control of BP, as well as beneficial effects on pulmonary hemodynamics and endothelial function. However, with the comparable effect of these two classes of drugs on the level of blood pressure, BRA of azilsartan medoxomil has a greater positive effect on the profile of BP than fosinopril, and more significantly affects endothelial function and pulmonary hemodynamics.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, azilsartan medoxomil, fosinopril

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королева Мария Евгеньевна	аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д10/1, 603005.
Самолук Марина Олеговна	аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д10/1, 603005.
Ответственный за связь с редакцией: Григорьева Наталья Юрьевна	д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д10/1, 603005. Тел.: (831) 438-98-19; +7 9056674096, E-mail: grigoreva28@mail.ru

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) и хронические заболевания бронхолегочной системы представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Такое сочетание, по данным разных авторов, встречается в 15-33,4% случаев [1,2,3].

АГ и ХОБЛ сближают общие факторы риска, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. К таким факторам относятся: курение, избыточный вес, низкая физическая активность, синдром обструктивного апноэ во сне и другие. По мнению большинства исследователей, основным механизмом развития системной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ является гипоксия [1,3]. Предполагается, что гипоксия у больных ХОБЛ может повышать АД путем ухудшения эндотелийзависимых вазодилатирующих механизмов (повышенная выработка эндотелина, тромбосана, снижение секреции оксида азота). При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии и, в том числе, ее тканевых компонентов. Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию симпатоадреналовой системы (САС). Помимо гипоксии, причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов кашля. Некоторые исследователи вполне справедливо признают существование

вторичной, симптоматической пульмогенной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ, развитие которой связано с гипоксией, гиперкапнией, изменениями состояния симпатоадреналовой системы и РААС, особенностями центральной и периферической гемодинамики [1]. Эту мысль подтверждают данные исследования Н.В. Кароли с соавт. (2007), которые свидетельствуют, что лишь у 12,5% больных АГ развивается до ХОБЛ, у остальных же, 87,5% – после ХОБЛ [2]. Этими же авторами показана связь между повышением АД и степенью бронхиальной обструкции. Вполне очевидно, что чем ниже показатели функции внешнего дыхания, тем чаще у больных регистрируются высокие цифры АД.

Актуальной остается в настоящее время проблема выбора адекватной антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ, которая должна соответствовать следующим требованиям: воздействовать на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ, не должна приводить к усилению бронхообструкции, адекватно контролировать АД в течение суток, не должна влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ХОБЛ, желательно оказывать дополнительные «негипотензивные» эффекты: бронхолитический, антиагрегантный, антиоксидантный, снижать давление в легочной артерии и улучшать эндотелиальную функцию.

Активация РААС у больных АГ и ХОБЛ диктует необходимость назначения лекарственных препаратов, подавляющих ее активность, прежде всего иАПФ и БРА. Их комбинация во

всем мире признана нерациональной (исследования VALIANT, ONTARGET и другие) [4,5], поэтому перед врачом стоит проблема выбора между этими двумя классами лекарств.

У больных АГ и ХОБЛ доказаны такие положительные эффекты иАПФ, как снижение давления в легочной артерии, кардио- и вазопротекция, бронходилатация [1]. Однако, брадикининовый кашель, который может встречаться при назначении этого класса лекарственных препаратов, ограничивает его использование [4,6].

Среди положительных эффектов БРА, наряду с положительным влиянием на легочную гемодинамику и функцию внешнего дыхания, следует отметить более селективную блокаду РААС, чем у иАПФ, а также отсутствие влияния на другие нейрорегуляторные системы (нет брадикининового кашля) [5,6]. Кроме того, существуют данные о том, что БРА обеспечивают лучший, чем иАПФ, контроль АД у больных ХОБЛ [5,6].

Таким образом, в настоящее время нет однозначного решения вопроса о том, какому блокатору РААС (иАПФ или БРА) следует отдать предпочтение для коррекции АД у больного с ХОБЛ.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось сравнение клинической эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) фозиноприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

Диагноз АГ устанавливался на основании общепринятых критериев [4,5]. Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в Международной Программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2014) [7]. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие артериальную гипертензию 1-2 степени и сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких с дыхательной недостаточностью (ДН) не более II степени вне обострения. Не включались больные резистентной, в том числе стойкой АГ тяжелой степени (САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.), вторичной АГ, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, пере-несенным в течение последних 5 месяцев, сердечной недостаточностью выше III ФК, ДН более II степени, серьезными нарушениями ритма и проводимости, ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью БРА, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование, в том числе офисное измерение АД и ЧСС, эхокардиография (ЭХОДПКГ) («Acuson 128 XP/10», США), пикфлоуметрия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) («Spirosift 3000», Япония), суточное АД-мониторирование (СМАД) («VPLab МнСДП-2», Россия). По результатам СМАД анализировали среднее систолическое и диастолическое АД в дневные часы (срСАДд, срДАДд), ночные часы (срСАДн, срДАДн); вариабельность (Var) САД и ДАД в дневное (VarСАДд, VarДАДд) и ночное (VarСАДн, VarДАДн) время; величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД в дневное (ИВСАДд, ИВДАДд) и в ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; степень ночного снижения САД и ДАД (СНСАД, СНДАД), отражающую ночной ритм изменения АД по типу "dippers", "non-dippers", "night-peakers", "over-dippers". Для оценки легочной гипертензии при ЭХОДПКГ измеряли среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) в соответствии с формулой К. Kitabatake. О степени эндотелиальной дисфункции судили на основании инструментальных и лабораторных методов. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al.. Также определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыворотке крови колориметрическим методом.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем.

Исследование было рандомизированное открытое контролируемое в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов.

Исходно все пациенты получали терапию различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД согласно рекомендациям по АГ [4,5] не были достигнуты, поэтому эти иАПФ у всех пациентов были отменены. Больные, по необходимости, продолжали прием назначенных ранее антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов, диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг в сутки, а также м-холинолитика атропента. Дозы препаратов в течение 4 недельного периода наблюдения за больными не менялись.

Пациенты разделены на две группы, которые оказались сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной и сопутствующей патологии (табл. 1). В группе 1 оказалось женщин - 10 (43%), мужчин - 13 (57%), средний возраст которых составил 62,5±12,3 лет. В группе 2 - женщин - 13 (50%), мужчин - 13 (50%), средний возраст которых составил 58,1±17,3 лет.

Таблица 1. Сравнение исходных показателей больных различных групп, включенных в исследование

	Группа 1 (азилсартан)	Группа 2 (фозиноприл)	p
Кол-во больных, абс.	23	26	-
Женщины, абс. (% в группе)	10 (43%)	13 (50%)	0,3
Мужчины, абс. (% в группе)	13 (57%)	13 (50%)	0,9
Средний возраст, лет	65,5±12,3	58,1±17,3	0,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	156,2±18,3	162,9±26,3	0,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	95,8±17,2	92,1±11,3	0,9
ЧСС, уд/мин	70,9±8,9	71,8±5,9	0,5
ОФВ1, % д.в.	63,71±4,91	65,11±9,56	0,3
ЭЗВД, %	7,1±2,9	6,8±1,9	0,3

В качестве основного антигипертензивного препарата больным группы 1 назначен БРА азилсартана медоксомил (Эдарби, Такеда, Япония), группы 2 – ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Доза азилсартана составила 40 мг/сутки, фозиноприла - 20 мг/сутки.

Повторное полное клиническое обследование проводилось через 4 недели после указанного лечения.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной про-граммы STATISTICA 7.0. Результаты представлены в виде M±sd, где M – среднее значение; sd – среднее квадратичное отклонение. Распределения вариантов изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости (p < 0,05).

Результаты

В группе 1 на момент включения в исследование у пациентов систолическое АД (САД) составило 156,2±18,3 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 95,8±17,2 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 70,9±8,9 уд/мин. В результате лечения произошло плавное снижение САД до 135,6±20,3 мм рт. ст. (p<0,05), ДАД до 80,2±17,8 мм рт. ст. (p<0,05) при его офисном измерении (рис. 1). Через 4 недели терапии азил-

сартана медоксомилом у 20 больных (87%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности как САД, так и диастолического ДАД (табл. 2). В результате лечения количество больных с нормальным суточным типом АД («dipper») увеличилось на 13 человек за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы («night-reaker» и «non-dipper»). У 21 больного, имевшего утреннюю гипертензию, отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на 25,3% и ДАД на 23,1%.

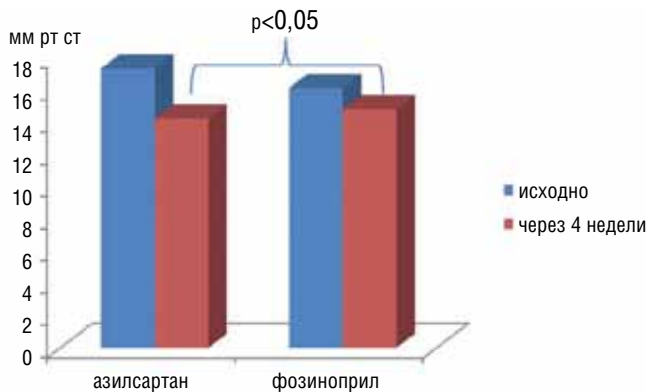


Рисунок 1. Динамика СрДЛА через 4 недели лечения азилсартаном по сравнению с фозиноприлом

По данным эходоплеркардиографии (ЭХОДПКГ) у больных 1 группы на момент включения в исследование СрДЛА составило 17,35±8,13 мм рт. ст.. Через 4 недели лечения у 16 пациентов (70%) наблюдалось уменьшение СрДЛА, уровень которого в среднем снизился до 14,21±7,81 мм рт. ст. (p<0,05).

При проведении пробы с ЭЗВД исходно дилатационная реакция плече-вой артерии была снижена у всех больных 1 группы и составила в среднем 7,1±2,9%. Уровень в крови NO₂ был 17,2±1,9 мкмоль/л, NO₃ – 29,8±3,1 мкмоль/л. Через 4 недели лечения азилсартана медоксомилом ЭЗВД увеличилась до 9,5±1,7% (p<0,05), уровень NO₂ составил 21,7±1,6 мкмоль/л (p<0,05), NO₃ – 43,55±3,04 мкмоль/л (p<0,05).

При пикфлоуметрии и исследовании ФВД в динамике у

больных 1 группы не зафиксировано достоверного изменения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), хотя наблюдалась положительная тенденция к увеличению ОФВ1. Динамика ОФВ1 – основного показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, была следующая: исходно – 63,71±4,91% от должной величины (д.в.); через 4 недели – 68,11±9,78% от д.в. (p=0,08).

В группе 2 на момент включения в исследование у пациентов систолическое АД (САД) составило 162,9±26,3 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 92,1±11,3 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 71,8±5,9 уд/мин. В результате лечения фозиноприлом произошло снижение САД до 134,2±18,1 мм рт. ст. (p<0,05), ДАД до 75,8±15,3 мм рт. ст. (p<0,05) при его офисном измерении (рис. 1). Через 4 недели лечения у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД (табл. 2). В результате лечения количество больных с суточным типом АД «dipper» увеличилось на 10 человек. Из 25 больных, имевших утреннюю гипертензию, у 16 отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на 19,1% и ДАД на 15,3%.

При ЭХОДПКГ у 15 пациентов (58%) наблюдалось уменьшение СрДЛА. В среднем отмечалась тенденция к снижению уровня СрДЛА с 16,15±4,86 мм рт. ст. до 14,87±9,2 мм рт. ст., однако достоверного прироста этого показателя через 4 недели лечения фозиноприлом выявлено не было (p=0,08).

Исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных 2 группы и составила в среднем 6,8±1,9%. Уровень NO₂ был 18,1±0,9 мкмоль/л, NO₃ – 28,8±0,3 мкмоль/л. Через 4 недели лечения ЭЗВД незначительно увеличилась до 7,5±2,9% (p<0,05). Уровень NO₂ составил 19,3±0,4 мкмоль/л (p=0,07), NO₃ – 38,75±0,54 мкмоль/л (p<0,05).

Изменений со стороны бронхолегочной системы (ОФВ1 и ПСВ) выявлено не было. Динамика ОФВ1 была следующая: исходно 65,11±9,56% от должной величины (д.в.); через 4 недели – 66,15±6,11 % от д.в. (p=0,08).

При сравнении двух исследуемых групп следует отметить следующее. У больных артериальной гипертензией с сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести использование в качестве основного анти-гипертензивного средства как БРА азилсартана медоксомила, так и иАПФ фозиноприла, позволяет добиться у большинства пациентов быстро и оптимального контроля АД. Однако при сопоставимом влиянии

Таблица 2. Динамика основных показателей СМАД через 4 недели лечения у больных сравниваемых групп

Показатели СМАД (M±sd)	Группа 1(азилсартан) N=23		Группа 2(фозиноприл)N=26		P между группами 1 и 2
	исходно	через 4 недели	исходно	через 4 недели	
срСАДд, мм рт. ст.	161,5±7,3	130,1±6,1*	156,9±7,9	135±7,3*	нд
срСАДн, мм рт. ст.	96,2±7,1	81,1±9,7*	97,3±7,1	85,7±9,4*	нд
срДАДд, мм рт. ст.	146,7±6,1	118,0±8,4*	149,9±6,5	130,3±6,1*	<0,05
срДАДн, мм рт. ст.	89,5±7,4	74,8±5,4*	89,1±6,5	79,2±4,9*	<0,05
ВарСАДд, мм рт. ст.	16,8±1,8	12,1±1,5*	17,7±0,7	14,2±1,8	<0,05
ВарСАДн, мм рт. ст.	17,2±1,5	14,4±1,4	16,8±1,3	17,8±1,1	нд
ВарДАДд, мм рт. ст.	14,8±0,8	12,6±1,9*	14,9±1,2	12,1±2,4*	<0,05
ВарДАДн, мм рт. ст.	13,1±1,8	11,9±1,3*	13,8±1,7	13,7±2,5	<0,05
ИБ САДд,%	78,6±4,2	44,0±6,3*	75,7±7,7	65,1±4,5*	<0,05
ИБ ДАДд,%	64,0±7,2	38,4±2,9*	67,3 ±4,2	55,8±4,8*	<0,05
ИБ САДн,%	64,7±3,9	38,7±2,7*	75,2±3,9	41,1±5,8*	нд
ИБ ДАДн,%	58,1±5,6	24,8±3,8	65,7±6,6	51,6±5,9*	<0,05

Примечание: * - p<0,05 исходно и через 4 недели лечения внутри группы

этих двух классов лекарственных препаратов на уровень АД, БРА азилсартана медоксомил в большей степени оказывает положительное влияние на профиль АД у пациентов, чем фозиноприл (табл. 2), а также более значимо влияет на функцию эндотелия и легочную гемодинамику (рис.1, рис. 2). Так, исходно в 1 группе больных нормальный профиль САД "dippers" был лишь у 3 пациентов, у остальных же 20 он был изменен ("non-dippers", "night-peakers"). В результате лечения азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг/сутки у 16 больных (70%) при САД зарегистрирован суточный профиль САД "dippers", у 6 (26%) "non-dippers" и у 1 (4%) "night-peakers". При лечении фозиноприлом лишь у 10 пациентов (38%) наблюдался суточный профиль САД "dippers", а у 14 (54%) "non-dippers" и у 2 (8%) "night-peakers".

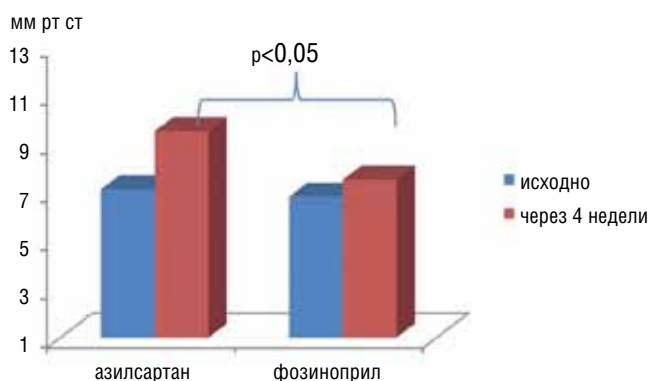


Рисунок 2. Динамика ЭЗВД через 4 недели лечения азилсартаном по сравнению с фозиноприлом

Обсуждение

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и САС. Препараты этой группы блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как артериолярная вазоконстрикция, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, БРА взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и тем самым предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате БРА приводят к системной вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения числа сердечных сокращений, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Помимо того, БРА оказывают антипролиферативное действие. Важным является отсутствие у этой группы препаратов влияния на уровень брадикинина – мощного фактора, воздействующего на почечную микроциркуляцию. В исследованиях показано, что накопление брадикинина в результате действия иАПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол, что может стать причиной снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации [8]. Органопротективные свойства сартанов доказаны у пациентов с гипертрофией левого желудочка, диабетической и недиабетической нефропатией, перенесенным инфарктом миокарда, метаболическим синдромом, сердечной недостаточностью [8,9,10]. В основе протективного действия сартанов в отношении артериальных сосудов лежит способность блокировать АТ1-рецепторы. Под влиянием сартанов тормозится рост и стимулируется апоптоз гипертрофированных гладкомышечных клеток и интимы сосудов, замедляется процесс фиброза. Параллельно наблюдается косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, в результате чего повышается образование вазодилататоров – NO и простаглицина. NO играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способ-

ствует восстановлению функции эндотелия [11]. В конечном счете, наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств. Преимуществами сартанов перед иАПФ являются: стабильная и продолжительная блокада негативных эффектов АТ II, которые реализуются через АТ1-рецепторы; косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, через которые опосредуются положительные эффекты АТ II; независимость клинического эффекта от активности альтернативных путей синтеза АТ II; лучшая переносимость, в том числе отсутствие накопления брадикинина (не вызывают сухого кашля) [12].

В лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований, таких как адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы; совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ; отсутствие эффектов, ухудшающих вентиляцию легких; положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения; выраженные кардио- и вазопротективные эффекты [1]. Также необходимо, чтобы выбранный препарат оказывал влияние на патогенетические механизмы формирования АГ при ХОБЛ. В основе развития АГ при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом круге кровообращения, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, дисбаланс в РААС [1]. Большей селективностью и специфичностью блокады РААС можно объяснить лучшую клиническую эффективность, а также переносимость БРА, по сравнению с иАПФ, у больных с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией. Частота побочных эффектов при лечении БРА такая же, как при назначении плацебо. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено препарат-индуцированного кашля, что дает основания рассматривать БРА как препараты выбора в данной группе [5].

Заключение

Наше исследование доказало, что перспективным у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ видится использование БРА последнего поколения азилсартана медоксомила (Эдарби). Этот препарат обладает самой выраженной антигипертензивной активностью среди представителей класса, что обусловлено особенностями его фармакокинетики: он более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II и отличается более медленной диссоциацией от них. Кроме того, азилсартан эффективно снижает АД в ночные часы, что особенно важно у пациентов с АГ и ХОБЛ, так как многие из них являются «нон-дипперами». Нередкое наличие легочной гипертензии при ХОБЛ заставило нас оценить действие Эдарби не только на системное АД, но и на давление в легочной артерии. Анализируя в динамике показатели эхокардиографии, мы пришли к выводу, что препарат Эдарби достоверно уменьшает среднее давление в легочной артерии. Повышение ЭЗВД и снижение давления в легочной артерии уже через 4 недели приема пациентами Эдарби свидетельствовало об увеличении синтеза NO в системном кровотоке, включая сосуды малого круга кровообращения, что, в свою очередь, определило уменьшение вазоконстрикторных и усиление вазодилатационных реакций, что крайне важно для больных не только АГ, но и особенно АГ с сопутствующей ХОБЛ. Полученные данные позволяют считать азилсартана медоксомил препаратом выбора у пациентов АГ с сопутствующей ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — клиничко-патогенетические параллели и возможности терапии // *Российский кардиологический журнал*. - 2009; 6: 62–69 / *Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V., Nesterenko O.I., Mironova M.A. arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinico-pathogenetic parallels and therapeutic potential. Russian Journal of Cardiology*. 2009;(6):62-68. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2009-6-62-68.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология // *Клиницист*. - 2007; 1: 13-19 / *Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology // The Clinician*. - 2007; 1: 13-19.
3. Kokuvi Atsou, Christos Chouaid, and Gilles Hejblum Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 7.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*, doi:10.1093/euroheartj/eht151; *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281–1357
5. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Кардиологический вестник*. – 2015. – № 1. – С. 5–67 / *Russian recommendations on the diagnosis and treatment of arterial hypertension // Kardiologicheskij vestnik*. - 2015. - No. 1. - P. 5-67.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней // *Кардиологический вестник*. - 2010; 5 (1): 5-10 / *I.E. Chazova, L.G. Ratova Arterial hypertension: from A.L. Myasnikov to our days. Kardiologicheskij Vestnik*. – 2010; 5(1): 5-10.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2014. www.goldcopd.org.
8. Стрюк Р.И. Обоснованность использования сартанов у больных артериальной гипертензией // *Системные гипертензии* 2009; 4 / *Stryuk R.I. The validity of using sartans in patients with arterial hypertension // Systemic hypertension* 2009; 4.
9. Dahlof B., Devereux R.B, Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. Stumpe K.O. et al. Comparison of the Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan With Atenolol for Treatment of Hypertension *Blood Press* 1998; 7: 31–7.
11. Ивлева А.Я., Сивкова Е.Б. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в превентивной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Справочник поликлинического врача* 2006; 4:25-31 / *Ivlev A.Ya., Sivkova E.B. Role of inhibitors of angiotensin-converting enzyme in the preventive therapy of patients with a high risk of cardiovascular complications // A directory of the polyclinic doctor* 2006; 4: 25-31.
12. Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) // *Справочник поликлинического врача* 2009; 8: 32-35 / *Sturov N.V. Organoprotective properties of angiotensin II receptor blockers (sartans) // Handbook of the polyclinic doctor* 2009; 8: 32-35.

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОТВЕТ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Зашезова М.Х.¹, Устюжанин Д.В.¹, Шария М.А.¹, Выборов О.Н.¹, Масенко В.П.¹, Коновалов Р.Н.², Каверина А.Р.³, Черноризов А.М.³, Терновой С.К.^{1,4}, Чазов Е.И.¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

²ФГБНУ «Научный центр неврологии»

³МГУ им. М.В. Ломоносова

⁴ГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

STUDYING THE NEURONAL ACTIVATION OF THE BRAIN IN RESPONSE TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ACCORDING TO THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Zashezova M.Kh.¹, Ustyuzhanin D.V.¹, Shariya M.A.¹, Vyborov O.N.¹, Masenko V.P.¹, Konovalov R.N.², Kaverina A.R.³, Chernorizov A.M.³, Ternovoy S.K.^{1,4}, Chazov E.I.¹

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology

²Center of Neurology, Russian Academy of Sciences

³Lomonosov Moscow State University

⁴Sechenov First Moscow State Medical University

РЕЗЮМЕ

Цель: Изучить особенности нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ишемической болезнью сердца по данным функциональной магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы: В исследовании принимали участие 23 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца; группу контроля составили 25 добровольцев мужского пола. Нейровизуализационное исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла. Всем испытуемым была проведена функциональная МРТ с использованием простой блоковой парадигмы. Период активации заключался в предъявлении испытуемому стрессового воздействия в виде тактильной электрической стимуляции, вызывающей неприятные субболевые ощущения. Полученные данные были проанализированы с помощью SPM8 (Statistical parametric mapping) на базе MatLab 7.4 (2010a).

Результаты: В ходе анализа групповых карт активации обнаружено, что у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой отмечается уменьшение общего объема активации головного мозга и выявляется дополнительная зона активации в правом полушарии мозга области крыши островка: объем зоны

SUMMARY

Objective: To study neuronal activation in response to psychoemotional stress in patients with coronary heart disease, according to a functional magnetic resonance imaging.

Methods: The study included 23 male patients with coronary heart disease; Control group consisted of 27 male volunteers. Neuroimaging studies conducted on magnetic resonance imaging with Philips Achieva magnetic field strength of 3.0 Tesla. All subjects were functional MRI using a simple block paradigm was carried out. Activation period consisted of the presentation of the subject of stress in the form of tactile electrical stimulation that causes unpleasant sensations subbolevye. The data were analyzed using SPM8 (Statistical parametric mapping) based on MatLab 7.4 (2010a).

Results: The analysis of group card activation found that patients with coronary artery disease marked decrease in total brain activation and identify additional activation area in the right hemisphere of the brain region of the island of the roof: the volume activation zone 323 voxel, MNI (x, y, z) 48, 10, 2 {mm}, pFWE <0.001. Additionally in 8 patients with CHD deactivation zone determined in response to the stress effect in precuneus and wedge, and in the medial frontal lobes.

Conclusion: The study revealed in particular the activation of

активации 323 воксела, MNI (x, y, z) 48, 10, 2 {мм}, pFWE<0.001. Дополнительно у 8 пациентов с ИБС определялись зоны деактивации в ответ на стрессовое воздействие в области предклинья и клина, а также в медиальных отделах лобных долей.

Заключение: Выявленные в результате исследования особенности активации коры головного мозга в ответ на стрессовое воздействие могут быть полезны для уточнения механизмов влияния стресса на развитие ИБС.

Ключевые слова: ИБС, функциональная МРТ, психоэмоциональный стресс

the cerebral cortex in response to the stress effect may be useful to clarify the mechanisms of the effect of stress on the development of coronary heart disease.

Keywords: coronary artery disease, functional MRI, psychoemotional stress

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Устюжанин Дмитрий Владимирович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89104024490, E-mail: d-ust@yandex.ru
Шария Мераб Арчилович	д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89166013586, E-mail: mershar@yandex.ru
Выборов Олег Николаевич	к.м.н., научный сотрудник отдела хронической ишемической болезни сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89263722213, E-mail: olegvyborov@gmail.com
Масенко Валерий Павлович	д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89035960861, E-mail: massenko@mail.ru
Коновалов Родион Николаевич	к.м.н., старший научный сотрудник ФГБНУ НЦН, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, 125367. Тел.: 89067012792, E-mail: krn_74@mail.ru
Каверина Анастасия Романовна	аспирант МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9, 125009. Тел.: 89152216281, E-mail: a.r.kovaleva@yandex.ru
Черноризов Александр Михайлович	док. психол. наук, профессор, заведующий кафедрой психофизиологии МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9, 125009. Тел.: 89067966131, E-mail: amchern53@mail.ru
Терновой Сергей Константинович	д.м.н., академик РАН, руководитель отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Тел.: 8(495)4146334, E-mail: prof_ternovoy@list.ru
Чазов Евгений Иванович	Академик РАН, д.м.н., профессор, Почётный директор ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8(499)1409336, E-mail: info@cardioweb.ru
Ответственный за связь с редакцией: Зашезова Марианна Хамидбиевна	лаборант-исследователь отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89269364303, E-mail: maryann013@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих десятилетий остается одной из ведущих причин смертности от болезней системы кровообращения в современном мире [1, 2].

Несмотря на достигнутый успех в понимании развития ИБС во всем мире продолжают исследования, направленные на выявление и изучение новых факторов, приводящих к более раннему или ускоренному развитию атеросклероза. Согласно результатам ряда исследований, одним из таких факторов является психоэмоциональный стресс [3-6].

В настоящее время накоплено значительное количество многоплановых исследований влияния различных видов стресса

(посттравматический, профессиональный стресс, хронический бытовой и т. п.) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. И если раньше влияние стресса объяснялось потенцирующим действием на другие основные факторы риска (дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, гиподинамия и т.д.), то к началу XXI века стресс и связанные с ним тревожные состояния рассматриваются как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИБС [7, 8].

Необходимо отметить, что важной особенностью изучения влияния стресса является сложность концептуальной и методологической разработки данного феномена. Исследования по разработке новых подходов к изучению механизмов влияния стресса на организм человека актуальна и по настоящее время.

Благодаря достигнутому за последние десятилетия прогрессу в области нейровизуализации стало возможным применение различных методик сканирования головного мозга для изучения физиологических реакций. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – современный метод нейровизуализации, основанный на феномене повышения локального кровотока и оксигенации крови в ответ на усиление региональной активности нейронов. В ответ на определенное воздействие в отдельных участках головного мозга происходит повышение соотношения окси-дезоксигемоглобина, приводящее к повышению гомогенности магнитного поля и усилению интенсивности сигнала на серии T2* изображений. Метод позволяет оценить распределение зон активации головного мозга в ответ на определенное воздействие или задачу, а также провести корреляцию между анатомической локализацией и функциональной активностью коры головного мозга в ответ на это воздействие [9].

Определенные типы воздействия на человека, такие как боль, беспокойство, тревога, вызывают реактивные изменения в вегетативной нервной системе. Такие воздействия могут быть использованы в качестве экспериментальных при изучении стресса.

Цель исследования

Изучить особенности нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс у больных ишемической болезнью сердца по данным функциональной магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 23 пациента мужского пола в возрасте от 35 до 73 лет с диагнозом ИБС. Группу контроля составили 25 добровольцев мужского пола в возрасте от 29 до 77 лет. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика групп, включенных в исследование (n=50).

Показатели	Экспериментальная группа	Контрольная группа
Количество	23	25
Возраст *, лет	52,9 ± 11,4	44,15 ± 11,6
Пол, % мужчин	94	100
Длительность заболевания *, лет	4,8 ± 2,8	0
Перенесенный инфаркт миокарда, %	87	0
Оперативное лечение по реваскуляризации, %	78	0
Наличие стресс-индуцированной ишемии миокарда	61	0

* данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

Критериями исключения для всех групп являлись общие противопоказания к проведению МРТ (установленный кардиостимулятор, ферромагнитные или электронные импланты, кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга, клаустрофобия).

В экспериментальную группу не включались пациенты с хронической сердечной, печеночной или почечной недостаточностью; с кардиомиопатиями, тяжелой АГ, врожденными пороками сердца; перенесшие ОНМК или ТЭЛА; с нейродегенеративными, онкологическими, системными, гематологическими и эндокринными заболеваниями. Кроме того в исследо-

вание не включались пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, операцию по реваскуляризации миокарда в течение предшествующих 3 месяцев и с наличием острого воспалительного процесса на момент исследования.

Исследование получило одобрение Этического Комитета, все исследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Нейровизуализационное исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла. Анатомические данные были получены в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-MPR) с набором срезов, покрывающих весь объем мозга.

Функциональные данные были получены в режиме T2* - градиентное эхо в аксиальной проекции, время повторения (TR) - 3000 мс, время эхо (TE) - 35 мс, угол наклона - 90 град., матрица – 96x94 мм, толщина среза – 4 мм, размер вокселя – 4x2,4x2,38 мм, 34 срезов в серии.

Для получения данных фМРТ использовалась простая блоковая парадигма, которая состояла из 6 чередующихся блоков. Каждый блок состоял из двух состояний: периода покоя (10 измерений) и периода активации (10 измерений). Период активации заключался в предъявлении испытуемому стрессового воздействия.

Для моделирования стрессовой ситуации использовалась тактильная электрическая стимуляция, вызывающая неприятные субболевые ощущения. На левую голень испытуемого крепился датчик, генерирующий электрические импульсы заданной интенсивности. Сила тока при этом подбиралась заранее и индивидуально для каждого обследуемого с учетом показателей ЭКГ, ЭЭГ, кожно-гальванической реакции. Для этого условно вводилась субъективная шкала от 1 до 10 баллов, где 1 балл - возникновение первичного ощущения соматосенсорного воздействия, 10 баллов – крайне неприятное чувство боли. При этом просили обследуемого сообщить, когда он почувствует первые «покалывания», взять это за 1 в нашей субъективной шкале, и сообщить, когда «покалывания» будут неприятны (примерно 8 баллов по шкале), но не вызывают боли.

Электрическую стимуляцию начинали с минимальной интенсивности тока (1 мА). В зависимости от индивидуального болевого порога, примерно на уровне 35-40 мА, обследуемые фиксировали 8 баллов. Именно эта подобранная сила тока использовалась при выполнении функциональной МРТ.

Полученные данные были проанализированы с помощью SPM8 (Statistical parametric mapping, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MatLab 7.4 (2010a).

В результате были получены зоны активации и деактивации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и характеристики этих зон в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости, их объема (в вокселях) и координат в стереотаксическом пространстве MNI (x y z), мм). Данный анализ проводился индивидуально для каждого испытуемого (порог статистической значимости – $p \leq 0,001$) с последующим анализом независимых групп (применялся дизайн one-sample t-test с порогом статистической значимости – $p \leq 0,05$). В дальнейшем для локализации зон интереса, просмотра и представления полученных данных использовался xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) на базе SPM8.

Также для статистического анализа результатов использовались программы Microsoft Excel и SPSS 20.0. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test). Статистически значимыми считались результаты $p < 0,05$.

Результаты

При анализе полученных при фМРТ данных обнаружено статистически значимое уменьшение общего объема зон активации головного мозга в группе пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,015$). Общие карты активации исследуемых групп представлены на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1. Функциональная МРТ.
Карта активации головного мозга
в ответ на стресс в группе пациентов с ИБС

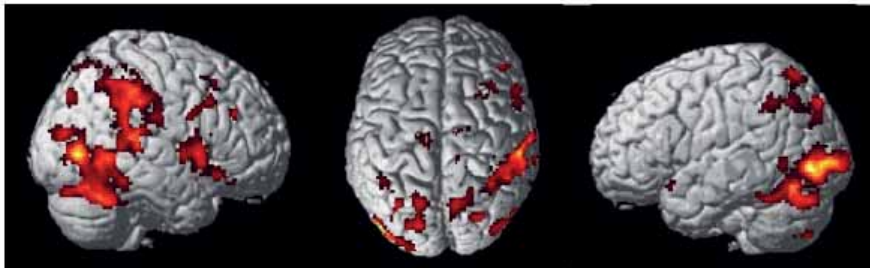


Рисунок 2. Функциональная МРТ. К
арта активации головного мозга
в ответ на стресс в контрольной группе
здоровых людей

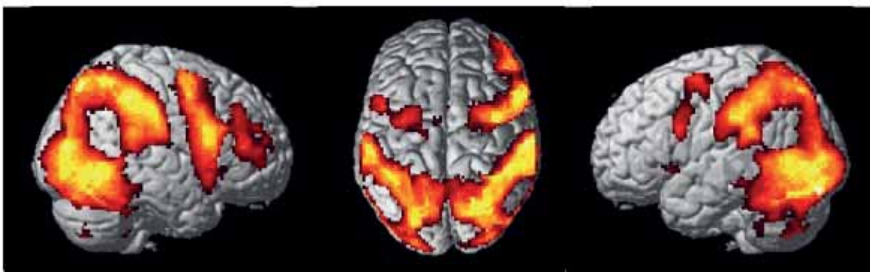


Рисунок 3. Функциональная МРТ.
Зона активации в области островка
и крыши островка в группе пациентов с ИБС



Рисунок 4. Функциональная МРТ.
Зоны деактивации в ответ на стресс
у пациентов с ишемической болезнью
сердца:
1 - в области предклинья и клина,
2 - медиальные отделы лобных долей

В группе пациентов с ИБС была выявлена дополнительная зона активации в правом полушарии мозга в области островка и крыши островка: объем зоны активации 323 воксела, MNI (x, y, z) 48, 10, 2 (мм), pFWE<0.001. (рисунок 3).

Кроме того, у 8 пациентов с ИБС определялись зоны деактивации в ответ на стрессовое воздействие в области предклинья и клина, а также в медиальных отделах лобных долей (рисунок 4).

Обсуждение результатов

Одним из важных результатов проведенной работы является создание протокола фМРТ для изучения стрессового воздействия. В ходе эксперимента было выявлено, что в качестве экспериментальной модели стресса для фМРТ может успешно использоваться тактильное воздействие электрическим импульсом подобранной интенсивности.

Выявление зоны активации у пациентов с ИБС в области правого островка и крыши островка согласуется с результатами другого исследования и может иметь практический интерес. В 2005 году были опубликованы результаты ПЭТ-исследования, согласно которым островок является «главным командным центром» сердечно-сосудистого контроля [10]. Считается, что кора островка участвует в сознании, играет важную роль в гомеостазе и ауторегуляции организма.

Любопытными оказались выявленные участки деактивации в области предклинья, клина и в медиальных отделах лобных долей. Согласно данным литературы указанные зоны входят в так называемую сеть пассивного режима работы (СПРР) головного мозга и являются функционально связанными. СПРР относится к основным сетям базовой работы мозга, активность которой повышается в состоянии покоя и снижается при выполнении какого-либо задания [11]. И хотя в своем исследовании мы не ставили цели исследовать сети покоя, можно предположить, что выявленная деактивация компонентов СПРР может быть связана с вовлечением внутривисцеральных и межполушарных нейронных сетей в ответ на стрессовое воздействие.

Ограничением данной работы является особенность стимуляции, которая рассматривалась в качестве стрессогенного действия. Электрическая стимуляция помимо стрессового воздействия оказывает и тактильную стимуляцию. Из литературы известно, что за поверхностную и глубокую чувствительность ответственны корковые отделы постцентральной извилины [12]. В данной работе была выявлена активация в области островка, что отлично от вышеуказанной тактильной зоны. Принимая во внимание опубликованные работы, доказывающие связь стрессового воздействия и активации островковой коры, выявленная нами активация этой зоны с помощью фМРТ зона была расценена как результат стрессового воздействия электрического тока.

Выявленные в ходе работы особенности функциональной активности головного мозга при ИБС требует проведения дальнейших исследований, в т.ч. с привлечением специалистов по нейропсихологии, нейрофизиологии и молекулярной биологии. Актуальным остается вопрос, что первично: изменение мозговых механизмов регуляции стресса или ИБС; ведет ли нарушение нейрональной активации к ускорению развития ИБС или у людей, испытывающих специфические болевые ощущения компенсаторно происходит функциональная реорганизация мозга.

Возможно, результаты этих экспериментов в будущем позволят уточнить роль психоэмоционального стресса в патогенезе ишемической болезни сердца.

Выводы

Проведенное исследование позволило выявить особенности функциональной активации головного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца в ответ на психоэмоциональный стресс. По сравнению с контрольной группой у больных ИБС была обнаружена дополнительная зона активации в области правого островка и крыши островка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cardiovascular diseases (CVDs)/ Fact sheet/Reviewed September 2016.*
2. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.*
3. *Hermann Nabi, Mika Kivimäki, G. David Batty, et al. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: the Whitehall II prospective cohort study. Eur Heart J. 2013 Sep 7; 34(34): 2697–2705.*
4. *Chrisanthy P. Vlachaki, Katerina Maridaki-Kassotaki. Coronary Heart Disease and Emotional Intelligence. Glob J Health Sci. 2013 Nov; 5(6): 156–165.*
5. *Brown A.D., Barton D.A., Lambert G.W. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. CNS Drugs. 2009; 23(7):583-602. DOI: 10.2165/00023210-200923070-00004.*
6. *Hermann Nabi, Martica Hall, Markku Koskenvuo et al. Psychological and Somatic Symptoms of Anxiety and Risk of Coronary Heart Disease: The Health and Social Support Prospective Cohort Study. Biol Psychiatry. 2010 Feb 15; 67(4): 378–385. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.07.040.*
7. *Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002;4:86–91. / Pogosova G.B. Depression – a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death. Cardiology 2002; 4: 86-91.*
8. *Watkins L.L., Koch G.G., Sherwood A. et al. Association of Anxiety and Depression With All-Cause Mortality in Individuals With Coronary Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2013 Apr; 2(2). DOI: 10.1161/JAHA.112.000068.*
9. *Беляев А., Пек Кюн К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике, Russian electronic journal of radiology, 2014; 1: 14-23. / Belyaev A., Peck Kyung K., Brennan N., Holodny A. Clinical application of functional magnetic resonance imaging. Russian electronic journal of radiology, 2014; 1: 14-23.*
10. *Nowak M., Holm S., Biering-Sørensen F. et al. "Central command" and insular activation during attempted foot lifting in paraplegic humans. Hum Brain Mapp. 2005 Jun;25(2):259-65. DOI: 10.1002/hbm.20097.*
11. *Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain // Nat. Rev. Neurosci – 2001. – №2 (10). – P.685–694.*
12. *Gleveckas-Martens N. Somatosensory System Anatomy. Emedicine Medscape, 2013.*



Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса®. МНН: ранолазин. Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство. Показания к применению: Стабильная стенокардия. Способ применения и дозы: Препарат принимают вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с ХСН (III-IV функциональные классы по классификации NYHA), с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с массой тела пациентов менее 60 кг и пациентов старше 65 лет, а также для пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp (P-гликопротеин), рекомендуется титрация дозы препарата. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел Состав); дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амiodарона; с сotalолом. дети до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; масса тела пациента менее 60 кг; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональные классы по классификации NYHA); синдром врожденного удлиненного интервала QT в анамнезе; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; недостаточность изофермента CYP2D6; одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-gp (P-гликопротеин) (верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения побочных эффектов. В этом случае необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2-х недель. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: индукторы и сильные ингибиторы фермента CYP3A: не использовать Ранексу® (см.противопоказания); умеренные ингибиторы CYP3A: рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина; CYP3A субстраты: ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симvastатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 (например, симvastатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, зверолимус); Ингибиторы/субстраты P-гликопротеина:ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является умеренным ингибитором P-gp и может увеличить концентрацию субстратов P-gp в плазме крови. Тканевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению ЛП 001978-23.01.2013 (с внесенными изменениями от 29.05.2014).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранекса от 23.01.2013 (с внесенными изменениями от 29.05.2014)

ФОРТЕЛИЗИН® В СРАВНЕНИИ С МЕТАЛИЗЕ® ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФРИДОМ1

Марков В.А.¹, Дупляков Д.В.², Константинов С.Л.³, Клейн Г.В.⁴, Аксентьев С.Б.⁵, Платонов Д.Ю.⁶, Вышлов Е.В.¹, Пономарев Э.А.⁷, Рабинович Р.М.⁶, Макаров Е.Л.⁸, Кулибаба Е.В.⁹, Крицкая О.В.¹⁰, Баранов Е.А.¹¹, Талибов О.Б.¹², Герасимец Е.А.¹³

¹НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

³ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

⁴ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»

⁵ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»

⁶ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»

⁷ГУЗ Волгоградской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»

⁸ГБУЗ Нижегородской области «Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода»

⁹ГБУЗ Владимирской Области «Городская Больница № 4 г. Владимира»

¹⁰ГУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница»

¹¹ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5»

¹²ФКБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

¹³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

FORTELYZIN® VERSUS METALYSE® IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL FRIDOM 1

Markov V.A.¹, Duplyakov D.V.², Konstantinov S.L.³, Klein H.V.⁴, Aksentiev S.B.⁵, Platonov D. Ju.⁶, Vyashlov Eu.V.¹, Ponomarev Ed.A.⁷, Rabinovich R.M.⁶, Makarov Eu.L.⁸, Kulibaba E.V.⁹, Krickaya O.V.¹⁰, Baranov Eu.A.¹¹, Talibov O.B.¹², Gerasimetc E.A.¹³

¹Research Institute for Cardiology “Tomsk National Research Medical Centre Russian Academy of Science, Russia

²Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia

³Sant Ioasafa Belgorod Regional Clinical Hospital, Russia

⁴P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Russia

⁵Ryasan Regional Clinical Hospital, Russia

⁶Tver Regional Clinical Hospital, Russia

⁷Volgograd City Emergency Clinical Hospital № 25, Russia

⁸Nizny Novgorod Emergency Care Station, Russia

⁹Vladimir City Hospital № 4, Russia

¹⁰Zabaikalsky Regional Clinical Hospital, Russia

¹¹Nizny Novgorod City Hospital № 5, Russia

¹²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

¹³Peoples' Friendship University of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность однократного болюсного введения препарата Фортелизин® в сравнении с однократным болюсным введением препарата Метализе® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) в первые 12 часов от начала заболевания.

Материалы и методы: исследование ФРИДОМ1, проходившее с 2014 по 2016 гг. в 11 клинических центрах России, было запланировано как исследование по оценке «не меньшей эффективности» (non-inferiority study). В исследование было включено 382 пациента с ОИМнСТ, которые путем рандомизации методом «конвертов» были распределены поровну в группы Фортелизина® и Метализе®.

Фортелизин® вводился в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10-15 сек, Метализе® болюсно – в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела.

Тромболитическая терапия сопровождалась антикоагулянтной (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин), двойной антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) терапией в стандартных дозировках с последующим плановым в течение 3-24 часов или спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в случае неэффективного тромболитика. Наблюдение проводилось в течение 30 дней с момента рандомизации.

Результаты: исследование показало, что применение Фортелизина® позволяет достигнуть 80 % реперфузии по данным ЭКГ к 90 мин после тромболитика и 70 % реперфузии по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3). Эти результаты оказались сравнимы с применением препарата Метализе®.

Оценка «не меньшей эффективности», проводимая по разнице критерия КАГ (TIMI 2 + TIMI 3) в группах Фортелизина® и Метализе®, оказалась равной 0,81 % и не выходила за предел клинической значимости 12,5 %, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу «не меньшей эффективности» Фортелизина® перед Метализе®.

Первичная конечная комбинированная точка в исследовании ФРИДОМ1, определяемая как сумма смертей от любых причин + повторный инфаркт миокарда + кардиогенный шок, оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® – 12,63 % и 12,56 % ($p > 0,99$) соответственно, и сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM – 12,4 %.

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах. Наблюдалось по одному пациенту в каждой из групп с большим кровотечением, потребовавшим переливания крови. Малых кровотечений наблюдалось значительно меньше в группе Фортелизина® – 3,7 %, по сравнению с группой Метализе® – 10,5 % ($p = 0,02$).

Заключение: исследование показало, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг в сочетании с антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим ЧКВ является не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата Метализе®, вводимого однократным болюсом в дозе 30-50 мг в сочетании с аналогичным лечением, у больных ОИМнСТ не позднее 12 часов от начала заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитика, фармакоинвазивная стратегия, Фортелизин®, Метализе®

SUMMARY

Aim: To assess the efficacy and safety of the single bolus of Fortelyzin® agent in comparison with the single bolus of Metalyse® agent in ST-segment elevation myocardial infarction patients with 12 hours after symptoms onset.

Methods: The FRIDOM1 trial was planned as “non-inferiority study” and was performed in 11 Russian clinical centers since 2014 till 2016.

382 STEMI patients were equally randomized in Fortelyzin® and Metalyse® groups.

Fortelyzin® was introduced in the dosage of 15 mg by single bolus during 10-15 sec without body mass limitations; Metalyse® – also by single bolus in the dosage of 30-50 mg in accordance of body mass.

Thrombolytic therapy was coupled with anticoagulant (nonfractionated or low molecular weight heparin) and double antiagregant (acetylsalicylic acid and clopidogrel) treatment in standard dosages and followed by percutaneous coronary intervention (PCI). Emergency PCI was performed if thrombolysis failed; otherwise PCI was performed in 3-24 hours after thrombolysis. The FRIDOM1 study was performed up to 30 days after randomization.

Results: The trial showed that after Fortelyzin® treatment the reperfusion according to 90 min ECG data occurred in 80 % and according to coronary angiographic data (CAG) in – 70 %. These results were similar in comparison with Metalyse® group.

The assessment “of non-inferiority study” was performed by the difference in CAG criteria (TIMI 2 + TIMI 3) in Fortelyzin® and Metalyse® groups. This criteria was equal 0,81 % and didn't come out of the corridor of 12,5 % of clinical evidence. Such proved the “non-inferiority” hypothesis of Fortelyzin® versus Metalyse®.

The primary combined end point in FRIDOM1 trial was a composite of death of any case, reinfarction and cardiogenic shock up.

This primary combined end point in FRIDOM1 trial occurred in 12,63 % in Fortelyzin® and 12,56 % ($p > 0,99$) in Metalyse® groups and was similar with STREAM primary end point data – 12,4 %.

In FRIDOM1 trial there was no intracranial hemorrhage in both groups. Major bleeding was in 1 patient in each group and they required the blood transfusion. Minor bleeding were statistically less in Fortelyzin® group – 3,7 %, than in Metalyse® group – 10,5 % ($p = 0,02$).

Conclusion: the trial showed that single bolus of Fortelyzin® in the dosage of 15 mg together with anticoagulant and double antiagregant therapy coupled with timely PCI is not less effective and safe than the single bolus of Metalyse® in the dosage of 30-50 mg together with the for named treatment in STEMI patients within 12 hours after symptoms onset.

Keywords: STEMI, thrombolysis, pharmaco-invasive strategy, Fortelyzin®, Metalyse®

Марков Валентин Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, исследователь-координатор, 8 (3822) 55-36-89, markov@cardio.tsu.ru
Дуляков Дмитрий Викторович	доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43, 8 (846) 373-70-82, duplyakov@yahoo.com
Константинов Сергей Леонидович	заведующий отделением неотложной кардиологии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9, 8 (4722) 50-49-84, konstantinov5@yandex.ru
Клейн Гарри Вальтерович	заведующий отделением кардиореанимации ГОБУЗ «Мурманской областной клинической больницы им. П.А. Баяндина», 183047, г. Мурманск, ул. Павлова, д. 6, 8 (8152) 25-02-24, gklein@hotmail.ru
Аксентьев Сергей Брониславович	кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, За, 8 (4912) 36-02-34, aksentiev@mail.ru
Платонов Дмитрий Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 105, 8 (4822) 55-58-78, Diplato64@mail.ru
Вышлов Евгений Викторович	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, 8 (3822) 56-52-82, evv@cardio-tomsk.ru
Пономарев Эдуард Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ГУЗ Волгоградской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 74, 8 (8442) 58-54-13, Ponomarev67@mail.ru
Рабинович Роберт Михайлович	кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением с ПРИТ ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 105, 8 (4822) 77-54-20, r_r_m@yandex.ru
Макаров Евгений Леонтьевич	кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ Нижегородской области «Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода», 603115, г. Нижний Новгород, ул. Чачиной, д. 24, 8 (8314) 34-44-10, makarovel2010@yandex.ru
Кулибаба Елена Викторовна	кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ Владимирской области «Городская Больница № 4 г. Владимира», 600020, Владимир, ул. Каманина, д. 6, 8 (4922) 53-50-71, kulibaba@pochta.ru
Крицкая Ольга Викторовна	заместитель главного врача ГУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница», руководитель регионального сосудистого центра, 672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, д. 7, 8 (3022) 31-43-24, kkb-rsc@yandex.ru
Баранов Евгений Алексеевич	заведующий отделением ОРИТ ОКС ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», 603005, г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34, 8 (8314) 32-70-01, orit@pharmnn.ru
Талибов Олег Букарович	кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФКБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 8 (495) 225-51-94, oleg.talibov@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Герасимец Евгений Алексеевич	аспирант ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 8 (915) 158-40-18, j.hydro@ya.ru

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или, в случае неэффективного тромболитизиса, спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), «фармакоинвазивная стратегия», является второй после первичного ЧКВ стратегией реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) [1, 2].

В 2012 г. Минздрав России зарегистрировал оригинальный отечественный тромболитический препарат Фортелизин® (ЛП-001941 от 18.12.2012) для лечения пациентов с ОИМнСТ.

Результаты доклинического и регистрационных клинических исследований Фортелизина® были опубликованы ранее [3, 4].

Результаты пострегистрационного применения Фортелизина® на догоспитальном и раннем госпитальном этапах говорят о сравнимых с Актилизе® и Метализе® эффективности и безопасности у пациентов с ОИМнСТ [5, 6, 7, 8].

Опубликованные результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) показали, что «...сочетание догоспитального (или раннего) тромболитизиса с современной антитромботической терапией и последующей своевременной коронарной ангиографией (КАГ) и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у пациентов с острым ОИМнСТ...» [9].

Актуальность проведения тромболитизиса на догоспитальном или раннем госпитальном этапах в России и результаты исследования STREAM явились одними из оснований для проведения пострегистрационного многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования ФРИДОМ1 с целью оценки эффективности и безопасности препарата Фортелизин® при его однократном болюсном введении у пациентов с ОИМнСТ в сравнении с однократным болюсным введением препарата Метализе® у больных ОИМнСТ в первые 12 часов от начала заболевания.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования **ФРИДОМ1** (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромболитизиса в сравнении с Метализе®) (NCT02301910 Format 1) был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров и полностью соответствует этическим нормам Хельсинской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

В исследовании приняло участие 382 пациента, по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Рандомизация осуществлялась методом «конвертов».

В исследовании принимали участие пациенты обоего пола в возрасте 18 лет и старше без ограничения возраста с диагнозом ОИМнСТ, давностью болевого синдрома не более 12 ч и невозможностью выполнения первичного ЧКВ в течение 1 часа от момента первого медицинского контакта.

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

Первый пациент был включен 27 октября 2014 г., последний – 24 июля 2016 г. Исследование было проведено в 11 клинических центрах, 361 пациент получил тромболитическую терапию на госпитальном этапе, 21 – на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи (СМП).

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

Все включенные в исследование пациенты получали лечение на догоспитальном и госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела,

нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в стандартных дозировках, Фортелизин® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболитизиса и плановое ЧКВ – через 3–24 ч после проведения тромболитизиса, сопровождающегося положительной ЭКГ – динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

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

Критериями эффективности являлись:

1. ЭКГ-признаки реперфузии миокарда: снижение сегмента ST на 50 % от исходного в отведениях, где его подъем был максимальным, через 90 мин после тромболитизиса;

2. КАГ признаки реперфузии миокарда: изменение критериев TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) с 0 степени на 2–3 степень и TFC (TIMI Frame Count), равное 25–40 кадров при TIMI 3 и 41–60 кадров при TIMI 2;

3. Количество смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от любой причины, кардиогенного шока, повторных инфарктов миокарда (ИМ), увеличения сердечной недостаточности (СН), повторной реваскуляризации ИСКА и повторной госпитализации, обусловленной ССЗ в течение 30 дней с момента рандомизации;

4. Первичная комбинированная конечная точка: смерть от любых причин + повторный ИМ + кардиогенный шок.

Критериями безопасности являлись:

1. Частота больших кровотечений;

2. Внутрочерепное кровоизлияние;

3. Переливание крови;

4. Частота малых кровотечений.

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование по оценке «не меньшей эффективности» (non-inferiority study). Оценка основных результатов была проведена в популяции ИТТ по «намерению лечить» (intention to treat). Как известно, общепринятые границы, в рамках которых проверяется гипотеза «не меньшей эффективности» составляют от 15 до 20 % [10].

Границей «не меньшей эффективности» (количество пациентов с достижением TIMI 2 + TIMI 3 по данным КАГ) был выбран показатель равный 12,5 %, таким образом в исследовании ФРИДОМ1 был применен достаточно строгий подход.

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

Расчет необходимой выборки пациентов проводился с учетом мощности 80 % и планирования исследования не меньшей эффективности в параллельных группах [11]. Нулевая гипотеза (H0) состояла в том, что тромболитическая терапия препаратом Фортелизин® хуже стандартной тромболитической терапии препаратом Метализе®.

Альтернативная гипотеза (H1) состояла в том, что терапия препаратом Фортелизин® не менее эффективна, чем стандартная тромболитическая терапия препаратом Метализе®.

Все данные, внесенные в клиническую базу данных, были представлены в виде листингов по каждому пациенту и отсортированы по группам (Фортелизин® или Метализе®), номеру пациента и визиту.

Показатели (переменные исследования) с интервальным типом шкалы были объединены для каждой группы с использованием следующих описательных статистик: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD), медиана, 25- и 75-перцентили (Q1 и Q3, соответственно), минимум и максимум, стандартная ошибка средней, 95 % ДИ. В рамках общего подхода ДИ построены с использованием асимптотических методов для 95 % доверительной области. Все статистические тесты проведены как двусторонние. Все тесты проведены для номинального уровня ошибки I рода, не превышающего 0,05.

Частота достижения конечных точек была описана с помощью абсолютных и относительных значений, приведены двусторонние 95 % ДИ. Различия частот описаны через абсолютную и относительную разницы рисков с 95 % ДИ для этих показателей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов R 3.0.1 © The R Foundation for Statistical Computing и Graph Pad Prism 7, Graph Pad Software Inc.

Результаты

Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и ключевые временные интервалы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах Фортелизина® и Метализе®

Характеристики	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	p
Пол, м/ж (%)	146/45 (76,4/23,6)	158/33 (82,7/17,3)	0,16
Возраст (лет) min-max	58,99 ± 9,96 34-87	60,01 ± 11,25 32-92	0,55
Старше 75 лет	12 (6,2 %)	24 (12,5 %)	0,03
Вес (кг) min-max	83,82 ± 14,52 47-123	84,89 ± 15,29 50-150	0,63
Рост (см) min-max	171,5 ± 7,09 152-189	171,3 ± 8,47 150-190	0,79
ИМТ min-max	28,47 ± 4,50 19,4-40,7	28,91 ± 4,57 20,2-46,3	0,45
Инфаркт миокарда, n (%)	23 (12,0)	22 (11,5)	>0,99
АГ, n (%)	144 (75,4)	146 (76,4)	>0,99
СД, n (%)	27 (14,1)	27 (14,1)	>0,99
ГЛП II типа, n (%)	165 (86,4)	173 (90,6)	0,26
Курение, n (%)	75 (39,3)	71 (37,2)	0,75
ЧКВ, n (%)	8 (4,2)	9 (4,7)	>0,99
АКШ, n (%)	2 (1,0)	1 (0,5)	>0,99
Подъем сегмента ST (мм) max	3,58 ± 1,96 11	3,44 ± 2,08 10	0,89
ЧСС, уд/мин	75,87 ± 14,68	75,9 ± 14,97	>0,99
САД, мм рт. ст.	118,6 ± 8,15	117,8 ± 11,89	0,82
ДАД, мм рт. ст.	74,69 ± 7,19	74,07 ± 7,21	0,91
**Локализация ИМ, n (%)			
передний	81 (42,6)	87 (45,6)	0,61
нижний	107 (56,0)	101 (52,9)	0,61
другая	2 (1,1)	5* (2,6)	0,45
СН, n (%) Killip I	166 (87,4)	166 (86,9)	>0,99
Killip II	16 (8,4)	18 (9,4)	0,86
Killip III	5 (2,6)	5 (2,6)	>0,99
Killip IV	3 (1,6)	2 (1,1)	>0,99
Шкала Grace, отн. ед.	138,2 ± 27,98	138,7 ± 29,49	0,81
Время «боль-игла», мин min-max	205,8 ± 104,7 40-630	203,7 ± 89,9 50-533	0,50
Время от ТЛТ до КАГ, ч, min-max	7,03 ± 2,4 1,3-23,1	5,84 ± 2,6 0,78-23,8	0,70

Приведенные данные показывают, что в исследовании ФРИДОМ1 в группы Фортелизина® и Метализе® были включены сопоставимые пациенты.

Кардиогенный шок при поступлении был диагностирован в группе Фортелизина® у 8 пациентов: Killip IV – у 3-х пациентов, Killip III – у 5 пациентов, в группе Метализе® у 7 пациентов: Killip IV – у 2-х пациентов, Killip III – у 5 пациентов.

Среднее значение индекса Grace у пациентов с кардиогенным шоком в группе Фортелизина® (n = 8) было равно 195 баллам, в группе Метализе® (n = 7) – 180 баллам.

В группе Фортелизина® у 16 пациентов тромболизис был проведен после 6 ч от начала заболевания. Среднее время «боль-игла» составило 7,73 ч, максимальное время «боль-игла» было равно 10,5 ч.

Значения представлены в виде средней ± стандартное отклонение (SD), абсолютного количества (n), или доли в круглых скобках (%).

** У 2-х пациентов в группе Метализе® была определена нижняя локализация ИМ, переходящая на правый желудочек.*

*** У 1 пациента в группе Фортелизина® ИМ не сопровождался подъемом сегмента ST.*

АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ГЛП – гиперлиппротеинемия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений.

В группе Метализе® у 11 пациентов тромболизис был проведен после 6 ч от начала заболевания. Среднее время «боль-игла» в этой группе составило 7,38 ч. Максимальное время «боль-игла» было равно 8,8 ч.

Разница в количестве пациентов старше 75 лет, принимавших участие в исследовании, в группах Фортелизина® и Метализе® не оказала влияния на показатель среднего значения возраста пациентов ($p = 0,55$).

Оценка эффективности тромболизиса осуществлялась по критериям, приведенным ранее.

Через 90 мин после проведения ТЛТ у 152 пациентов (80,0 %) в группе Фортелизина® ($n=190$) и у 153 пациентов (80,1 %) в группе Метализе® ($n = 191$) было отмечено снижение сегмента ST на 50 % от исходного (табл. 2).

Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группе Фортелизина® наблюдалось у 133 пациентов из 190 (70,0 %); в группе Метализе® - у 131 пациента из 185 (70,8 %).

Спасительное ЧКВ в группе Фортелизина® было проведено у 40 пациентов (21 %), в группе Метализе® - у 38 пациентов (20,5 %). У 2-х пациентов в группе Фортелизина® с положительной ЭКГ-динамикой сохранялся болевой синдром, в связи с чем им было проведено спасительное ЧКВ.

Плановое ЧКВ в группе Фортелизина® было проведено у 150 из 190 пациентов (79,0 %), в группе Метализе® - у 147 из 185 (79,5 %).

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

По данным КАГ у 5 из 8 пациентов с кардиогенным шоком в группе Фортелизина® наблюдалось восстановление кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3. У 3-х пациентов было проведено спасительное ЧКВ.

В группе Метализе® по данным КАГ восстановление кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3 наблюдалось у 5 из 7 пациентов с кардиогенным шоком. У 2-х пациентов с кардиогенным шоком в группе Метализе® было проведено спасительное ЧКВ.

Данные по эффективности у пациентов в группе Фортелизина®, которым препарат вводили после 6 ч от начала заболевания, показывают, что восстановление кровотока по данным КАГ наблюдалось в 69 % случаев, что соответствует результатам КАГ, полученным у пациентов, которым Фортелизин® вводили до 6 ч от начала заболевания - 70 %.

В исследовании ФРИДОМ1 оценка «не меньшей эффективности» проводилась по разнице достижения реперфузии

по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группах Фортелизина® и Метализе®.

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

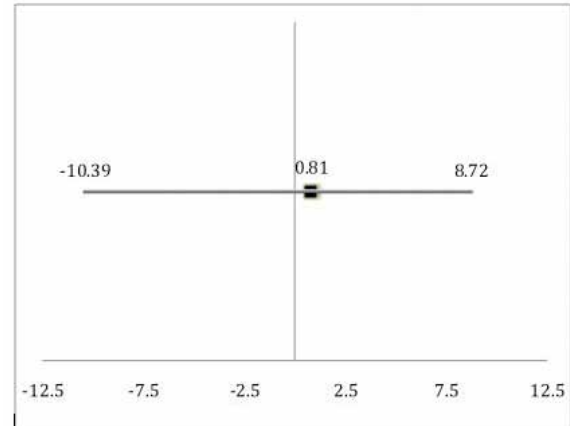


Рисунок 1. Проверка гипотезы «не меньшей эффективности» препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95 % ДИ)

Частота регистрации критериев эффективности, включая первичную комбинированную конечную точку, показала сходные значения, статистически значимые различия отсутствуют (табл. 3).

Большие кровотечения, потребовавшие переливания крови, наблюдались дважды: по одному случаю в группе Фортелизина® и в группе Метализе®. Было отмечено значимо меньшее количество малых кровотечений в группе Фортелизина® по сравнению с Метализе® ($p=0,02$) (табл. 4).

Внутричерепных кровотечений не наблюдалось в обеих группах. Ишемический инсульт был диагностирован у одного пациента в группе Метализе®.

Ни у одного пациента с кардиогенным шоком в группах Фортелизина® и Метализе® не наблюдалось больших кровотечений и геморрагического инсульта.

Таблица 2. Критерии эффективности ТЛТ по ЭКГ и КАГ

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 191)			p
	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ	
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50 %	152	80,0	73,6-85,4	153	80,1	73,7-85,5	0,87
	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 185)*			
TIMI 0	46	24,2	18,3-30,9	33	17,8	12,4-23,8	0,21
TIMI 1	11	5,8	2,9-10,1	21	11,4	7,2-16,8	0,04
TIMI 2	61	32,1	25,5-39,2	58	31,4	24,7-38,6	0,91
TIMI 3	72	37,9	31,0-45,2	73	39,5	32,3-46,9	0,84
TIMI 2 + TIMI 3	133	70,0	62,9-76,4	131	70,8	63,7-77,2	0,76
TFC при TIMI 2	40,7 ± 7,0			40,1 ± 5,0			0,92
TFC при TIMI 3	29,2 ± 4,0			29,9 ± 5,0			0,76

Значения представлены в виде средней ± стандартное отклонение (SD), абсолютного количества (n), или доли в круглых скобках (%).

*У 6-ти пациентов в группе Метализе® КАГ не проводилась.

Таблица 3. Критерии эффективности тромболиза в течение 30 дней после рандомизации

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190) n (%)	Метализе® (n = 191) n (%)	p
Смерть от любой причины	7 (3,8)	7 (3,8)	>0,99
Кардиогенный шок	9 (4,7)	10 (5,3)	>0,99
Повторный ИМ	8 (4,2)	7 (3,8)	0,79
Увеличение СН	15 (7,9)	18 (9,4)	0,71
Смерть от ССЗ	7 (3,8)	7 (3,8)	>0,99
Повторная реваскуляризация ИСКА	2 (1)	2 (1)	>0,99
Повторная госпитализация, обусловленная ССЗ	0	1 (0,5)	>0,99
Смерть от любой причины + повторный ИМ + кардиогенный шок	24 (12,63)	24 (12,56)	>0,99

Таблица 4. Частота кровотечений, внутричерепных кровоизлияний и переливаний крови в течение 30 дней после рандомизации

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 191) n (%)	Метализе® (n = 191) n (%)	p
Большие кровотечения	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,99
Внутричерепное кровоизлияние	0	0	>0,99
Малые кровотечения	7 (3,7)	20 (10,5)	0,02
Переливание крови	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,99

Обсуждение

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование «не меньшей эффективности» в сравнении с препаратом Метализе®, который является «золотым стандартом» ТЛТ ОИМпСТ, особенно на догоспитальном этапе, а также в рамках проведения фармакоинвазивной стратегии лечения ОИМпСТ.

Исследование показало, что применение Фортелизина® позволяет достигнуть 80 % реперфузии по данным ЭКГ к 90 мин после тромболиза и 70 % реперфузии по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3). Эти результаты оказались сравнимы с применением препарата Метализе®.

По данным исследования ФРИДОМ1 коронарный кровоток после ТЛТ + ЧКВ восстановился у 96 % пациентов в обеих группах.

В исследовании STREAM после применения Метализе® в сочетании с ЧКВ кровоток восстановился также в 96 % случаев, а восстановление кровотока после ТЛТ по данным КАГ составило 74,1 %.

Незначительная разница реперфузии после ТЛТ, видимо, обусловлена более поздним проведением КАГ и планового ЧКВ в исследовании STREAM, которое составило 17 ч по сравнению с исследованием ФРИДОМ1, где этот показатель был равен 8,1 ч в группе Фортелизина® и 6,8 ч в группе Метализе®.

Можно отметить существенное различие в количестве спасительных ЧКВ в исследовании ФРИДОМ1, как в группе Фортелизина®, так и в группе Метализе® по 20 %, в сравнении с 36,3 % в исследовании STREAM при применении Метализе®. Однако, эти различия не повлияли ни на данные по реперфузии, ни на другие показатели эффективности, в частности: в исследовании ФРИДОМ1 смерть от ССЗ в течение 30 дней со дня рандомизации составила 3,8 % как в группе Фортелизина®, так и в группе Метализе®, и соответствовала результатам смертности в исследовании STREAM – 3,3 %.

Результаты исследования показали, что восстановление кровотока по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3) у пациентов в группе Фортелизина® с 6 по 12 ч от начала заболевания составило 69 %, и 70 % – у пациентов до 6 ч от начала заболевания.

В исследовании ФРИДОМ1 кардиогенный шок в течение 30 дней с момента рандомизации наблюдался в 4,7 % пациентов в группе Фортелизина® и 5,3 % в группе Метализе®, для сравнения – в группе Метализе® в исследовании STREAM этот показатель равен 4,4 %. Было показано, что применение препарата Фортелизин® у пациентов с кардиогенным шоком Killip III и Killip IV по данным КАГ приводит к восстановлению кровотока в 60 % случаев и не сопровождается развитием геморрагического инсульта и большими кровотечениями.

Первичная конечная комбинированная точка в исследовании ФРИДОМ1, определяемая как сумма смертей от любых причин + повторный ИМ + кардиогенный шок, оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® – 12,63 % и 12,56 % соответственно, сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM – 12,4 %.

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах. Наблюдалось по одному пациенту в каждой из групп с большим кровотечением, потребовавшим переливания крови.

Малых кровотечений было меньше в группе Фортелизина® – 3,7 %, по сравнению с группой Метализе® – 10,5 %. Это, может быть, связано с большей фибринселективностью Фортелизина® [12, 13].

Результаты исследования ФРИДОМ1 показали, что сроки проведения ЧКВ после тромболиза не влияют на безопасность проводимой ТЛТ.

Таким образом, проведенное исследование ФРИДОМ1 подтвердило гипотезу «не меньшей эффективности». Полученные результаты критериев эффективности по данным ЭКГ, КАГ и первичной комбинированной конечной точки, а также количество больших и малых кровотечений показывают, что препарат Фортелизин® при его однократном болюсном введении в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела является не менее эффективным, чем препарат Метализе®, вводимый болюсно в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела у пациентов с ОИМпСТ не позднее 12 часов от начала заболевания. Исследуемые препараты продемонстрировали сходный профиль безопасности.

Заключение

Результаты исследования ФРИДОМ1 показали, что однократное болюсное введение в дозе 15 мг препарата Фортелизин® в сочетании с антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим ЧКВ в сравнении с препаратом Метализе® является безопасным и позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у пациентов с ОИМпСТ, давностью не более 12 часов.

Однолетние отдаленные результаты исследования ФРИДОМ1 будут опубликованы позднее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Кардиологический вестник. 2014, № 4: 5-60. / *Clinical guidelines Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction // Kardiologicheskij Vestnik. 2014, № 4: 5-60.*
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
3. Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасцев Е.В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® // Медицинский академический журнал. 2012, Т. 12, № 1. 80-86. // S.S.Markin, A.M.Semenov, E.V.Arzamascev, V.A.Markov et al. / *Fortelyzin in patients with acute myocardial infarction. //Medical Academic Journal* 2012 vol 12 № 1: 80-86.
4. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // Сибирский медицинский журнал. 2012, № 1: 27-32. // S.S. Markin, A.M. Semenov, V.A. Markov, E.V. Vyshlov et al. / *The trial of new made in Russia thrombolytic Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction // Siberian Medical Journal. 2012, №1: 27-32.*
5. Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. и др. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. 2016, № 3. 101-106. / *Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V., Kastanyan A.A. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation // Rus J Cardiol* 2016, 3(131): 99-104.
6. Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С. и др. Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2016; 12(2):160-165. / *E.S. Mazur, R.M. Rabinovich, V.V. Mazur, N.S. Kuznetsova et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice // Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12(2):160-165.
7. Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения // Российский кардиологический журнал. 2015, № 1(117):53-58. / *V.A. Markov, E.V. Vyshlov, R.S. Karpov. Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. Russ J Cardiol* 2015, № 1 (117): 53-58.
8. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина. // Кардиология, № 2 (13), 2017,57-61. / *Vishlov E.V., Alekseeva Ya.V., Gerasimets E.A., Markov V.A. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. Kardiologija* 2017; 2:57-61.
9. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *N Engl J Med* 2013; 368:1379-87.
10. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
11. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. "Математическая статистика в клинических исследованиях"; ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2006 / *Sergienko V.I., Bondareva I.B. "Mathematical statistics in clinical trials", Geotar-Media, Moscow, 2006.*
12. Vestraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs // *The American Journal of Medicine.* 2000. Vol. 109. P. 52-58.
13. Kunadian V., Gibson C.M. Trombolytics and Myocardial Infarction // *Cadiovascular Therapeutics.* 2012. Vol. 30. P. 81-88.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ ОРАЛЬНОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т., Османкулова Г.Э., Дуйшеналиева М.Т., Мамасаидова С.Ш..

Национальный Центр Кардиологии и Терапии имени академика М.Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики, отделение хронической сердечной недостаточности

DETECT LATENT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AMONG HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE USING ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Noruzbaeva A.M., Kurmanbekova B.T., Osmankulova G.E., Duishenaliyeva M.T., Mamasaidova S.Sh.

Kyrgyz National Centre of Cardiology and Internal Medicine named after academician M.Mirrahimov

АННОТАЦИЯ

Цель: изучить характер и частоту латентных нарушений углеводного обмена у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии с помощью орального теста толерантности к глюкозе.

Материалы и методы: с помощью стандартного орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) с нагрузкой 75 г глюкозы определены латентные нарушения углеводного обмена (НУО) у 279 госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функциональный класс (ФК) II-IV (NYHA) различной этиологии, без нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа, а также приема сахароснижающих препаратов в анамнезе. Проведено общеклиническое обследование, включающее в себя сбор антропометрических данных, опрос по шкале FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), определение глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы, липидного спектра, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Результаты: ОТТГ проведен 279 пациентам с ХСН ФК II-IV (NYHA) различной этиологии (ишемическая болезнь сердца - 73,8%, пороки сердца - 21,1%, миокардиты и кардиомиопатии - 5,01%), в результате которого у 43,7% выявлены латентные НУО. Среди них НТГ - у 77 человек (27,6%), нарушенная гликемия натощак (НГН) - у 7 (2,5%), СД 2 типа впервые выявленный - у 38 больных (13,6%), 157 человек (56,3%) оказались без НУО. Общее количество баллов по опроснику FINDRISC оказалось достоверно выше в группах со скрытыми НУО, по сравнению с пациентами без НУО. В группах с НУО достоверно чаще встречались такие факторы риска (ФР), как ожирение, избыточная масса тела, гипоальфалипидемия и отягощенная наследственность по диабету. Показатели фракции выброса (ФВ) в группах с и без НУО достоверно не отличались. В то же время группа больных с впервые выявленным СД 2 типа имели большую длительность сердечной недостаточности (СН), по сравнению с группой без НУО.

SUMMARY

Objective: to evaluate character and frequency of latent carbohydrate metabolism disorders in hospitalized patients with chronic heart failure by dint of oral glucose tolerance test.

Materials and Methods: via standart oral glucose tolerance test (OGTT) latent carbohydrate metabolism disorders (CMD) are defined in 279 hospitalized patients with different etiology of chronic heart failure (CHF) functional class (FC) II-IV (NYHA) without impaired glucose tolerance (IGT), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and glucose-lowering drugs intake in anamnesis. Also were conducted such investigations as: anthropometric data, FINDRISK questionnaires, definition of the glycemic and lipid profiles, glycosylated hemoglobin, creatinine levels with estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI.

Results: During OGTT among 279 patients with different etiology (ischemic heart disease (IHD) - 73,8%, heart defects - 21,1%, myocarditis and cardiomyopathies - 5,01%) CHF FC II-IV (NYHA) IGT was identified in 77 (27,6%) patients, impaired fasting glucose (IFG) in 7 (2,5%) patients, T2DM newly diagnosed - in 38 (13,6%) patients, in 157 (56,3%) - CMD were not identified. Total number of points by FINDRISC questionnaire was significantly higher in groups with CMD, in comparison with group without CMD. Moreover, they were more likely to encounter such risk factors, as obesity, overweight, heredity and hypoalphalipidemia. Ejection fraction indicators in patients with and without CMD did not differ significantly. At the same time patients with T2DM had a long duration of CHF in comparison with patients without CMD.

Conclusion: Prevalence of latent CMD in patients with CHF FC II-IV (NYHA) without IGT, T2DM and glucose-lowering drugs intake in anamnesis, during OGTT, was significant - 43,7%. In patients with CHF more common CMD as IGT - 27,6% and T2DM - 13,6%, IFG was rarely occurred - in 2,5%. Such risk factors as obesity, overweight, heredity and hypoalphalipidemia were most often in patients with CMD. Patients with newly diagnosed T2DM had a longer duration, comparing with patients without CMD. But ejection fraction did not differ in patients with and without CMD.

Заключение: Распространенность латентных НУО у госпитализированных больных с ХСН ФК II-IV (НУНА) различной этиологии без НТГ и СД 2 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, выявленная в результате проведения ОТТГ, оказалась значительной – 43,7%. У больных ХСН чаще встречались такие скрытые НУО, как НТГ – 27,6% и впервые выявленный СД 2 типа – 13,6%, гораздо реже НГН – 2,5%. Такие ФР, как ожирение, избыточная масса тела, гипохолестеринемия и отягощенная наследственность по диабету чаще встречались у больных с НУО. Больные с впервые выявленным СД 2 типа имели большую длительность ХСН, в сравнении с больными без НУО. Однако по показателям ФВ больные с и без НУО не отличались.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нарушения углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет, оральный тест толерантности к глюкозе.

Keywords: chronic heart failure, disorders of carbohydrate metabolism, pre-diabetes, diabetes mellitus, oral glucose tolerance test

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Норузбаева Айгуль Мукашевна	д.м.н., профессор, заведующая отделением хронической сердечной недостаточности Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова. Тел.: +996 772 217018, E-mail: noruzbaeva@mail.ru
Османкулова Гузалия Эльдаровна	Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова, научный сотрудник отделения хронической сердечной недостаточности. Тел.: +996 772 040483, E-mail:
Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна	Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова, кардиолог консультативно-диагностического отделения. Тел.: +996 777 640088, E-mail: dmyskal@gmail.com
Мамасаидова Самид Шукржановна	Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова, врач-кардиолог отделения хронической сердечной недостаточности. Тел.: +996 555 655465, E-mail: samidahon@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Курманбекова Бермет Темирбековна	Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова, младший научный сотрудник отделения хронической сердечной недостаточности. Тел.: +996 772 090053, E-mail: bermet101191@gmail.com

Введение

Установлено, что около 40% пациентов с ХСН страдают СД 2 типа [1]. Такая коморбидность вызывает взаимное отягощение и прогрессирование данных патологий. Застой в малом и большом кругах кровообращения на фоне снижения сократительной способности миокарда, наряду с макро- и/или микроангиопатиями, миокардиальной и сосудистой нейропатией, почечной дисфункцией, безусловно, ухудшает клиническое течение и прогноз заболеваний.

На фоне патологической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) быстрее развивается и прогрессирует инсулинорезистентность (ИР), которая, в свою очередь, может инициировать и усугублять ХСН. Наличие ИР, наряду с применением ряда медикаментов при ХСН, в частности диуретиков, бета-адреноблокаторов, способствует развитию СД 2 типа. В то же время ряд медикаментов, которые используются для лечения СД 2 типа, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности (СН) и ухудшают прогноз при ХСН. В таких условиях двусторонней причинно-следственной связи особенно актуально выявление предиабетических состояний на фоне существующей ХСН.

Предиабет зачастую протекает бессимптомно. Так по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention) лишь 11% лиц с предиабетом знают о его наличии [2]. При этом данное патологическое состояние является одним из ведущих факторов риска развития СД 2 типа. По данным ряда авторов у 20-65% лиц с предиабетом в течение 5-6 лет развивается СД 2 типа [3,4]. В свою очередь, дисгликемические состояния

способствуют раннему развитию атеросклероза и, следовательно, могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений, что имеет огромное значение у больных ХСН. При этом в отличие от СД 2 типа, предиабетические состояния являются обратимыми, и при должной модификации образа жизни показатели углеводного обмена могут вернуться к уровню нормогликемии, что было продемонстрировано Программой по Предотвращению Диабета (Diabetes Prevention Program) [5].

Выявление скрытых НУО у пациентов с ХСН, а также установление характера этих нарушений и своевременная их коррекция, является чрезвычайно актуальной ввиду повышенной смертности и достоверного ухудшения прогноза в случае развития у них СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено обследование 279 пациентов с ХСН ФК (ФК) II-IV (НУНА) различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в отделении ХСН Национального Центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) имени академика М.Миррахимова. Диагноз ХСН устанавливали по наличию симптомов и признаков СН, а также в ходе проведения ЭхоКГ [6]. Для установления ФК СН использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА 1964) и 6-минутный тест с ходьбой [6].

Критерии включения: больные в период компенсации по ХСН ФК II-IV (НУНА) без НТГ и СД 2 и 1 типов, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, не старше 70 лет, находящихся на базисной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензин пре-вращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II,

бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов). Критерии исключения: наличие НТГ, СД 2 и 1 типов, возраст старше 70 лет, наличие на момент начала исследования острого коронарного синдрома, острой декомпенсации СН, дисфункции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), острых и хронических самостоятельных заболеваний печени, почек.

У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НЦКиТ имени академика М.Миррахимова.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза с опросом по шкале FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), рекомендованный основными диабетическими организациями (American Diabetes Association (ADA)) [7] и европейской (European Association for the Study of Diabetes) [8]), а также ВОЗ [9] для стратификации риска развития СД 2 типа. Шкала FINDRISC включала 8 пунктов, которые оценивались по баллам: возраст, индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ), частота приема овощей и фруктов, наличие регулярной физической нагрузки, прием гипотензивных препаратов и гипергликемия в анамнезе, а также наследственность по диабету. Результаты оценивались следующим образом: менее 7 баллов – низкий, 7-11 баллов – слегка повышен, 12-14 баллов – умеренный, 15-20 баллов – высокий и более 20 баллов – очень высокий риск развития СД 2 типа, соответственно. Также проведен объективный осмотр с измерением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), антропометрических данных (рост, вес, ИМТ). Расчет ИМТ проводился в период достижения компенсации СН по формуле: $ИМТ = \text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$. Лабораторные исследования включали: определение глюкозы венозной крови натощак, постпрандиальной 2-х часовой гликемии, HbA1c, липидного спектра и креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology). По рекомендации ВОЗ у всех 279 пациентов проведен стандартный ОТТГ для выявления латентных НУО [9]. После забора венозной крови натощак на анализ уровня глюкозы, пациент принимал натощак перорально 75 г глюкозы, растворенной в 100 мл кипяченной теплой воды. Прием длился не более 5 минут. Затем через 2 часа повторно проводился забор венозной крови на уровень глюкозы. Предиабетом считались НТГ и НГН. Согласно ВОЗ под НТГ принимались следующие значения гликемии натощак $< 7,0$ ммоль/л + 2-часовая постпрандиальная гликемия $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л; для диагностики НГН: значения гликемии натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л + 2-часовая постпрандиальная гликемия $< 7,8$ ммоль/л; под СД 2 типа подразумевалось наличие гликемии натощак $> 7,0$ ммоль/л + 2-часовая постпрандиальная гликемия $\geq 11,1$ ммоль/л [9].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ приложения Microsoft STATISTICA 8.0. Нормальность распределения определялась по критерию Shapiro-Wilks. Данные представлены как Me (25%-75%). Достоверность различий между двумя группами определялась с помощью непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова, более двух групп – по методу Крускал-Уоллис с сравнением двух групп парным тестом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; тест хи-квадрат для парного сравнения качественных данных. Достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст исследуемых пациентов составил 59 (54,0-65,0) лет, среди них мужчин – 53,7%. По этиологическому признаку чаще были госпитализированы больные с ХСН и ИБС – 73,8%, приобретенными пороками сердца (ППС) – 21,14%, миокардитами и кардиомиопатиями (КМП) – 5,01%. Чаще всего скрытые НУО выявлялись у больных с ИБС – 83,5%, реже ППС – 12,1% и КМП – 3,5%.

Средние показатели ИМТ оказались выше нормальных значений – 29,0 (25,2-32,8) кг/м², а ожирение имели 44,4% пациентов. Средняя ФВ составила 47,0% (35,0-60,0), а длительность СН – 3,0 (2,0-5,0) года. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХСН в общей группе

Показатели	Все пациенты (n=279)
Возраст (лет)*	59,0 (54,0 – 65,0)
Пол (муж., n(%) / жен., n (%))	150 (53,7%)/129 (46,3%)
Ожирение, n (%)	124 (44,4%)
ИМТ, кг/м ² *	29,0 (25,2 – 32,8)
КБС, n (%)	206 (73,8%)
Приобретенные пороки сердца, n (%)	59 (21,1%)
Миокардиты, n (%)	14 (5,01%)
FINDRISC (общее кол-во баллов)*	14,0 (10,0 – 18,0)
Менее 7 баллов по FINDRISC (низкий риск)	28 (10,03%)
7-11 баллов по FINDRISC (слегка повышен)	58 (20,7%)
12-14 баллов по FINDRISC (умеренный)	70 (25,08%)
15-20 баллов по FINDRISC (высокий риск)	81 (29,03%)
Более 20 баллов по FINDRISC (очень высокий риск)	42 (15,05%)
САД (мм.рт.ст)*	120 (118,0 – 145,0)
ДАД (мм.рт.ст)*	80 (70,0 – 90,0)
Глюкоза натощак (ммоль/л)*	4,56 (4,19 – 5,14)
СД впервые выявленный, n (%)	38 (13,6%)
НТГ, n (%)	77 (27,6%)
НГН, n (%)	7 (2,5%)
Без НУО, n (%)	157 (56,3%)
Наследственность по СД, n (%)	45 (16,12%)
Курение, n (%)	53 (18,9%)
АГ, n (%)	177 (63,4%)
СКФ по СКД-EPI (мл/мин/1,73м ²)*	64,5 (55,0 – 79,0)
ОХ (ммоль/л)*	4,1 (3,28 – 4,9)
ТГ (ммоль/л)*	1,31 (0,9 – 1,77)
ХС-ЛПНП (ммоль/л)*	2,37 (1,7 – 3,05)
ХС-ЛПВП (ммоль/л)*	1,1 (0,9 – 1,3)
ФВ, n (%)*	47,0 (35,0 – 60,0)
СНФК II, n (%)	75 (26,9%)
СНФК III, n (%)	156 (55,9%)
СНФК IV, n (%)	48 (17,2%)
Длительность СН*	3,0 (2,0 – 5,0)

Примечания: * - данные представлены как Me (25%-75%); ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, FINDRISC – The Finnish Diabetes Risk Score, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, НГН – нарушенная гликемия натощак, НУО – нарушения углеводного обмена, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ФВ – фракция выброса, СНФК – сердечная недостаточность функциональный класс.

Среди тестированных в общей группе в ходе проведения ОТТГ у 157 (56,3%) не было выявлено НУО, у 77 (27,6%) пациентов выявлена НТГ, у 7 (2,5%) - НГН и у 38 (13,6%) больных впервые диагностирован СД 2 типа. Таким образом, у 43,7% госпитализированных больных с ХСН ФК II-IV (NYHA) без НТГ и СД 2 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, при проведении ОТТГ выявлялись НУО в той или иной степени выраженности от предиабета (НТГ и НГН) до впервые выявленного СД 2 типа.

Для сравнительного статистического анализа клинико-лабораторных данных пациенты с ХСН были разделены на 3 группы: 1 группа – без НУО, 2 группа – с НТГ, 3 группа – с СД 2 типа впервые выявленным (таблица №2). Группа больных с НГН исключена из статистической обработки из-за малого количества пациентов – 7 человек (2,5%).

Опросник по FINDRISC подтвердил свою значимость для стратификации риска развития НУО у больных ХСН. Так, общее количество баллов было достоверно выше в группе с НТГ и СД 2 типа впервые выявленным, по сравнению с группой без НУО ($p=0,001$, $p=0,000$). Наличие таких факторов риска, как ожирение, избыточная масса тела и наследственность по диабету оказалось предсказуемо выше у больных с дисгликемией, чем среди пациентов ХСН без НУО ($p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,001$, соответственно). Пациенты с выявленным СД 2 типа достоверно отличались повышением как САД, так и ДАД, в сравнении с группой без НУО ($p=0,009$, $p=0,002$). По уровню общего холестерина (ОХ) достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено. В то же время, при анализе изменений липидного спектра, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) достоверно снижался в группе больных с СД 2 типа, в сравнении с группой без НУО ($p=0,05$).

Для выявления различий между исследуемыми группами в зависимости от показателей ФВ больные с НУО дополнительно подразделены на 3 группы: 1 группа – СН с сохраненной ФВ $\geq 50\%$ ($n=112$), 2 группа – СН со средним диапазоном ФВ 40-49% ($n=72$), 3 группа – СН со сниженной ФВ $< 40\%$ ($n=95$) (таблица 3). Как оказалось, наличие НУО и их тяжесть в зависимости от показателей ФВ у больных ХСН различной этиологии достоверно не отличались, кроме СН с ФВ менее 40%. Так, у пациентов без НУО достоверно чаще встречалась СН со сниженной ФВ ($p=0,029$). Это возможно связано с тем, что группы без НУО и с СД 2 типа между собой значительно отличались по количественному составу, что несомненно требует проведения дополнительных исследований.

В то же время выявлены достоверные отличия по длительности ХСН у больных с и без НУО, соответственно ($p=0,05$) (рисунок 1).

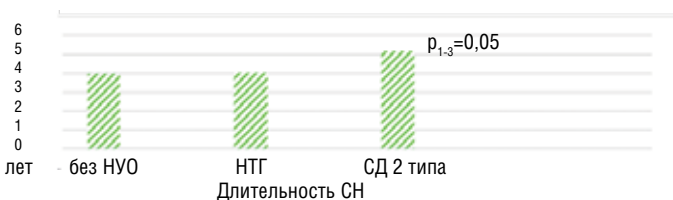


Рисунок 1. Зависимость НУО от длительности СН

Примечания: тест Краскел – Уоллис с сравнением двух групп парным тестом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; p – достоверность различий между сравниваемыми группами; **СН** – сердечная недостаточность; **НУО** – нарушения углеводного обмена; **НТГ** – нарушенная толерантность к глюкозе; **СД** – сахарный диабет.

Обсуждение

В настоящем исследовании нами продемонстрировано, что распространенность скрытых НУО, выявленных с помощью ОТТГ, оказалась значительной. Так, у 279 госпитализированных больных с ХСН ФК II-IV (NYHA) различной этиологии без НТГ и СД 2 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, латентные НУО встречались у 43,7%. Чаще всего встречались НТГ – 27,6% и СД 2 типа впервые выявленный – 13,6%, гораздо реже НГН – 2,5%. Похожие результаты получены в не-

скольких исследованиях [10, 11, 12], где количество латентных НУО при проведении ОТТГ колебалось в пределах 40-55%. Это значительно превышает выявленную распространенность при диагностике скрытых НУО с использованием определения тощачковой гликемии – до 10% [13,14], постпрандиальной гликемии – до 20% [13,14]. При использовании HbA1c в качестве диагностического маркера скрытых НУО у больных ХСН имеются разноречивые данные. Так, в ходе PARADIGM-HF выявлено 38% скрытых НУО [1], а в исследовании Lorenzo C. и соавт. только 5% [13]. По данным EUROASPIRE IV чувствительность ОТТГ в выявлении скрытых НУО у больных ХСН оказалась очень высокой – 96%, в сравнении с определением гликемии натощак – 75%, постпрандиальной гликемии – 40% и HbA1c – 17% [15]. Таким образом, ОТТГ является наиболее чувствительным методом в выявлении латентных НУО у больных ХСН.

Распространенность СД 2 типа и скрытых НУО при ХСН, по-видимому, зависит от этиологии СН. Так, часть ФР развития ИБС являются одновременно ФР развития СД 2 типа [16,17,18]. В настоящем исследовании у госпитализированных больных ХСН ИБС представлена у преобладающего большинства, из которых у 83,4% выявлены скрытые НУО.

При использовании шкалы FINDRISC отмечена прямая корреляционная связь между повышением количества баллов и наличием НУО. Таким образом, данная шкала подтвердила свою правомочность для стратификации риска развития СД 2 типа и может быть рекомендована для использования у больных ХСН [19, 20]. У больных с ХСН и впервые выявленным СД 2 типа отягощенная наследственность по диабету встречалась достоверно чаще, в сравнении с больными без НУО. Так, согласно проведенным ранее исследованиям [21, 22], наличие отягощенной наследственности по диабету увеличивало риск его развития в 3 раза. Наличие ожирения и избыточной массы тела, как и ожидалось, имело достоверную связь с развитием НУО у больных с ХСН. Согласно ВОЗ и National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III, данные ФР также самостоятельно ассоциируются с риском возникновения СД 2 типа и ХСН [23], и в этой взаимосвязи основная роль отводится ИР [24, 25]. При оценке показателей липидного спектра у больных с латентными НУО комплексные изменения, характерные для диабетической дислипидемии, не отмечались. Однако, в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа, в сравнении с группой без НУО, отмечалось достоверное снижение уровня ХС-ЛПВП, что перекликается с результатами Ying-Mei Feng и соавт., которые также отметили, что наличие гипоальфалипидемии ассоциировалось с НУО [26].

В ходе настоящего исследования установлена прямая зависимость выраженности НУО от длительности ХСН, что ранее было отмечено в исследовании Flores-Le Roux и соавт. [27]. В то же время при сравнении групп с и без НУО достоверной разницы по показателям ФВ не обнаружено. Так, по данным Suskin и соавт. выраженность НУО у больных ХСН влияла на тяжесть клинических симптомов, однако ФВ у больных с и без НУО также не отличалась [28].

Заключение

Распространенность латентных НУО у госпитализированных больных ХСН ФК II-IV (NYHA) различной этиологии без НТГ и СД 2 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, выявленная с помощью ОТТГ, была значительной – 43,7%. Чаще всего встречались такие НУО, как НТГ – 27,6% и СД 2 типа – 13,6%, реже НГН – 2,5%. У больных с ХСН и выявленными НУО достоверно чаще встречались такие ФР, как, избыточная масса тела, ожирение, гипоальфалипидемия и наследственность по диабету. Также отмечена прямая ассоциация между наличием НУО и увеличением количества баллов по FINDRISC. Не выявлено взаимосвязи между тяжестью НУО и показателями ФВ, однако отмечается прямая корреляция между наличием НУО и длительностью ХСН. Своевременное выявление с помощью ОТТГ скрытых НУО при ХСН дает возможность точнее определить их характер, начать превентивные немедикаментозные и медикаментозные вмешательства, что позволит снизить смертность и улучшить прогноз у этой категории тяжелых пациентов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов ХСН с различной степенью НУО

Показатели	1гр.-без НУО (n=157)	2гр.-НТГ (n=77)	3 гр.-СД вв (n=38)	*р
Возраст (лет)*	58,0 (52,0-64,0)	62,0 (55,0-66,0)	59,0 (55,0-64,0)	0,065
Пол (мужской, n(%) / жен, n (%))	87 (55,4%) / 70 (44,6%)	41 (53,2%) / 36 (46,8%)	18 (47,3%) / 20 (52,7%)	p ₁₋₂ =0,754 p ₁₋₃ =0,372
ИБС, n (%)	110 (70%)	63 (81,8%)	33 (86,8%)	p ₁₋₂ =0,054 p ₁₋₃ =0,035
ИБС+АГ, n (%)	73 (46,5%)	38 (49,4%)	24 (63,2%)	p ₁₋₂ =0,681 p ₁₋₃ =0,065
Приобретенные пороки сердца, n (%)	45 (28,7%)	10 (12,9%)	4 (10,5%)	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,02
Миокардиты, n (%)	10 (6,4%)	4 (5,2%)	0	p ₁₋₂ =0,721 p ₁₋₃ =0,023
Ожирение, n (%)	65 (41,4%)	32 (41,5%)	27 (71%)	p ₁₋₂ =0,981 p ₁₋₃ =0,001
ИМТ, кг/м ² *	28,0 (24,5-32,0)	28,9 (26,0-32,5)	32,3 (28,5-36,0)	p ₁₋₂ =0,219 p ₁₋₃ =0,000
FINDRISC (общее кол-во баллов)*	12,0 (9,0-15,0)	16,0 (13,0-18,0)	20,0 (18,0-22,0)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,000
САД (мм.рт.ст.)*	120,0 (120,0-140,0)	120,0 (110,0-145,0)	136,0 (120,0-160,0)	p ₁₋₂ =0,457 p ₁₋₃ =0,009
ДАД (мм.рт.ст.)*	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	82,0 (80,0-92,0)	p ₁₋₂ =0,330 p ₁₋₃ =0,002
Глюкоза натощак (ммоль/л)*	4,37 (4,07-4,7)	4,7 (4,3-5,15)	5,77 (4,9-7,15)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,000
Гликогемоглобин (%)*	6,6 (5,8-6,8)	6,3 (5,8-6,6)	6,8 (6,3-7,4)	p ₁₋₂ =0,608 p ₁₋₃ =0,054
Наследственность, n (%)	14 (8,9%)	9 (11,7%)	22 (57,9%)	p ₁₋₂ =0,310 p ₁₋₃ =0,001
Курение, n (%)	32 (20,38%)	15 (19,5%)	6 (15,8%)	p ₁₋₂ =0,871 p ₁₋₃ =0,521
АГ, n (%)	91(57,9%)	55 (71,4%)	31 (81,6%)	p ₁₋₂ =0,045 p ₁₋₃ =0,007
СКФ(СКД-ЕPI) (мл/мин/1,73м ²)*	73,0 (57,0-83,0)	61,0 (51,0-68,0)	63,0 (50,0-76,0)	0,189
ОХ (ммоль/л)*	4,1 (3,4-5,05)	4,26 (3,2-4,7)	3,9 (2,9-5,17)	0,475
ТГ (ммоль/л)*	1,26 (0,8-1,6)	1,4 (0,9-1,9)	1,4 (0,9-1,9)	0,126
ХС-ЛПНП (ммоль/л)*	2,4 (1,9-3,1)	2,49 (1,6-2,88)	2,1 (1,45-3,07)	0,112
ХС-ЛПВП (ммоль/л)*	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	0,9 (0,8-1,1)	p ₁₋₂ =0,777 p ₁₋₃ =0,05
ФВ (%)*	48,0 (35,0-60,0)	45,0 (35,0-57,0)	47,5 (41,0-62,0)	0,536
СНФК II, n (%)	41 (26,1%)	19 (24,7%)	15 (39,4%)	p ₁₋₂ =0,812 p ₁₋₃ =0,102
СНФК III, n (%)	98 (62,4%)	42 (54,5%)	16 (42,1%)	p ₁₋₂ =0,248 p ₁₋₃ =0,022
СНФК IV, n (%)	25 (15,9%)	16 (20,8%)	7 (18,4%)	p ₁₋₂ =0,358 p ₁₋₃ =0,709

Примечания: * - данные представлены как Me (25%-75%) тест Краскел –Уоллис с сравнением двух групп парным тестом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; тест хи-квадрат для парного сравнения качественных данных; **p** – достоверность различий между сравниваемыми группами; **ИБС** – ишемическая болезнь сердца, **АГ** – артериальная гипертензия, **ИМТ** – индекс массы тела, **FINDRISC** – The Finnish Diabetes Risk Score, **САД** – систолическое артериальное давление, **ДАД** – диастолическое артериальное давление, **СД** – сахарный диабет, **НТГ** – нарушенная толерантность к глюкозе, **НГН** – нарушенная гликемия натощак, **НУО** – нарушения углеводного обмена, **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации, **СКД-ЕPI** – Chronic Kidney Disease Epidemiology, **ОХ** – общий холестерин, **ТГ** – триглицериды, **ХС-ЛПНП** – холестерин липопротеидов низкой плотности, **ХС-ЛПВП** – холестерин липопротеидов высокой плотности, **ФВ** – фракция выброса, **СН ФК** – сердечная недостаточность функциональный класс.

Таблица 3. Характеристика зависимости НУО от показателей ФВ среди больных ХСН различной этиологии

Показатели	1 гр.-без НУО (n=157)	2 гр. - НТГ (n=77)	3 гр. - СД 2 типа (n=38)	*р
1 гр. – СН с сохраненной ФВ (≥50%) (n=105)	60 (38,2%)	28 (36,4%)	17 (44,7%)	P ₁₋₂ =0,783 P ₁₋₃ =0,460
2 гр. – СН со средним диапазоном ФВ (40-49%) (n=72)	39 (24,8%)	19 (24,7%)	14 (36,8%)	P ₁₋₂ =0,978 P ₁₋₃ =0,135
3 гр. – СН со сниженной ФВ (<40%) (n=95)	58 (36,9%)	30 (38,9%)	7 (38,9%)	P ₁₋₂ =0,764 P ₁₋₃ =0,029

Примечания: * - тест хи-квадрат; **p** – достоверность различий между сравниваемыми группами; **СН** – сердечная недостаточность; **ФВ** – фракция выброса; **НУО** – нарушения углеводного обмена; **НТГ** – нарушенная толерантность к глюкозе; **СД** – сахарный диабет;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S.L.Kristensen, D.Preiss, P.S.Jhund et al. Risk related to Pre-diabetes Mellitus to Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ. Heart Fail.* 2016 Jan; 9(1): e002560.
2. Li R, Shrestha SS, Lipman R, et al. Diabetes self-management education and training among privately insured persons with newly diagnosed diabetes--United States, 2011-2012. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rep.* 2014 Nov 21; 63(46): 1045-9.
3. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. *American Diabetes Association; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes Care.* 2004 Jan; 27 Suppl 1: S47-54.
4. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003 Jan; 46(1): 3-19.
5. Aguilar EJ, Morgan PJ, Collins CE, et al Efficacy of the Type 2 Diabetes Prevention Using LifeStyle Education Program RCT. *Am J Prev Med.* 2016 Mar; 50 (3): 353-64.
6. P. Ponikowski, A.A.Voors, S.D.Anker et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129-2200.
7. American Diabetes Association (2013) Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 36 Suppl 1 S 11--66.
8. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007; 28(1): 88-136.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul; 15(7): 539-53.
10. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schonbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R: Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010, 53:1331-1340.
11. Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2011 Mar; 13(3): 319-26.
12. M.Shimabukuro, N.Higa, T.Asahi et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, underlies left Ventricular diastolic dysfunction, *Diabetes Care*, Mar 2011, 34(3): 686-690.
13. Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diab Care.* 2010; 33: 335-337.
14. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diab Care.* 2010;33:95-97.
15. Gyberg V, De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV-a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015 May 14; 36(19): 1171-7.
16. Fox CS, Sullivan D, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: The Framingham Heart Study *Diabetes care* 2004 Mar; 27(3):704-8.
17. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года). *Сердечная недостаточность.* 2010, 1, 3-62.
18. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001 Apr 9; 161(7): 996-1002.
19. Gyberg V, Dan Hasson, Jaakko Tuomilehto, Lars Rydén Measuring risk online - Feasibility of using FINDRISC in an online workplace survey *Primary Care Diabetes*, 2012;6:103-107.
20. Chacko S, Boesch CC, Mamas MA, Gow J, Bowell S, Neyses L. The Finnish diabetes risk score (FINDRISC) predicts impaired glucose tolerance in a heart failure population. Abstract presented at Heart Failure; 2009. Nice, France.
21. Flores J.C., Hirschhorn J. et al. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4: 257-91.
22. A. Bonnefond, P. Froguel. Rare and Common Genetic Events in Type 2 Diabetes Mellitus: What Should Biologists know? *Cell Metab.*, 3 Mar., 2015, 357-368].
23. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, McNeill AM, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE, Heiss G. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Heart Fail.* 2009 Jan; 2(1): 18-24.
24. Erik Ingelsson, MD Johan Sundström, MD, PhD Johan Ärnlöv, MD, PhD Björn Zethelius, MD, PhD. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005 Jul 20; 294(3): 334-41.
25. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 283-93.
26. Ying-Mei Feng, Dong Zhao, Ning Zhang, Cai-Guo Yu, Qiang Zhang, Lutgarde Thijs and Jan A. Staessen. Insulin Resistance in Relation to Lipids and Inflammation in Type-2 Diabetic Patients and Non-Diabetic People 2016; 11(4): e0153171.
27. Juana A Flores-Le Roux, Josep Comin, Juan Pedro-Botet, David Benaiges, Jaume Puig-de Dou, Juan J Chillarón, Alberto Goday, Jordi Bruguera, and Juan F Cano-Perez. Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:39.
28. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1368-75.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОВЕНОЗНЫХ И АУТОАРТЕРИАЛЬНЫХ ШУНТОВ ПРИ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Балахонova Т.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Саличкин Д.В.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

AUTOARTERIAL AND AUTOVENOUS GRAFTING EFFECTIVENESS FOR SMALL LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY

Akchurin R.S., Shiryayev A. A., Balakhonova T. V., Vasil'ev V. P., Galyautdinov D. M., Salichkin D. V.

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov
of National Medical Research Center for Cardiology

РЕЗЮМЕ

Цель. Целью работы являлась оценка эффективности шунтирования передней нисходящей артерии (ПНА) диаметром менее 1,5 мм с использованием аутовенозного и аутоартериального (левая внутренняя грудная артерия) трансплантатов.

Материалы и методы. В исследование включено 176 пациентов, которым выполнена операция коронарного шунтирования. У всех больных диаметр ПНА не превышал 1,5 мм. Малый размер коронарной артерии определялся по данным коронароангиографии и интраоперационного зондирования калибровочными бужами. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу сформировали 58 больных с аутовенозным шунтированием ПНА, прооперированные в период с 1985г. по 1992г. Во вторую группу вошли 118 человек, у которых ПНА шунтировалась левой внутренней грудной артерией в период с 1997г. по 2004г. Был проведен анализ предоперационного клинического статуса и ангиографической картины, а также ранние и отдаленные результаты оперативного лечения. Все операции выполнялись по идентичной методике. Дистальные анастомозы формировались с использованием операционного микроскопа непрерывным швом нитью Prolen 8-0. Проходимость шунтов в различные периоды наблюдения оценивалась по данным компьютерной томографии, коронарошунтографии и доплерографии маммарного шунта.

Результаты. Предоперационный клинический статус и объем коронарного поражения были сопоставимы в обеих группах. Проходимость аутовенозных и аутоартериальных шунтов через один год после операции составила 83% и 97% соответственно ($p > 0,05$). Десятилетняя состоятельность аутоартериальных шунтов оказалась почти в 2 раза выше проходимости аутовенозных кондуитов (95% против 49%, $p < 0,05$).

Заключение. Диффузное поражение коронарных артерий не должно быть противопоказанием к операции коронарного шунтирования. Левая внутренняя грудная артерия является предпочтительным трансплантатом в этом случае.

Ключевые слова: диффузное поражение, мелкая коронарная артерия, левая внутренняя грудная артерия, аутовенозный трансплантат

SUMMARY

Objective. The aim of this article is the efficacy evaluation of left internal mammary artery (LIMA) and saphenous vein utilizing for bypassing of less than 1,5mm left anterior descending artery (LAD).

Material and methods. 176 patients undergone CABG were enrolled. Everyone had bypassed LAD in diameter less than or equal to 1,5mm. Small artery size determined with angiography and confirmed intraoperatively after gauging with calibrate probes. All patients were divided in two groups. 58 patients with autovenous grafting of LAD which underwent CABG within the period from 1985 to 1992 were included in group 1. Group 2 included 118 patients with LIMA-LAD grafting performed from 1997 to 2004. Preoperative clinical status and angiographic picture as well as early and longterm outcomes of surgical treatment were analyzed. All procedures were performed with the same technic. Each distal anastomosis was formed under the surgical microscope with 8-0 prolene continuous suture. Short-term and long-term graft patency were assessed by computer tomography, bypass angiography and Doppler ultrasonography in cases of LIMA.

Results. Preoperative clinical status and lesion volume of coronary run-off conditions were comparable in both groups. Autovenous and autoarterial graft patency within a year after CABG were 83% and 97% respectively ($p = ns$). Ten years patency of autoarterial graft was twice as much as autovenous graft patency (95% vs 49%, $p < 0.05$).

Conclusion. Diffuse coronary lesion and a small size of LAD should not be contraindication to CABG. Left internal thoracic artery is a preferable conduit in case of small coronary arteries.

Keywords: diffuse lesion, small coronary artery, left anterior descending artery, autovenous graft

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Акчурин Ренат Сулейманович	Академик РАН, профессор, зам. директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.
Ширяев Андрей Андреевич	Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 84954146488, E-mail: cardio-paper@yandex.ru.
Балахонова Татьяна Валентиновна	Д.м.н., профессор, руководитель Лаборатория ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Галяутдинов Дамир Мажитович	к.м.н. старший научный сотрудник лаборатории искусственного и вспомогательного методов кровообращения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.
Васильев Владислав Петрович	к.м.н. старший научный сотрудник лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.
Ответственный за связь с редакцией: Саличкин Дмитрий Владимирович	Аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89253742880, E-mail: dmitrij-salichkin@yandex.ru.

Введение

В настоящее время на коронарное шунтирование направляются больные с тяжелым поражением коронарного русла, которым невозможно выполнить ЧКВ. Особую категорию представляют пациенты с диффузным поражением коронарного бассейна, когда сердечно-сосудистые хирурги сталкиваются с проблемой так называемых тонких артерий (с просветом менее 1,5 мм) и «обеднением» воспринимającego русла. Доказано, что такие пациенты хуже отвечают на медикаментозную терапию по сравнению с больными без диффузного поражения [1, 2], поэтому в подобных случаях реваскуляризация миокарда необходима в большей степени. Малый диаметр венечных артерий является независимым предиктором периоперационной смертности и неблагоприятных результатов операции коронарного шунтирования [3, 4]. По данным большинства авторов проходимость аутовенозных и аутоартериальных шунтов существенно отличается и анализ отдаленных результатов осложняется. Кроме того, значительны различия в проходимости аутовенозных шунтов к артериям разной локализации, в частности, в наиболее информативном исследовании VA 10-летняя проходимость аутовенозных шунтов к передней нисходящей артерии составляет 69%, к правой коронарной и огибающей артериям – 56% и 58% соответственно [5]. Поэтому непосредственный практический интерес представляет анализ проходимости шунтов к одной, наиболее значимой локализации – передней нисходящей артерии. А так как в современной коронарной хирургии преобладают множественные и диффузные поражения, целесообразно провести анализ результатов шунтирования ПНА с просветом менее 1,5 мм аутовенозными и аутоартериальными кондуитами.

Материалы и методы

В исследование вошли 276 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 58 больных прооперированные с 1985 по 1992гг., которым ПНА шунтирована аутовеной. Вторую группу сформировали 218 пациентов которым ПНА была реваскуляризирована внутренней грудной артерией (ВГА) в период с 1997 по 2004гг. Во всех наблюдениях диаметр шунтируемой ПНА был равен полутора и менее миллиметрам (артериотомия в зоне анастомоза не пропускала зонд 1,5 мм).

Критериями исключения были инфаркт миокарда давностью менее трех месяцев, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ менее 35%), коронарные эндартерэктомии, операции на сердце в анамнезе, наличие клапанной патологии, требующее хирургической коррекции, наличие злокачественных новообразований, повторные оперативные вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы STATISTICA 6.0 (StatSoft.Inc.). Для определения достоверности различий количественных данных между показателями в группах использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Клинический профиль больных и характер поражения коронарного бассейна отображен в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=218)	p
Возраст	52,4±7,5	58,1±5,6	н.д.
Мужской пол	55 (95%)	209 (96%)	н.д.
ИМ в анамнезе	39 (58%)	130 (60%)	н.д.
ФК стенокардии			
I	1 (2%)	2 (1%)	н.д.
II	2 (3%)	2 (1%)	н.д.
III	32 (55%)	128 (59%)	н.д.
IV	17 (30%)	70 (32%)	н.д.
Нестабильная стенокардия	6 (10%)	15 (7%)	н.д.
Сердечная недостаточность	8 (14%)	35 (16%)	н.д.
Дислиппротеидемия	41 (13%)	24 (11%)	н.д.
Заболевания легких	27 (47%)	111 (51%)	н.д.
Облитерирующий атеросклероз магистральных артерий	18 (34%)	70 (32%)	н.д.
Сахарный диабет*	2 (4%)	22 (10%)	$p < 0,05$
Курения	36 (62%)	141 (65)	н.д.

ФК – функциональный класс. ИМ – инфаркт миокарда.

Одним из объяснений факта плохого функционирования шунтов к тонким КА является несоответствие размеров кондуита и шунтируемой КА, что ведет к редукции кровотока по шунту и повышает риск тромбоза. В отличие от аутоартериальных трансплантатов, функционирование которых во многом зависит от степени стеноза КА, работа аутовенозных шунтов не зависит от конкурентного кровотока. Shah и соавт. в своем исследовании, включавшем 1607 пациентов, не выявили зависимости между степенью стенозирования КА и выживаемостью аутовенозных шунтов, объяснив это отсутствием механизмов ауторегуляции и спазма венозных кондуитов. Полученный ими результат в очередной раз подтверждает, что малый размер КА напрямую влияет на срок службы аутовенозных трансплантатов [8].

Совершенно противоположная картина наблюдается в случае маммаро-коронарного шунтирования, эффективность которого зависит от степени стенозирования КА. В случае стеноза менее 75%, имеющийся конкурентный кровоток влияет на ауторегуляцию ВГА, вызывая ее спазм [9, 10]. Если в случае нормальной анатомии ВГА имеет преимущественно систолический поток, то после формирования маммарокоронарного шунта кровоток становится бифазным [11]. Во время систолы кровь заполняет проксимальный сегмент сосуда, а в коронарные артерии кровь попадает в диастолу, поскольку уменьшается периферическое сопротивление, и наличие конкурентного кровотока приводит к уменьшению объемной скорости по шунту и, как следствие, ее спазму на всем протяжении [12-14]. Существуют сообщения о реканализации маммарокоронарного шунта после прогрессирования стеноза в КА [15]. Еще одним доводом в пользу отрицательного влияния конкурентного кровотока на функцию аутоартериального шунта является дисфункция последнего в случае шунтирования КА, бассейн которой частично реваскуляризирован аутовеной [16]. В отличие от аутовены, функционирование аутоартерии не зависит от соответствия размеров КА и кондуита. Это с одной стороны связано со способностью артерии «подстраиваться» под дистальный кровоток путем спазма и релаксации, а с другой стороны – с сопоставимыми размерами целевого сосуда и шунта. Анализ 2117 маммаро-коронарных шунтов, проведенный Shas и соавт. не выявил связи между дисфункцией аутоартериальных шунтов и несоответствием размеров КА и кондуита [17].

Тот факт, что наличие скомпрометированного дистального русла негативно влияет на результаты коронарного шунтирования не вызывает сомнений, более того малый размер ПНА напрямую коррелирует с госпитальной смертностью после операции КШ [3]. Несмотря на это, данный факт не учитывается ни в одной из систем прогноза оперативного лечения. Некоторые исследователи предлагают варианты градации качества воспринимающего русла [18, 19], однако широкой популярностью среди клинических специалистов они пока не получили и тем более не учитываются в имеющихся шкалах оценки риска.

Вывод

Диффузное поражение коронарного русла и мелкий диаметр КА являются прогностически неблагоприятными признаками для оперативного лечения и требуют максимального использования аутоартериального шунтирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Johnson WD, Brenowitz JB, Kyser KL. Factors influencing long term (10-year to 15-year) survival after successful coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:19–24.
- Wright JG, Pifarre R, Sullivan HJ et al. Multivariate discriminant analysis of risk factors for operative mortality following isolated coronary artery bypass grafting. Loyola University Medical Center Experience, 1970 to 1984. *Chest* 1987;91:394–339.
- Nancy J. O'Connor, Jeremy R. Morton, John D. Birkmeyer et al. Effect of Coronary Artery Diameter in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery *Circulation* Volume 93(4):652-655 February 15, 1996.
- Michael McNeil, Karen Buth, Alan Brydie et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31 (2007) 827–833.
- Goldman S, Zadina K, Moritz T et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2149-56.
- Andrew J. Epstein, Daniel Polsky, Feifei Yang et al. Coronary Revascularization Trends in the United States: 2001-2008 *MS.JAMA*. 2011 May 4; 305(17): 1769-1776.
- Акчурин Р.С., Ширяев А.А. «Актуальные проблемы коронарной хирургии». М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. С. 44-45 / Akchurin R.S., Shyryaev A.A., «Actual problems of coronary surgery» М.: GEOTAR-MED. 2004. P.44-45.
- Shah PJ, Gordon I, Fuller J et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126: 1972-7.
- Nasu M, Akasaka T, Okazaki T, et al. Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 145-62.
- Berger A, MacCarthy PA, Siebert U et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110(Suppl II):36-40.
- Bach RG, Kern MJ, Donohue TJ et al. Comparison of phasic blood flow velocity characteristics of arterial and venous coronary artery bypass conduits. *Circulation* 1993;88: 133-40.
- Gupta S, Murgatroyd F, Widenka K et al. Role of transcutaneous ultrasound in evaluation of graft patency following minimally invasive coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:88-92.
- Katz WE, Zenati M, Mandarion WA et al. Assessment of left internal mammary artery graft patency and flow reserve after minimally invasive direct coronary artery bypass. *Am J Cardiol* 1999; 84 (7):795-801.
- Takagi T, Yoshikawa J, Yoshida K et al. Noninvasive assessment of left internal mammary artery graft patency using duplex doppler echocardiography from supraclavicular fossa. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(6):1647-52.
- Dincer B, Barnar HB. The occluded internal mammary artery graft: restoration of patency after apparent occlusion associated with progression of coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:318-20.
- Van Son JA, Skotnicki SH, Peters MB et al. Noninvasive hemodynamic assessment of the internal mammary artery in myocardial revascularisation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:404-9.
- Shas PJ, Durarai M, Gordon I, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(1):118-24.
- Anjum Jalal. An objective method for grading of distal disease in the grafted coronary arteries. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 6 (2007) 451–457.
- Michelle M. Graham, Jane Chambers, Richard F. Davies. Angiographic quantification of diffuse coronary disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999 Volume 118, Number 4 618-627.

ПЯТИМИНУТНАЯ ПАССИВНАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОБА В АЛГОРИТМЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ОБМОРОКАМИ

Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Голицын С.П.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

A FIVE-MINUTE TILT TABLE TEST AS PART OF DIAGNOSTIC ALGORITHM OF SYNCOPE

Kheymets G.I., Pevzner A.V., Pogoza A.N., Golitsin S.P.

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov

of National Medical Research Center for Cardiology

АННОТАЦИЯ

Цель: создание многофакторной модели прогноза результатов длительной пассивной ортостатической пробы (ДПОП) по данным анализа изменений основных показателей сердечно-сосудистой системы в начальный период ортостаза для совершенствования алгоритма обследования больных с обмороками.

Материалы и методы: В исследование включены 212 больных с вазовагальными обмороками (72,6% мужчин, медианный возраст 41 год), у которых в ходе предварительного обследования были исключены иные причины приступов потери сознания. Всем больным была выполнена ДПОП по стандартному, принятому в НИИ клинической кардиологии протоколу с мониторингом ЭКГ во II стандартном отведении, показателей центральной гемодинамики импедансным методом, спектральным анализом ритмограммы и измерением АД по методу Короткова.

Результаты: По результатам ДПОП больные разделены на две группы: с наличием обморока во время пробы – ДПОП(+) (n=110) и его отсутствием – ДПОП(-) (n=102). На основании сравнительной оценки между выделенными группами гемодинамических показателей в начальный (пятиминутный) период ДПОП с использованием метода логистической регрессии получена следующая функция: $Y = 3.8 \text{ АДср.} + (\% \text{ ОПСС}) + 14 (\% \text{ БИ}) + (\% \text{ LFn})$, где АДср. – величина среднего АД, %ОПСС – изменение в % общего периферического сосудистого сопротивления, %БИ – изменение базового электрического импеданса грудной области и %LFn – изменение нормированной мощности низких частот спектра ритмограммы. Первые 3 показателя определяются к концу 1-ой минуты ортостаза, а четвертый – к концу 5-ой минуты. Проценты изменения 2 – 4-го параметров рассчитываются по отношению к их исходным значениям в горизонтальном положении пациента.

По данным ROC-анализа суммарное значение функции $Y = 500$ достоверно разделило ДПОП(+) и ДПОП(-) больных с чувствительностью = 74,5% и специфичностью = 82,4%.

Заключение: Таким образом, расчет значений вышеуказанных показателей при проведении пятиминутной пассивной ортостатической пробы и суммарного значения созданной функции позволяет прогнозировать результат ДПОП у больных вазовагальными обмороками.

Ключевые слова: длительная пассивная ортостатическая проба, вазовагальный обморок, тетраполярная грудная реография, спектральный анализ ритма сердца

SUMMARY

The purpose of the study – establishing of the diagnostic model based on results of Tilt Table Test (TTT) using changes of parameters in hemodynamics of cardiovascular system during early period of orthostatic changes to improve testing algorithm for patients with syncope.

Materials and methods: We included 212 patients with history of vasovagal syncope (72.6% males, median age 41). During preliminary evaluation we ruled out other reasons for syncope. All patients had TTT using standard protocol developed at Institute of Clinical Cardiology (Moscow, Russia) that includes monitoring of parameters of hemodynamics using method of impedance cardiography, as well as spectral analysis of cardiac rhythm and changes in arterial blood pressure taken using Korotkoff's technique.

Results: Based on results of TTT all patients were divided in two groups: with vasovagal syncope during the test – TTT(+) (n=110) and without syncope – TTT(-) (n=102). Based on comparison of hemodynamic parameters during first 5 minutes of TTT between 2 groups, using method of logistic regression we developed this formula:

$Y = 3.8 \text{ MAP} + (\% \text{ MPVR}) + 14 (\% \text{ EIC}) + (\% \text{ LFN})$, where

MAP – mean arterial blood pressure;

%MPVR – % change of peripheral vascular resistance;

%EIC – change of basal electric impedance chest area;

%LFN – change of the normalized power of low frequency

of rhythmogram.

First 3 parameters are taken at the end of 1 st minute of orthostasis, and the 4 th parameter – at the end of 5 th minute. Percent of change of the 2-4 parameters are calculated relative to their initial values with patient in supine position. Based on ROC analysis $Y = 500$ divided patients with syncope and without syncope with sensitivity of 74.5% and specificity of 82.4%.

Thus, calculation of the above parameters during 5 minute TTT allows us to determine prognostic results of TTT in patients with vasovagal syncope.

Keywords: tilt table test, vasovagal syncope, impedance cardiography, spectral analysis of cardiac rhythm

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Певзнер Александр Викторович	д.м.н., руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а.
Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а.
Голицын Сергей Павлович	д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а.
Ответственный за связь с редакцией: Хеймец Григорий Иосифович	к.б.н., с.н.с. отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8-495-414-64-23, E-mail: gregorykheimets@gmail.com, gregorykheimets@rambler.ru

В последних рекомендациях ACC /AHA/HRS по диагностике и лечению больных с синкопальными состояниями (март 2017 года) показано, что если после предварительного клинического обследования причина приступов потери сознания остается неясной, то длительная пассивная ортостатическая проба (ДПОП) может быть полезной у больных с предполагаемой вазовагальной природой обмороков (класс рекомендаций IIA, уровень доказательства B) [1]. Различные варианты протоколов проведения ДПОП имеют свои особенности, преимущества и недостатки [2].

Как правило, ДПОП проводится на поворотном столе (угол наклона ортостаза составляет 60-70 градусов) в течение 45 минут. При стабильных гемодинамических показателях на протяжении ортостаза результат пробы расценивается как отрицательный. В случаях развития синкопального или пре-синкопального состояния результат пробы считается положительным. Исходя из нашего опыта (1340 выполненных проб), в 92% случаев положительной пробы реакции АД и ЧСС указывают на вазовагальную природу обморока.

Процесс проведения ДПОП трудоемкий и длительный, но у примерно 45-50% пациентов ДПОП не приводит к развитию обморока или предобморочного состояния, т.е. не дает диагностически значимых результатов [2]. С другой стороны, индукция синкопального состояния является эмоционально негативным фактором для больного.

В связи с этим представляется актуальным создание метода раннего оперативного прогноза результатов ДПОП для принятия решения о досрочном окончании теста, что позволит существенно сократить время его проведения и снизить психологический негативный настрой пациента в ожидании неминуемого обморока.

Ранее полученные данные [3,4] указывают на отсутствие в горизонтальном положении тела значимых различий при сравнении гемодинамических показателей между больными с положительным и отрицательным результатами ДПОП. Однако существенные изменения гемодинамических параметров происходят сразу при перевороте в ортостаз и в течение первых 5 минут пребывания больного в вертикальном положении. В этот период выявляются основные дисрегуляторные изменения, приводящие в дальнейшем к развитию обморочного состояния во время пробы. Оценка гемодинамических реакций во время этого периода можно провести у всех испытуемых независимо от исходов ДПОП (возникновение обморочного состояния или его отсутствия). Такая оценка была нами выполнена, и в ходе ее проведения были проанализиро-

ваны 27 гемодинамических показателей [4,5,6]. Достоверные различия между больными с положительным и отрицательным результатами ДПОП были выявлены при перевороте в вертикальное положение тела в показателях среднего АД, общего периферического сосудистого сопротивления, базового электрического импеданса области грудной клетки (БИ), а также нормированной мощности низкочастотной составляющей спектра изменения длительности сердечного цикла (LFn) [4,5,6]. У больных, имевших в исходе ДПОП обморок, отмечен недостаточный их прирост по сравнению с лицами, которые выдержали пробу [4, 5,6].

Аналогичные исследования, проведенные другими авторами [3, 7-11], также показали, что нарушения в ключевых звеньях ортостатической устойчивости могут проявляться задолго до возникновения обморока. В результате этих исследований были выявлены такие предикторы положительного исхода ДПОП, как ЧСС [7, 10] существенное уменьшение ударного и минутного объемов через 5 минут ортостаза [3], систолическое давление крови и его изменение в ответ на переворот в вертикальное положение тела [8, 9], соотношение длительности сердечного цикла и систолического давления [11].

Особенностью этих исследований является отсутствие формализованных (математических) прогностических моделей результатов пробы, учитывающих одновременно несколько независимых факторов дисрегуляции, проявляющихся в начальный период ортостаза и ассоциированных с результатами ДПОП.

Целью нашего исследования является создание многофакторной модели прогноза результатов ДПОП по данным анализа изменений основных показателей сердечно-сосудистой системы в начальный период ортостаза для совершенствования алгоритма обследования больных с обмороками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 212 больных с вазовагальными обмороками (72,6% мужчин, в возрасте от 14 лет до 78 лет, медианный возраст 41год), у которых в ходе предварительного обследования были исключены иные причины приступов потери сознания (органические сердечно-легочные заболевания, нарушения ритма и проводимости сердца, неврологические и метаболические расстройства).

Всем больным была выполнена ДПОП по стандартному, принятому в НИИ клинической кардиологии протоколу [2]. Проба проводилась в утренние часы (с 10 до 12 ч.), натощак

и на фоне отмены всех кардиоактивных и психотропных препаратов, как минимум за 5 периодов их полувыведения. Проба выполнялась на специальном ортостатическом столе с регулируемым углом наклона и возможностью быстрого (за 5 с) перевода пациента в горизонтальноположенное. Стол был оборудован упором для ног, подножкой для облегчения подъема на стол и ремнями безопасности.

Для оперативного контроля гемодинамических показателей при проведении ДПОП применялся реограф-полианализатор РГПА- 6/12 с программным обеспечением «РЕАН-ПОЛИ» (ООО научно-производственно-конструкторская фирма «Медиком МТД» г. Таганрог). С его помощью в ходе пробы непрерывно, в «покардиоцикловом» режиме контролировались следующие параметры: ЭКГ во II стандартном отведении, ЧСС, ударный объем сердца (УОС), минутный объем кровообращения (МОК), ОПСС, базовый импеданс грудной клетки (БИ). Показатели центральной гемодинамики определялись методом тетраполярной грудной реографии. Состояние вегетативной регуляции сердца оценивалось методом спектрального анализа ритмограммы. Систолическое и диастолическое давление крови измерялось аускультативным методом (по А.С. Короткову).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью непараметрических методов статистики. Результаты описательного анализа представлены в виде «Медиана [нижний квартиль- верхний квартиль]». Для оценки взаимосвязей результатов ДПОП с гемодинамическими параметрами и показателями, характеризующими состояние вегетативного контроля, использовался ранговый коэффициент корреляции Spearman. Достоверность различия в частотах выявления качественных признаков определялась по критерию Fisher. Результаты считались достоверными при уровне статистической значимости $P < 0,05$.

Для бинарной классификации результатов ДПОП и определения чувствительности и специфичности каждого из исследуемых показателей в отдельности использовался метод построения и анализа ROC кривых. Для построения многофакторной модели, прогнозирующей положительный результат ДПОП, применяли метод логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ДПОП больные были разделены на две группы: с наличием обморока/предобморочного состояния во время пробы - ДПОП(+), (n=110) и его отсутствием - ДПОП(-), (n=102).

Используя ранее полученные нами результаты [4,5, 6], в модель прогноза включили: величины среднего АД к концу 1-й минуты ортостаза (АДср.), реакции (в %) ОПСС к концу 1-й минуты ортостаза по отношению к его значению в положении лежа (%ОПСС); изменения (в%) базового электрического импеданса грудной области к концу 1-й минуты ортостаза по сравнению с его значением в положении лежа (%БИ) и реакции (в %) нормированной мощности низких частот спектра ритмограммы, измеренной за первые 5 минут ортостаза по отношению к ее значению в 5-минутном интервале времени в положении лежа, непосредственно перед переворотом пациента в вертикальное положение (%LFn).

Проведенный ROC-анализ показал, что каждый из этих четырех показателей достоверно разделяет пациентов обучающей выборки по результату ДПОП. Анализ результатов проведенного корреляционного анализа по Spearman показал, что вышеуказанные четыре показателя не имеют достоверной корреляции между собой ($p > 0,05$), но достоверно коррелируют с результатом ДПОП, что дало нам основание применить для анализа прогноза положительного результата теста метод логистической регрессии [6, 12].

Полученное уравнение логистической регрессии имело вид:

$$X = 50 - 0,38(\text{АДср.}) - 1,4(\% \text{БИ}) - 0,1(\% \text{ОПСС}) - 0,1(\% \text{LFn}) \quad (1)$$

Величина X позволяет оценить вероятность положительного результата пробы $P = \text{EXP}(X) / (1 + \text{EXP}(X))$ у конкретного пациента.

Составляющие выражения (1) со знаком «минус» приводят к снижению вероятности положительного результата теста. Соответственно их сумму мы назвали «функцией ортостатической стабильности». Для удобства практических расчетов все коэффициенты были умножены на 10, и итоговое выражение получило вид:

$$Y = 3,8 \text{ АДср.} + (\% \text{ОПСС}) + 14(\% \text{БИ}) + (\% \text{LFn}) \quad (2)$$

Составляющие этой функции названы нами «индексами ортостатической стабильности», каждый из которых характеризует определенный механизм обеспечения стабилизации сердечно-сосудистой системы при переходе человека из горизонтального в вертикальное положение тела:

«Прессорный Индекс» = $3,8 \text{ АДср.}$ - характеризует прессорное обеспечение церебральной перфузии;

«Индекс Вазоконстрикции» = (%ОПСС), компонент, характеризующий интегральную компенсаторную вазоконстрикцию;

«Индекс Перераспределения Крови» = $14(\% \text{БИ})$, характеризует компенсацию снижения объема циркулирующей крови за счет перераспределения из венозных сосудов грудной клетки при переходе в ортостаз;

«Индекс Вегетативного Контроля» = (%LFn), характеризует адекватность симпатического обеспечения вегетативного контроля.

Сумма этих индексов (Y), определенная для каждого конкретного пациента названа нами «интегральным показателем ортостатической стабильности» (ИПОС). В Таблице 1 представлены результаты сравнения «индексов ортостатической стабильности» и ИПОС у 212 больных с вазовагальными обмороками в группах с отрицательным и положительным результатом пробы.

Таблица 1. Сравнение «индексов стабильности» в группах с положительным и отрицательным результатами ДПОП в выборке из 212 больных с ВВО

Показатель	ДПОП(-), n=102	ДПОП(+), n=110	P
«Прессорный Индекс»	376,8 [356,2-402,1]	356,2 [321,7-379,2]	<0,0001
«Индекс Вазоконстрикции»	32,9 [18,3-46,6]	21,7 [6,5-36,4]	<0,001
«Индекс Перераспределения Крови»	81,7 [60,7-108,5]	67,4 [51,6-95,7]	<0,01
«Индекс Вегетативного Контроля»	43,7 [18,0-85,5]	21,6 [7,9-39,7]	<0,0001
ИПОС	544,8 [511,4-596,1]	478,8 [441,9-505,9]	<0,0001

Примечание: Данные представлены как медиана [25-75%]. P-статистическая значимость различия, определенная по непараметрическому критерию Mann-Witney, ДПОП(-) – пациенты с отрицательным результатом пробы, ДПОП(+) – пациенты с положительным результатом пробы.

Сравнительный анализ результатов Таблицы 1 показал, что в группе больных с положительным результатом ДПОП (обморок во время пробы) значения всех «индексов ортостатической стабильности», в начальный период ортостатической пробы были достоверно меньше, чем в группе пациентов, выдержавших тест. Этот факт указывает на то, что у пациентов группы ДПОП(+) уже в начальный период ДПОП проявлялись нарушения в ортостатической устойчивости, которые позднее приводили к развитию обморока.

Проведенный ROC-анализ для ИПОС (Рисунок 1 и Рисунок 2) показал, что интегральный показатель достоверно ($P < 0,0001$) разделяет выборку из 212 пациентов на две группы с положительным и отрицательным результатом теста, при этом, значение показателя ИПОС=500 является оптимальным разделяющим критерием с чувствительностью =

74,5% и специфичностью = 82,4%. Значение ИПОС ≥ 500 чаще (82,4%, против 25,5%, $p < 0,0001$) встречалось у пациентов с отрицательным результатом ДПОП, значения ИПОС < 500 чаще (74,5%, против 17,6%, $p < 0,0001$) соответствовали пациентам, у которых результат пробы был положительным.

При «отрезном» значении ИПОС 440 чувствительность возрастает до 98%, а при «отрезном» значении 596 специфичность увеличивается до 98%. Т.е. ориентируясь на эти значения мы можем выявлять пациентов с высокой вероятностью положительного (при ИПОС менее 440) и отрицательного результата (при ИПОС свыше 596).

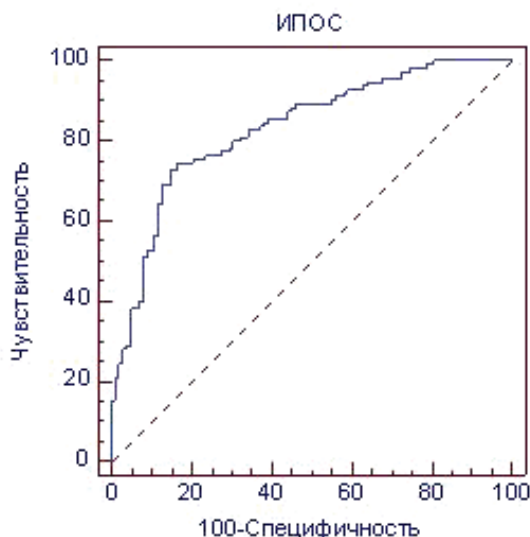


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа интегрального показателя ортостатической стабильности у 212 больных вазовагальными обмороками. Площадь под ROC-кривой = $0,83 \pm 0,03$ и достоверно отличается от значения 0,5 (95%ДИ= $0,77 \div 0,88$; $P < 0,0001$). Разделяющее значение: ИПОС ≤ 500 . Чувствительность = 74,5% (95%ДИ= $65,4 \div 82,4$). Специфичность = 82,4% (95%ДИ= $74,1 \div 90,0$)

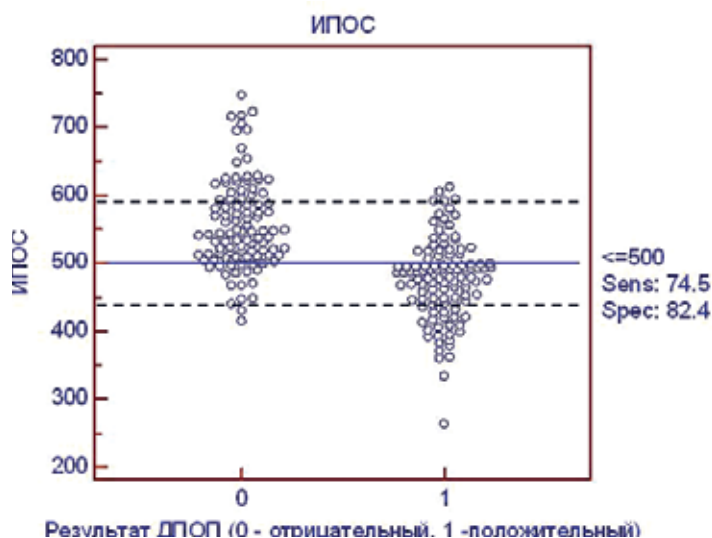


Рисунок 2. Распределение показателя ИПОС у 212 больных вазовагальными обмороками в группах с отрицательными (0) и положительными (1) результатами ДПОП. (Объяснения в тексте)

Нижняя пунктирная линия на Рисунке 2 соответствует значению ИПОС, при котором специфичность равна 98%. Ниже этой линии расположены значения ИПОС только двух из 102 больных с отрицательным результатом.

Верхняя пунктирная линия соответствует значению ИПОС при котором чувствительность этого показателя равна 98%. Выше верхней границы располагаются значения ИПОС, соответствующие только трем из 110 больных с отрицательным результатом ДПОП.

Исходя из вышеизложенного, можно модифицировать методику проведения пассивной ортостатической пробы следующим образом. Пациенту, направленному на исследование с целью подтверждения вазовагального генеза синкопального состояния, проводится кратковременная (в течение 5 минут) пассивная ортостатическая проба с непрерывным контролем центральной гемодинамики и вегетативного обеспечения. В исходном горизонтальном положении тела определяются усредненные за 5-минутный период, предшествующий перевороту пациента в вертикальное положение следующие показатели: среднее артериальное давление, ОПСС, базовое значение импеданса грудной клетки и нормированное значение низкочастотной мощности спектра ритмограммы. Эти же показатели мониторируются в течение 5 минут после переворота в вертикальное состояние. Вычисляется ИПОС.

В зависимости от полученного значения ИПОС принимаются следующие решения:

1. При значении ИПОС > 594 вероятность отрицательного результата будет высока, так как пациенты с такими значениями ИПОС демонстрируют отсутствие у них ортостатических нарушений. Поэтому таким пациентам дальнейшее продолжение ДПОП нецелесообразно. Ортопроба не является для них адекватным «провокационным стимулом».

2. При значении ИПОС < 440 вероятность положительного результата, т.е. индукции вазовагального обморока высока, пациенты с таким значением ИПОС демонстрируют сниженную ортостатическую устойчивость, и таким пациентам тоже нет необходимости продолжать ДПОП, если не ставится задача уточнения типа вазовагального обморока.

3. Если по результатам пятиминутной пассивной ортостатической пробы значение ИПОС находится в пределах от 440 до 594, то ДПОП продолжается до достижения положительного или отрицательного результата по времени, предусмотренному стандартным протоколом.

В нашей выборке из 212 больных ВВО значения ИПОС < 440 отмечались у 29 (13,7%) пациентов, а значение ИПОС > 594 было у 59 (27,8%) больных, т.е. применение предложенного алгоритма позволило бы прекратить пробу уже через пять минут у 42% пациентов.

Не менее важно и то, что расчет предложенных индексов стабильности в перспективе позволит выявлять ключевые факторы ортостатической нестабильности, как мишени для патогенетически обоснованной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятиминутную пассивную ортостатическую пробу с мониторингом показателей центральной гемодинамики, вегетативного контроля и расчетом «индексов ортостатической стабильности» целесообразно модифицировать и ввести в алгоритм обследования больных с обмороками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Win-Kuang Shen, Robert S. Sheldon, David G. Benditt, Mitchell I. Cohen et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000499> Circulation. 2017;CIR.000000000000499 Originally published March 9, 2017.

2. Рогоза А.Н., Певзнер А.В., Трипотень М.И., и др. Длительная пассивная ортопроба при нейрокардиогенных синкопе // Сбор.матер. IV Научно-практической конференция «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, 2002:262-281 / Rogoza A.N., Pevzner A.V., Tripoten M.I. at al. Prolonged Tilt Table Testing in patients with neurocardiogenic syncope. Materials of 4 th Scientific conference "Diagnostic testing and treatment of pathology in regulatory mechanisms of cardio vascular system". Moscow, 2002:262-281.
3. Kozluk E., Cybulski G., Platkowska A., Zastawna I. et al. Early hemodynamic response to the tilt test in patients with syncope. Arch Med Sci 2014; 10,6: 1078- 1085. doi:10.5114/aoms.2014.47820
4. Хеймец Г.И., Певзнер А. В., Горелова О.М. и соавт. Особенности регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с вазовагальными обмороками во время длительной пассивной ортостатической пробы. Функциональная диагностика . 2008;1: 76-81 /Kheymets G.I., Pevzner A.V., Gorelova O.M. at al. Specifics in regulatory mechanisms of cardio vascular system in patients with vasovagal syncope during tilt table test./Funktional'naja diagnostika.2008;1:76-81.
5. Хеймец Г.И., Певзнер А.В. Птичкина О.М. и соавт. Дисрегуляторные проявления у больных с синкопальными состояниями на ранней стадии длительной пассивной ортостатической пробы. Сбор. матер.VIII Научно- практической конференции « Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва ,2006:175-183 /Kheymets G.I., Pevzner A.V., Ptichkina O.M. at al. Signs of disregulation in patients with syncope during early stages of tilt table test. Materials of 8 th scientific conference "Diagnostic testing and treatment of pathology in regulatory mechanisms of cardio vascular system". Moscow,2006:175-183.
6. Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Зюзина Н.Е. и соавт. Ранние предикторы положительного результата длительной пассивной ортостатической пробы. Сбор.матер. XIII научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, 2011:282-289 /Kheymets G.I., Pevzner A.V., Zjuzina N.E. at al. Early signs as predictors of positive results during tilt table test.Materials of 13 th scientific conference "Diagnostic testing and treatment of pathology in regulatory mechanisms of cardio vascular system". Moscow, 2011:282-289.
7. Mallat Z., Vicaut E., Sangare A., Verschueren J. et al. Prediction of head-up tilt test result by analysis of early heart rate variations. Circulation. 1997;96: 581-584. doi:https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.581.
8. Ho D, Ghods M., Kumar S., Warriar N. et al. Early hemodynamic changes during head-up tilt table testing can predict a neurocardiogenic response in an African-American patient population. Cardiology. 2016;133(4):223-32. doi: 10.1159/000441971.
9. Lafuente E., Ramirez E., Martinez L. Moguel J. et al. Differential behavior of blood pressure in patients with neurocardiogenic syncope during initial stage of the tilt table test. Arch Cardiol Mex. 2006 ;76(1):59-62.
10. Virag N., Sutton R., Vetter R., Markowitz T. et al. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: experience in 1,155 patients. Heart Rhythm. 2007 ; 4(11): 1375-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.018.
11. Mereu R., De Barbieri G., Perrone T., Mugellini A. et al. Heart rate/blood pressure ratio as predictor of neuromediated syncope. Int J Cardiol. 2013 Aug 20;167(4):1170-5. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.115
12. Певзнер А.В., Хеймец Г.И., Зюзина Н.Е. и соавт. Факторы, определяющие нарушения ортостатического равновесия, у больных вазовагальными обмороками. Материалы II Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2012: 275-278/ Pevzner F.V., Kheymets G.I., Zjuzina N.E. et al. Faktori, opredeljaushie narushenija ortostaticeskogo ravnovesija u bolnih vazovagalnimi obmorokami. Materiali II Natsionalnogo Kongressa "Kardionevrologija", Moskva, 2012: 275-278.

Эзетрол + статин рекомендованы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений* у пациентов с ишемической болезнью сердца¹

ЭЗЕТРОЛ + СТАТИН:
эффективное снижение ХС ЛПНП и уменьшение риска
сердечно-сосудистых осложнений, обусловленное
действием двух механизмов²⁻³



*Сердечно-сосудистые осложнения определены как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или необходимости реваскуляризации.

Краткая информация о безопасности препарата

ПОКАЗАНИЯ: Первичная гиперхолестеринемия у взрослых и подростков (10–17 лет), Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС, Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (у взрослых и подростков (10–17 лет), Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. При назначении препарата Эзетрол одновременно со статином или фенофибратом для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов. Эзетрол не рекомендуется пациентам с уме-

ренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), детский возраст до 6 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Скелетная мускулатура: Все пациенты, которым назначается препарат Эзетрол®, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. При диагностике или подозрении на миопатию, следует немедленно прекратить применение препарата Эзетрол® и любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетрол®.

Печеночные ферменты: В клинических исследованиях при совместном применении Эзетрола со статином, наблюдалось нарастающее повышение уровня печеночных трансаминаз ($\geq 3 \times$ ВГН). При назначении Эзетрола в комбинации со статином, следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз до начала лечения и далее, согласно тактике контроля показателей на фоне лечения статином.

Фибраты: Безопасность и эффективность Эзетрола при назначении с фибратами не изучена (кроме фенофибрата).

Циклоспорин: При начале терапии Эзетролом у пациентов, принимающих циклоспорин, следует тщательно мониторировать состояние пациента и концентрацию циклоспорина.

Беременность и лактация: Применение Эзетрола при беременности и лактации не рекомендуется.

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися побочными эффектами были боль в животе, диарея, метеоризм и утомляемость (монотерапия), повышение АЛАТ и/или АсАТ, головная боль и миалгия (в комбинации со статином)

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эзетрол П N015754/01 от 02.08.2016.

2. Bays H, Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(11):1587–1604.

3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.

Перед назначением ЭЗЕТРОЛА следует руководствоваться инструкцией по применению П N015754/01-02.08.16, предоставленной компанией-производителем данного препарата. ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Пожалуйста посетите сайт www.msdr.ru



ООО «МСД Фармасьютикалс»
115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес-центр Павловский
Тел: +7 495 916 7100, Факс: +7 495 916 7094
www.msdr.ru CARD-1013973-0086 07.2017



Официальный партнер в РФ - Берлин-Хемие АГ - Германия,
123112, Москва, Пресненская набережная, д.10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

РОЛЬ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА ТЕЛМИСАРТАНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

THE ROLE OF THE ANGIOTENSIN RECEPTORS BLOCKER TELMISARTAN IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Martynyuk T.V., Chazova I.E.

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov
of National Medical Research Center for Cardiology

РЕЗЮМЕ

Проблема оптимального выбора антигипертензивного препарата (АГП) остаётся чрезвычайно актуальной, поскольку в нашей стране только каждый пятый пациент достигает целевого уровня артериального давления (АД). Основными преимуществами блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) является выраженная антигипертензивная эффективность, безупречный, сравнимый с плацебо, профиль переносимости, что обеспечивает наиболее высокую приверженность пациентов к терапии по сравнению с другими классами АГП. При назначении сартанов достигается эффективный контроль АД на протяжении суток без резких колебаний, но с достаточным снижением в ночные часы. Антигипертензивный эффект не зависит от возраста, пола, расы пациентов, а также активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и типа гемодинамики. При назначении БРА в отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента отсутствует феномен "ускользания" эффекта, поскольку антигипертензивное действие не зависит от пути образования ангиотензина II.

Телмисартан обладает уникальными фармакологическими свойствами, наибольшей липофильностью среди БРА, что способствует хорошему проникновению в ткани и мощному воздействию на локальную РААС. Обладая высоким селективным сродством к рецепторам ангиотензина II типа 1, он вызывает наиболее длительную их блокаду в сравнении с другими БРА. Это приводит к продолжительному снижению АД и превосходству в органопротекции у больных с АГ. В обзоре представлены отличительные характеристики телмисартана, представлены ключевые клинические исследования по его применению у больных АГ. Недавно в нашем арсенале появился генерический телмисартан - препарат Телсартан® (Dr.Reddy's Laboratories Ltd., Индия), который имеет доказанную высокую биоэквивалентность оригинальному телмисартану, что значительно расширяет возможности применения этого БРА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, телмисартан

SUMMARY

The problem of the optimal choice of antihypertensive drug (AHD) remains extremely relevant, since in our country only one of five patients reaches the target levels of blood pressure (BP). The main advantages of angiotensin receptors blockers (ARB) are pronounced antihypertensive efficacy, perfect, placebo-comparable tolerability profile, which ensures the highest adherence of patients to therapy as compared to other AHD classes. With sartans effective BP control is achieved throughout the day without sudden fluctuations, but with a sufficient decrease at night. The antihypertensive effect does not depend on the age, sex, race of the patients, as well as the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the hemodynamics type. Unlike the inhibitors of the angiotensin-converting enzyme, ARBs have no "escaping" phenomenon, since the antihypertensive effect does not depend on the way of angiotensin II. formation. Telmisartan has unique pharmacological properties, the greatest lipophilicity among ARBs, which contributes to good penetration into tissues and a powerful effect on local RAAS. With a high selective affinity for the angiotensin II type 1 receptors it causes the most prolonged blockade in comparison with other ARBs. This leads to a prolonged decrease of BP and superiority in the organoprotection in hypertensive patients. The review presents the distinctive characteristics of telmisartan, key clinical studies on its use in patients with hypertension. Recently, generic telmisartan (Dr.Reddy's Laboratories Ltd., India), which has proven high bioequivalence to the original telmisartan, has appeared in our arsenal. It greatly expands the possibilities of using this ARB in the real clinical practice.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers, telmisartan

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна

Академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертензии, директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8-495-415-52-05, E-mail: chazova@hotmail.com.

**Ответственный
за связь с редакцией:
Мартынюк
Тамила Витальевна**

д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8-495-414-64-50, E-mail: trukhiniv@mail.ru.

На протяжении многих лет артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее частой проблемой в повседневной практике терапевта и кардиолога в нашей стране и за рубежом и, как важнейший фактор риска заболеваемости и преждевременной смертности от сердечно-сосудистых причин, находится в фокусе особого внимания. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов доказали, что достижение целевого уровня артериального давления (АД) вследствие приема антигипертензивных препаратов (АГП) является залогом успешного лечения, поскольку способствует снижению риска общей смертности, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2,3].

По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) стандартизованная распространенность АГ в нашей стране за последние годы увеличилась и достигла 43% за счет прироста этого показателя среди мужчин [4,5]. Вновь стало актуальным правило «половины»: 1/2 пациентов с АГ лечится, из них лишь половина — эффективно. 51,5% пациентов принимают АГП, из них достигают целевых уровней — 49,5% [5]. Эти данные согласуются с результатами Wong N.D. и соавт., которые 10 лет назад в выпуске «Архивов внутренней медицины» подчеркивали, что из 75% пациентов с неосложненной АГ, принимающих АГП, только в 30-50% случаев достигается надежный контроль АД [7]. В обновленном документе Объединенного национального комитета США (JNC8) отмечаются незначительные изменения в распространенности заболевания и некоторое улучшение показателей лечения и контроля, хотя подчеркивается, что у многих пациентов по-прежнему контроль АД остается недостаточным [8]. При анализе данных 4646 взрослых лиц, среди которых 1671 (31,4%) имели АГ, определяемую при уровне систолического АД (САД) \geq 140

мм рт. ст., ее распространенность увеличивалась с возрастом. 68,5% больных с АГ принимают АГП, а 52,9% из тех, кто лечится, достигают надежного контроля АД [8]. Почти три четверти взрослых американцев, страдающих АГ, имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), перенесенный мозговой инсульт, сахарный диабет (СД), которые значительно повышают риск ССО.

Несмотря на то, что доля больных, контролируемых АД, возрастает в большинстве стран мира, следует отметить, что в нашей стране только каждый пятый пациент с АГ в настоящее время достигает целевого уровня АД [4-6,8]. Следовательно, проблема оптимального выбора антигипертензивной терапии (АГТ) остаётся чрезвычайно актуальной.

Современные рекомендации по лечению АГ предлагают значительный арсенал АГП. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и тиазидные диуретики существенно не различаются по эффективности антигипертензивного эффекта, но обладают доказанным влиянием на риск развития ССО (таблица 1) [9-11].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — БРА и иАПФ имеют значительную доказательную базу в отношении кардио, нефропротекции и снижения риска ССО: в серии крупномасштабных РКИ доказана их способность замедлять темп развития и прогрессирования поражений органов мишеней — вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), включая ее фиброзный компонент, уменьшать микроальбуминурию (МАУ) и протеинурию, предотвращать снижение функции почек. К дополнительным свойствам блокаторов РААС относится их способность улучшать прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [8,9].

Таблица 1. Сравнительный анализ современных рекомендаций по АГ (JNC 8, NICE, ESH/ES)

Рекомендации	Популяция больных	Целевое АД (мм рт. ст.)	Начальная АГТ
JNC 8 2014	Больные в возрасте >60 лет	<150/90	Европейская раса: Д, иАПФ, БРА или АК; Негроидная раса: Д или АК
	Больные в возрасте <60 лет	<140/90	
	СД	<140/90	Д, иАПФ, БРА или АК иАПФ или БРА
	ХБП	<140/90	
ESH/ESC 2013	Больные АГ	<140/90	БАБ, Д, АК, иАПФ или БРА
	Больные пожилого и старческого возраста <80 лет	<140/90	иАПФ или БРА
	Больные пожилого и старческого возраста \geq 80 лет	<150/90	иАПФ или БРА
	СД	<140/85	иАПФ или БРА
	ХБП без ПУ	<140/90	иАПФ или БРА
	ХБП с ПУ	<130/90	иАПФ или БРА
NICE 2011	Больные в возрасте <80 лет	<140/90	<55 лет: иАПФ или БРА
	Больные в возрасте >80 лет	<150/90	>55лет или негроидная раса: АК

Примечание: Д- диуретики, иАПФ- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермент, БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина, АК- антагонисты кальция, БАБ - β -адреноблокаторы, ХБП- хроническая болезнь почек, ПУ- протеинурия, СД- сахарный диабет

Интересно, что первыми блокаторами РААС в истории АГТ в 80-е годы прошлого столетия были БРА. Однако саралазина ацетат, как представитель нового класса препаратов, не получил широкого клинического применения из-за короткого периода полужизни и потребности в постоянном внутривенном введении. Поэтому клиническое применение первыми нашли иАПФ, которые реализуют действие за счет ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ответственного за образование ангиотензина II (АII) из ангиотензина I. В 1988 г. в клиническую практику был внедрен первый представитель сартанов, эффективный при приеме внутрь - лозартан [12]. За последующие годы этот класс АГП пополнялся новыми уникальными молекулами. По химической структуре БРА представлены следующими подгруппами: бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан); небифениловые производные тетразола (телмисартан); небифениловые производные тетразола (эпросартан); негетероциклические соединения (валсартан) [12].

Сначала группа БРА рассматривалась как альтернатива иАПФ в случае возникновения сухого кашля при применении последних. В настоящее время БРА, как и иАПФ, имеют наибольшее количество показаний. В таблице 2 представлены клинические ситуации с предпочтительным выбором в пользу БРА и др. АГП в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2013) [9].

Механизм антигипертензивного действия БРА заключается в селективной блокаде рецепторов АII 1-го типа (AT1). Считается, что такое воздействие на РААС обеспечивает ее оптимальную блокаду [12]. В настоящее время наиболее изучены три типа рецепторов АII, каждый из которых разнонаправленно регулирует клеточные процессы. AT1-рецепторы расположены в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников [13]. Через воздействие на AT1-рецепторы реализуются негативные эффекты АII, такие как вазоконстрикция, пролиферация клеток, стимуляция продукции альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. Блокируя AT1-рецепторы, сартаны способствуют сохранению способности циркулирующего АII взаимодействовать с AT2-рецепторами, что сопровождается вазодилатацией, подавлением пролиферации и дополнительным органопротективным эффектам, а это, в свою очередь, тормозит прогрессирование заболевания [14]. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических AT1-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина. Поэтому нельзя исключить наличие также и центральных механизмов антигипертензивного действия БРА [13].

За последние годы популярность сартанов значительно возросла. Так, по данным фармакоэпидемиологического ис-

следования ПИФАГОР IV за период с 2008г. к 2015г. частота назначения БРА в виде монотерапии увеличилась с 8% до 16% [15]. Фармакоэпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ показало, что российские врачи у 54% больных АГ выбирают стратегию монотерапии, отдавая предпочтение иАПФ (46,4%), БРА (41,3%) и диуретикам (11,8%) [4].

Возрастающий интерес к БРА обусловлен их очевидными преимуществами выраженной антигипертензивной эффективностью; безупречным, сравнимым с плацебо, профилем переносимости, что обеспечивает наиболее высокую приверженность пациентов к терапии по сравнению с другими классами АГП [9].

При назначении сартанов достигается эффективный контроль АД на протяжении суток без резких колебаний, но с достаточным снижением в ночные часы. Причем антигипертензивный эффект не зависит от возраста, пола, расы пациентов, а также активности РААС и типа гемодинамики [16]. БРА гораздо реже, чем другие классы АГП, вызывают гипотонию и коллаптоидные состояния [17]. При назначении БРА отсутствует феномен "ускользания" эффекта, поскольку антигипертензивное действие не зависит от пути образования ангиотензина II. Применение иАПФ может привести к активации альтернативных путей образования А II, не связанные с АПФ (химазы, тканевой активатор плазминогена, каталаза, эндопептидаза и др.). что объясняет уменьшение антигипертензивного эффекта [9].

Важным требованием современной АГТ является, как минимум, нейтральное, а в идеале – положительное влияние на метаболические показатели. БРА, наряду с иАПФ, выступают в качестве препаратов первой линии у пациентов с метаболическим синдромом или СД, которые сегодня широко распространены среди пациентов с АГ [9].

Известно, что сартаны обладают улучшенным профилем безопасности и отличной переносимостью, что обусловлено отсутствием влияния на брадикининовую систему в отличие от иАПФ, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина [9,11].

Телмисартан, обладающий уникальными фармакологическими свойствами, был разрешен к применению в 1998г. [16]. Препарат создавался из активного метаболита лозартана (EXP-3174) путем замены липофильной бензимидазольной группы на имидазольную. Как все БРА, телмисартан реализует гипотензивный эффект за счет блокады рецепторов А II, обладая высоким селективным сродством к AT1-рецепторам, вызывает наиболее длительную блокаду AT1 рецепторов в сравнении с другими представителями класса БРА. Это приводит к продолжительному снижению АД и превосхождению в органопротекции у больных с АГ (таблица 3) [16,19]. Взаимодействия с другими

Таблица 2. Преимущественные показания к назначению различных групп АГЛ

иАПФ	БРА	В-блокаторы	Дигидропиридиновые АК
ХСН Дисфункция левого желудочка ИБС Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Гипертрофия левого желудочка Атеросклероз сонных артерий Протеинурия/МАУ Мерцательная аритмия СД Метаболический синдром	ХСН Перенесенный инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия Протеинурия/МАУ ГЛЖ Мерцательная аритмия СД Метаболический синдром Пожилые Кашель при приеме иАПФ	ИБС Перенесенный инфаркт миокарда ХСН Тахикардия Глаукома Беременность	Пожилые Изолированная систолическая АГ ИБС ГЛЖ Атеросклероз сонных и коронарных артерий Беременность
АК верапамил/дилтиазем	Тиазидные диуретики	Диуретики антагонисты альдостерона	Петлевые диуретики
ИБС Атеросклероз сонных артерий Наджелудочковые тахикардии	Пожилые Изолированная систолическая АГ ХСН	ХСН Перенесенный инфаркт миокарда	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности ХСН

типами рецепторов АII не отмечается. Обладая наибольшей липофильностью среди БРА, препарат хорошо проникает в ткани, мощно воздействует на локальную (тканевую) РААС, вместе с тем обеспечивает и системную блокаду этой системы [20]. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови, но в отличие от иАПФ не подавляет выработку ренина.

Телмисартан относится к группе лекарств, которые не нуждаются в метаболической трансформации. Препарат при приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (С_{max}) достигается через 0,5–1ч. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. Связь с белками плазмы крови – 99,5%.

У телмисартана самый длительный период полувыведения среди БРА – почти 24ч. Это обеспечивает надежное суточное снижение АД в течение суток, включая ранние утренние часы, когда другие препараты уже теряют свою эффективность. Телмисартан обладает выраженным гипотензивным действием у пациентов с АГ, снижая как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД), не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений. Надежный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4 недели после регулярного приема препарата. При внезапной отмене телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома «отмены». Данные мета-анализа показали, что через 8–12 недель приема телмисартана в дозе 40–80 мг САД и ДАД в среднем снижались на 15,5 и 11,3 мм рт. ст. соответственно [21].

При оценке результатов суточного мониторирования АД (СМАД) по данным мета-анализа выявлены преимущественно телмисартана перед другими сартанами (лозартан, валсартан) и амлодипином в снижении утреннего САД [22].

В исследованиях PRISMA I и II (программа PROTECTION) сравнивались гипотензивные эффекты телмисартана 80мг и рамиприла 40мг и влияние терапии на АД в ранние утренние часы у пациентов с АГ 1–2 степени по данным СМАД. При приеме телмисартана 80мг выявлено достоверно большее снижение

АД (-12,7/-8,8мм рт.ст.), чем при назначении рамиприла 10мг (-7,9/-5,4 мм рт.ст.) [18].

В исследовании G. Bakris и соавт. телмисартан продемонстрировал лучший контроль АД в течение последних 6 часов перед приемом следующей дозы, то есть в ночные и ранние утренние часы [23].

Метаболизм телмисартана осуществляется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2% от принятой дозы. Препарат имеет минимальную почечную экскрецию в классе БРА: <1-2% дозы телмисартана выделяется почками. Следовательно, поражение почек существенно не влияет на фармакокинетику телмисартана, он может применяться при тяжелых нарушениях функции почек, у больных, находящихся на гемодиализе, а длительная терапия препаратом способствует долгосрочной ренопротекции [24].

Телмисартан – единственный из сартанов имеет показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском ССО» [25]. Регистрацию этого показания состоялась по итогам исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease).

В октябре 2009 г. Администрация по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов (FDA, США) одобрила применение телмисартана для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят иАПФ. Кроме того, в том же году препарат получил одобрение консультативного научного комитета EMEA (Европейское агентство по лекарственным средствам) на расширение показаний и применения у пациентов с сердечно-сосудистым риском: они включают снижение риска развития ССО- у пациентов с выраженными атеротромботическими заболеваниями, то есть при наличии в анамнезе ИБС, инсульта или атеросклероза периферических артерий, а также СД 2 типа с поражениями органов мишеней [25].

Таблица 3. Отличительные характеристики телмисартана

Телмисартан специфично и стойко блокирует АТ1 рецепторы, отмечается медленная диссоциация.
Телмисартан обладает более высоким сродством к рецепторам АТ1, чем другие БРА. Сродство к АТ1 рецепторам среди БРА снижается в следующей последовательности: телмисартан>олмесартан>кандесартан>валсартан≥лозартан
Период полувыведения телмисартана из плазмы составляет почти 24ч, что превышает аналогичный показатель у др. БРА. Например, период полувыведения валсартана и лозартана составляет 6-9 часов.
Телмисартан обладает высокой липофильностью, что обеспечивает быстрое проникновение через клеточные мембраны с достижением АТ1 рецепторов, он имеет большой объем распределения.
Телмисартан не метаболизируется цитохромом Р450, следовательно, практически не взаимодействует с др. препаратами, метаболизм которых связан с этой системой. Единственный известный метаболический путь телмисартана в организме человека – глюкуронидация.
Глюкуронид телмисартана не активен в отношении рецепторов АТ1 и практически полностью выводится через кишечник.
Телмисартан вызывает селективную модуляцию PPAR-γ, что способствует улучшению метаболизма глюкозы и липидов.

Таблица 4. Достижение первичной конечной точки в РКИ ONTARGET

Ключевые точки	Группа рамиприла n=8576	Группа телмисартана n=8542	Группа комбинированной терапии n=8502
Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализации по поводу ХСН)	16,5	16,7	16,3
Смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт	14,1	13,9	14,1
Инфаркт миокарда	4,8	5,2	5,2
Инсульт	4,7	4,3	4,4
Госпитализация по поводу ХСН	4,1	4,6	3,9
Смерть от сердечно-сосудистых причин	7,0	7,0	7,3
Смерть от любых причин	11,8	11,6	12,5
Почечная недостаточность	10,2	10,6	13,5

В крупномасштабное, длительное исследование (3,5-6 лет) ONTARGET по оценке влияния телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий было включено 25 620 пациентов с высоким риском ССО (ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий или СД с сопутствующими поражениями органов-мишеней- ретинопатия, ГЛЖ, МАУ или протеинурия в анамнезе) [9]. Они были рандомизированы в группы рамиприла (10 мг/сут, n = 8576), телмисартана (80 мг/сут, n = 8542), а также их комбинации (n = 8502). Период наблюдения составил 56 месяцев. Основные результаты исследования представлены в таблице 4.

При анализе полученных данных было показано, что антигипертензивная эффективность трех режимов лечения существенно образом не различалась. Впервые было убедительно доказано, что БРА телмисартан не уступает в снижении риска ССО рамиприлу- одному из лучших иАПФ. К началу РКИ ONTARGET соперник телмисартана рассматривался в качестве "золотого стандарта" в лечении пациентов с АГ [9]. Телмисартан в дозе 80мг один раз в сутки оказался столь же эффективным, как иАПФ рамиприл в дозе 10мг один раз в сутки, в отношении снижения риска всех ССО (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация по поводу ХСН). При эквивалентной эффективности телмисартан продемонстрировал лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом. Прием телмисартана достоверно реже, чем рамиприл, приводил к развитию кашля (1,1% против 4,2%, p<0,001) и ангионевротического отека (0,1% против 0,3%, p<0,01) [25]. Результаты этого РКИ позволили рассматривать БРА не только как альтернативу иАПФ, но и как препарат выбора при стартовой АГТ.

Комбинация БРА и иАПФ в современных рекомендациях рассматривается как нерациональная [9]. Ведь в РКИ ONTARGET в группе комбинированной терапии частота синкопальных состояний (0,3% против 0,2%, p = 0,03) и почечной дисфункции, требующей проведения диализа (13,5% против 10,2%, p<0,001), была существенно выше в сравнении с группой рамиприла [25].

В исследовании TRANSCEND показаны кардиопротективные свойства телмисартана- способность снижать сердечно-сосудистую смертность у больных высокого риска с непереносимостью иАПФ [26]. 5926 пациентов высокого риска с доказанной непереносимостью иАПФ были рандомизированы в группы телмисартана (80 мг/сут) или плацебо. Средний период наблюдения составил 56 месяцев. Динамика САД и ДАД в группе телмисартана в сравнении с группой плацебо составила 4,0/2,2 мм рт.ст. Конечными точками в исследовании были: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу ХСН. В группе телмисартана частота неблагоприятных событий составила 15,7% и была достоверно ниже, чем в группе плацебо — 17,0%. Телмисартан существенно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта) по сравнению с плацебо [26]. При приеме телмисартана у больных АГ наблюдалось достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка.

Терапия сартанами замедляет прогрессирование хронической болезни почек, увеличивая продолжительность додиализного периода и время до развития терминальной почечной недостаточности, что было убедительно показано в серии РКИ (MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, PROTECTION и др.) [9]. Одним из наиболее изученных БРА в отношении нефропротекции у больных АГ и СД считается телмисартан. В РКИ DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) проводился сравнительный анализ возможностей телмисартана и эналаприла в предупреждении развития диабетической нефропатии у больных с АГ 1-2 степени и СД типа 2 на основании оценки скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения составил 5 лет. Телмисартан обеспечивал выраженный нефропротективный эффект и замедлял прогрессирование диабетической нефропатии. Частота побочных эффектов (кашель, ангионевротический отек) при приеме препарата была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [27].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus valsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД [28]. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось назначение второго АГП из-за недостаточного снижения АД. В исследовании AMADEO (A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД типа 2 [29].

Результаты РКИ INNOVATION (INcipient to Overt: AngiotensinII receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) показали, что телмисартан в дозе 40 мг/сутки у больных СД способен предотвращать прогрессирование МАУ до стадии протеинурии [30]. Признаки МАУ в динамике не отмечались у 21,2% пациентов, принимавших телмисартан в дозе 80мг в сутки. Следует подчеркнуть, что ренопротективный эффект препарата отмечался не только у больных с АГ, но и при исходно нормальном уровне АД. Это указывает на наличие дополнительных нефропротективных механизмов у телмисартана, которые напрямую не связаны с его гипотензивным эффектом.

Телмисартан отличается от других БРА способностью оказывать частичное влияние на PPAR-γ-рецепторы (peroxisome proliferative activated receptor γ), которые относятся к группе ядерных рецепторов и, как факторы транскрипции, играют существенную роль в регуляции дифференцировки клеток и контроле обмена веществ- метаболизме липидов, углеводов; чувствительности жировой ткани к инсулину, окисление жирных кислот [31]. Выделяется два поколения БРА. Сартаны первого поколения оказывают влияние только на РААС, блокируя AT1- рецепторы [32]. БРА второго поколения (телмисартан, ирбесартан) отличаются бифункциональностью, обладая двойным механизмом действия блокады РААС и агонизма в отношении рецепторов активатора пролиферации перокси-сом типа γ.

Химическая структура молекулы телмисартана отличается от других БРА, напоминая молекулу глитазонов – специфических агонистов PPAR-γ. При стимуляции ядерных PPARγ-рецепторов клеток жировой и мышечной тканей, гепатоцитов, снижается инсулинорезистентность тканей, подобно действию пероральных гипогликемических препаратов. Это объясняет наличие у телмисартана таких важных клинических эффектов, как антиатерогенный, антипролиферативный, противовоспалительный, а также способности улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Эти эффекты в комплексе препятствуют прогрессированию атеросклеротического процесса и обеспечивают снижение риска ССО. Доказано, что среди известных БРА телмисартан имеет наибольший активирующий эффект на PPAR-γ: в 20 раз больший, чем кандесартан, ирбесартан, олесартан, а так же лозартан и его активный метаболит [33].

У пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, СД 2 типа телмисартан по влиянию на инсулинорезистентность существенно превосходит другие сартаны [31,32]. В исследовании TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction) у пациентов с СД 2 типа, телмисартан в большей степени способствовал повышению уровня адипонектина, чем рамиприл [34]. Аналогичные результаты получены при сравнении эффектов терапии телмисартаном и лозартаном [32]. Телмисартан в отличие от лозартана достоверно снижал уровень глюкозы в плазме, концентрацию свободного инсулина в плазме, индекс гомеостатической модели оценки (HOMA-IP) и уровень HbA1c. Перевод с терапии валсартаном и ирбесартаном на терапию телмисартаном приводил к уменьшению инсулинорезистентности, воспаления и повышению уровня адипонектина [35]. Мета-анализ десяти РКИ с участием 546 пациентов с метаболическим синдромом показал, что телмисартан достоверно снижает уровень глюкозы натощак, гиперинсулинемию, уровень гликированного гемоглобина, повышает чувствительность к инсулину, а также

превосходит другие БРА по способности повышать уровень адипонектина [36].

В исследовании ONTARGET выявлена способность телмисартана снижать риск развития СД 2 типа у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [25]. По объединенным данным исследований PROfESS (Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes) /TRANSCEND, лечение этим БРА способствовало снижению риска развития СД на 16% [24,26]. Следовательно, телмисартан у пациентов АГ с метаболическим синдромом или СД 2 типа можно рассматривать как особый кардиометаболический сартан [32].

Сегодня в арсенале российских врачей появился генерический телмисартан - препарат Телсартан® (Dr.Reddy's Laboratories Ltd., Индия), который имеет доказанную высокую биоэквивалентность оригинальному телмисартану. С 2012г. качество препаратов компании Dr. Reddy's подтверждено в ряде международных инспекций - Всемирной организацией здравоохранения (WHO-GMP), агентством по регулированию лекарственных средств и медицинских изделий (MHRA, Вели-

кобритания), Бразильским национальным агентством санитарного надзора (ANVISA), румынским национальным агентством лекарственного надзора (PIC-Romania).

Особые характеристики Телсартана суммированы в таблице 5. Он рекомендован для лечения пациентов с АГ для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая наличие в анамнезе таких проявлений атеротромбоза, как ИБС, инсульт или атеросклероз периферических артерий, и сахарного диабета 2 типа с документально подтвержденным поражением органов-мишеней.

Появление качественных, эффективных, безопасных и более доступных генерических сартанов, в частности, телсартана, значительно расширяет возможности их применения в реальной клинической практике и делает БРА доступными для большинства пациентов.

Таблица 5. Телсартан: особые характеристики

Характеристика	Следствие
Наиболее прочное связывание с АТ1-рецепторами	Мощный антигипертензивный эффект
Самый длительный период полувыведения (~24 ч.)	Длительный антигипертензивный эффект > 24 ч.
Высокая липофильность	Блокада тканевой РААС, защита органов-мишеней
$t_{max} = 1$ ч.	Быстрое наступление антигипертензивного эффекта
Минимальная почечная экскреция, метаболизм в печени, кишечная экскреция	Безопасность при нарушении функции почек
Частичный агонист PPAR-у рецепторов при назначении в терапевтических дозах	Улучшение метаболических показателей углеводного и липидного профиля

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staessen J. A., Wang J. G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A metaanalysis. *Lancet* 2001; Vol. 358, № 9290: 1305–1315.
2. Sundström J. et al. Arima H., Woodward M. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England). Elsevier*, 2014; Vol. 384, № 9943: 591–598.
3. Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis *Lancet* 2015; Vol. 387, № 10022: 957–967.
4. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; Т. 54, № 10: 4–12 / Chazova I.E., Zhernakova Yu. V., Oschepkova E.V., et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology* 2014; 54, № 10: 4-12.
5. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А. И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРЕДИ ЛИЦ 25-64 ЛЕТ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ, ЛЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ. ПО МАТЕРИАЛАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 / Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V. ARTERIAL HYPERTENSION AMONG INDIVIDUALS OF 25–64 YEARS OLD: PREVALENCE, AWARENESS, TREATMENT AND CONTROL. BY THE DATA FROM ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
6. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., et al. Hypertension management in England: A serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; Vol. 383, № 9932: 1912–1919.
7. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007;167: 2431-2436.
8. Anns CJ, Karthik MS, Sivasakthi R, et al. JNC 8 versus JNC 7 – Understanding the Evidences. *IntJ Pharm. Sci. Rev. Res* 2016; 36(1): 38-43.
9. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31: 1281–357.
10. И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. *Системные гипертензии* 2016; 2: 6-10 / Chazova I.E., Martyniuk T.V. Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (2): 6–10.

11. И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, Л.Г.Ратова. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2011; 3: 5-10 / Chazova I.E., Martynjuk T.V., Ratova L.G. In attention focus the ACE inhibitors: ramipril in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension 2011; 3: 5-10.
12. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392-5 / Clinical pharmacology. Ed. V.G. Kukes. 4 th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; from. 392-5.
13. Верткин А.Л., Скотников А.С. Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных. Лечащий врач 2013; 2:109-110 / Vertkin A..L Skotnikov A.S. Clinico-pharmacological niches of Sartans in the therapy of comorbid patients. The attending physician 2013; 2: 109-110.
14. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369:1208-1219.
15. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Д.Ю., соавт. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. РМЖ 2015; 1(117): 59-66 / Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov D.Yu., co-author. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV: adherence of doctors. Breast cancer 2015; 1 (117): 59-66.
16. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. Am J Hypertens 2000; 13 (1 Pt 2): 18S-24S.
17. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. Int J Clin Pract 2006;60:315-320.
18. Giles T.D., Bakris G.L., Smith D.H.G., et al. Defining the antihypertensive properties of the angiotensin receptor blocker telmisartan by a practice-based clinical trial. Am J Hypertension 2003; 16: 460-466.
19. Maillard MP, Perregaux C, Centeno C, et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 2002;320:1089-1095. ПЕРИОД 1/2
20. Stangier J, Schmid J, Turck D, et al. Absorption, metabolism and excretion of intravenously and orally administered telmisartan in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2000;40:1312-1322. МЕТАБОЛ
21. Smith DH, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. BloodPressMonit 2003;8:111-117.
22. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. J Hypertens 2007; 25: 1327-36
23. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring // J. Clin. Hypertension. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 1). – P. 26-31.
24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular endpoints. SeminNephrol 2004;24:147-151.



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
**АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ**

2018

21-23 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



КАТЕТЕРНАЯ КРИОАБЛАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Сапельников О.В.¹, Куликов А.А.², Гришин И.Р.¹, Черкашин Д.И.¹, Партигулова А.С.¹, Ширяев А.А.¹, Акчурин Р.С.¹.

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

CATHETERAL CRYOABLATION IN TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION. OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Sapelnikov O.V.¹, Kulikov A.A.², Grishin I.R.¹, Cherkashin D.I.¹, Partigulova A.S.¹, Shiryayev A.A.¹, Akchurin R.S.¹

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov

of National Medical Research Center for Cardiology

²Federal Clinical Hospital "Central Clinical Hospital with a Polyclinic"

of the Office of the President of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий (ФП), наиболее распространенного нарушения ритма сердца в популяции в целом, обладает весьма умеренной эффективностью в купировании симптоматики, а также контроле и восстановлении синусового ритма. Начиная с 1998 года, когда было выяснено, что триггерные зоны ФП в большинстве случаев расположены в легочных венах, полная электрическая изоляция последних стала краеугольным камнем катетерного лечения симптоматической ФП. Однако из-за скрупулёзности и утомительности традиционной методики «поточечной» радиочастотной абляции (РЧА) с помощью электроанатомического картирования, начали прогрессивно развиваться более современные и универсальные методики, такие как криоабляция. Изоляция легочных вен с помощью криобаллона, являющаяся, по всей видимости, самым многообещающим и эффективным подходом, рассматривается в данном обзоре с учетом современных данных из литературных источников и нашего собственного опыта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, криоабляция, легочные вены

SUMMARY

Medical therapy of atrial fibrillation (AF), the most common arrhythmia in the population in general, has a very modest efficacy in controlling symptoms and restoring and maintaining sinus rhythm. Since 1998 when it was found out that AF trigger zones are in most cases located in pulmonary veins, electrical isolation of all pulmonary veins became a cornerstone of ablation technics in patients with symptomatic AF. However, due to the elaborate and tiresome technique of the traditional point-by-point method with radiofrequency ablation guided by electroanatomical mapping, more modern and universal techniques, such as cryoballoon ablation, began to develop progressively. Cryoballoon pulmonary veins isolation appears to be the most promising and effective approach, and in this review we are presenting all available relevant data from the literature and our own experience.

Keywords: atrial fibrillation, cryoablation pulmonary veins

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликов Алексей Алексеевич	врач кардиолог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
Гришин Игорь Романович	к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Черкашин Дмитрий Игоревич	к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Партигулова Алла Станиславовна	врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Ширяев Андрей Андреевич	д.м.н., проф., гл. н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Акчурин Ренат Сулейманович	Академик РАН, проф., зам. ген. директора по хирургии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Ответственный за связь с редакцией: Сапельников Олег Валерьевич	к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии РКНПК» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: sapelnikovov@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца, диагностируемое у 1-2% населения в целом, достигающее приблизительно 10% у пациентов старше 80 лет. В 2010 году в США ее распространенность оценивалась в пределах от 2,7 миллионов до 6,1 миллионов, с прогнозом увеличения до 12,1 миллионов к 2030 году [1]. В Европейском союзе распространенность ФП в группе пациентов старше 55 лет в 2010 году оценивалась в 8,8 миллионов, с предположительным увеличением до 17,9 миллионов к 2060 году [2]. В Российской Федерации по данным 2010 года распространенность пациентов с ФП оценивалась приблизительно в 2,2 миллиона.

Результатом ФП является увеличение общей смертности и рисков развития ХСН и инсультов. Очевидно, что это приводит к существенному росту нагрузки на систему здравоохранения со значительными социально-экономическими последствиями. Затраты на терапевтическое лечение пациентов с ФП в РФ огромны. По данным 2010 года ежегодно наблюдается не менее 2,5 миллионов случаев ФП (1766 на 100 тысяч населения), число госпитализаций составляет в среднем 1,2 миллиона в год, расчетная летальность при ФП составляет 1% (25 тысяч человек), суммарная длительность временной нетрудоспособности в среднем 3,4 миллиона дней в год. В итоге суммарные затраты, связанные с ФП, могут быть оценены в 102,92 миллиарда рублей в год (по данным на 2010 год), включая расходы на госпитализацию (53,77 миллиардов рублей), амбулаторное лечение и диагностику (21,4 миллиарда рублей), лекарственное обеспечение амбулаторного лечения (16,9 миллиарда рублей) и косвенные затраты (10,85 миллиардов рублей).

Ввиду скромных успехов попыток медикаментозного контроля ФП, надежды прошлых нескольких лет были связаны с появлением более эффективных абляционных методик. После публикации исследования, доказавшего ключевую роль легочных вен в индукции ФП [3], резко увеличилась частота выполнения процедур их катетерной изоляции [4, 5]. Однако, из-за необходимости тщательного и утомительного «поточного» нанесения РЧ воздействий, развитие оригинальной методики электроанатомического картирования и электрической изоляции легочных вен было медленным. Появление техник «однократного воздействия», таких как абляция с помощью криобаллона, дало начало новой эры в катетерном лечении ФП [6, 7].

Механизмы фибрилляции предсердий

Несмотря на значительные успехи в понимании сложной патофизиологии ФП, точные механизмы, лежащие в основе ее индукции и персистенции, остаются неизвестными. Для возникновения ФП требуется как спусковой механизм, так и субстрат для поддержания аритмии [8]. Триггерная активность скорее всего связана с повышенной электрической возбудимостью фокусных очагов, обычно расположенных в легочных венах; дополнительные фокусные очаги другой локализации могут приводить к более устойчивому персистенции ФП. Эти очаги с высокой частотой генерируют электрические импульсы, что приводит к нерегулярному возбуждению предсердий и, в итоге, к фибрилляторной активности. В дальнейшем ФП поддерживается либо активностью эктопических очагов, либо множественными фронтами ри-энтри, хаотически циркулирующими по уязвимому субстрату предсердий.

Считается, что электрическое и структурное ремоделирование является главным механизмом персистенции ФП, тогда как оксидативный стресс, нарушение баланса автономной нервной системы и нейрогормональной активации служат отдельными важными модификаторами восприимчивости к ФП.

Электрическое ремоделирование происходит главным образом из-за дисфункции кальциевых ионных каналов и приводит к укорочению рефрактерных периодов предсердий и замедлению скорости проведения электрического импульса, что уменьшает необходимый критический объем субстрата аритмии и, таким образом, стабилизирует ее [9]. Структурное ремоделирование предсердий является главным фактором развития ри-энтри и включает фиброзные изменения, увеличение размеров предсердий и нарушения клеточной ультраструктуры. Предсердный фиброз приводит к появлению зон гетерогенного замедленного проведения, а дилатация предсердий облегчает одновременное функционирование нескольких фронтов ри-энтри [61]. Галектин-3 – белок, принадлежащий к семейству β-галактозид-связывающих белков, экспрессируется на высоком уровне в фиброзных тканях и считается возможным медиатором длительного электрического и структурного ремоделирования предсердий. Ингибирование галектина-3 было предложено в качестве потенциальной новой терапии, препятствующей прогрессированию ФП [10]. Как сама ФП, так и сопутствующие заболевания сердца, ответ-

ственные за развитие аритмогенного субстрата [11]. Множество факторов риска могут провоцировать развитие ФП, и должны быть рассмотрены в качестве терапевтических целей в дополнение к основным антиаритмическим методам лечения [12].

Показания для абляционного лечения

Согласно современным рекомендациям [13, 14] катетерная абляция рекомендована пациентам с симптоматической пароксизмальной формой ФП, резистентной к антиаритмической терапии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), или даже может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии после учета возможных рисков процедуры (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Абляционному лечению также присвоили класс рекомендаций IIa для симптоматической персистентной формы ФП, резистентной к антиаритмической терапии (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) или класс рекомендаций IIb в роли терапии первой линии (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) в этой группе. Для длительно персистирующей формы ФП (> 1 года) класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B.

Ключевым моментом является то, что процедура должна быть выполнена опытным электрофизиологом в специализированном кардиологическом центре [5, 13, 14]. Кроме того, абляция ФП у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка приводит к улучшению симптоматики в случае, если есть признаки развития аритмогенной кардиомиопатии (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта должна быть продолжена неопределенно долго, даже после успешной РЧА ФП в случае пациентов с высоким риском развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Наконец, все эксперты сходятся во мнении, что катетерная абляция может быть эффективно выполнена при полной изоляции легочных вен как с помощью радиочастотной энергии, так и криобаллоном [13–15].

Современная техника катетерной абляции

Катетерная абляция ФП – непростая электрофизиологическая процедура, требующая усилий опытного специалиста. По крайней мере так было до настоящего времени при изоляции легочных вен точечными воздействиями с использованием радиочастотной энергии [4, 5]. Циркулярная изоляция легочных вен до сих пор остается самой эффективной техникой как для пароксизмальной, так и для постоянной форм ФП. Дополнительные методики модификации субстрата, такие как линейные воздействия, соединяющие легочные вены, расширение воздействий к митральному клапану и/или абляция по CFAE, которые раньше почти рутинно применялись в случае постоянной формы ФП, не повышают эффективность абляции [16].

В последние годы в попытках упростить и обезопасить изоляцию легочных вен начали развиваться техники «однократных» абляционных воздействий, включая циркулярные мультиэлектродные РЧ катетеры и криоабляционные катетеры [5, 7].

Первые попытки мультиэлектродной абляции были ассоциированы с более высоким риском микротромбоэмболических осложнений по сравнению с классической РЧА и криоабляцией. При криоабляции используется альтернативный источник энергии: жидкая закись азота, которая нагнетается под давлением в специальный криобаллон и позволяет заморозить окружающий миокард [6, 7]. Эта методика вызывает сейчас большой интерес, связанный с перспективой упростить процедуру изоляции легочных вен и улучшить клинический исход.

Другие сложные методики, такие как абляция роторов и фокусных очагов ФП, вначале вызвали некоторый энтузиазм, но, по результатам исследований, оказались неэффективны [17, 18].

Биофизика и биомеханика криоабляции

Механизм, ответственный за индукцию замораживания в криоабляции, основан на эффекте Джоуля-Томсона (изменение температуры расширяющегося газа). Криоабляция выполняется посредством доставки к тканям герметически изолированного криохладагента (в настоящее время сжиженная закись азота). Закись азота имеет температуру кипения $-88,47\text{ }^{\circ}\text{C}$, обеспечивая необходимую степень охлаждения и уровень безопасности, позволяющие выполнять абляцию миокарда [20]. Использование криоэнергии дает дополнительное преимущество: замороженные ткани в области контакта с криобаллоном фиксируются, осуществляя дополнительную стабилизацию катетера на время абляции.

По сравнению с повреждениями миокарда, наносимыми при РЧА, криоабляция позволяет сохранить архитектуру ткани с меньшим объемом поврежденных сосудистых структур и эндокарда. Гистологически, криотермия приводит к созданию хорошо разграниченных гомогенных рубцовых зон, которые менее аритмогенны и создают меньший риск тромбоэмболических осложнений, чем рваные, неоднородные зоны повреждений, возникающие при РЧА [21].

Криобаллоны первого и второго поколений

Первым поколением криобаллонов была система Arctic Front (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), которая состояла из управляемого катетера 10,5 Fr с баллоном из полиэстера и полиуретана в дистальном отделе см. рисунок 1B). Arctic Front был доступен размером в 23 мм и 28 мм.

Криобаллон второго поколения Arctic Front Advance (Medtronic) был выпущен в 2012 году. При его разработке стояла задачей достижение более равномерного охлаждения по всей дистальной гемисфере криобаллона, для этого использовались 8 портов охлаждения по сравнению с 4 портами у баллона первого поколения (см. рисунок 1C).

Сравнивая дизайн криобаллона первого (B) и второго (C) поколений, можно обратить внимание на сравнительно узкую зону охлаждения у баллона первого поколения (отмечено стрелочками), и расширенную зону охлаждения у баллона второго поколения, которая охватывает всю дистальную ге-

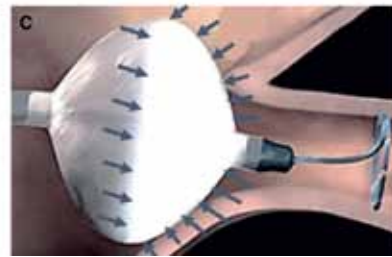
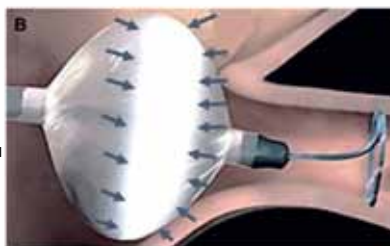


Рисунок 1. А) Компоненты криобаллона. Криобаллон первого В) и второго С) поколений. Криохладагент (N2O) поступает по трубке во внутренний баллон и отсасывается вакуумным устройством обратно во время процессов заморозки и размораживания. Терморпара контролирует температуру испаряющегося криохладагента. Внешний баллон поддерживает внутренний и является дополнительной защитой на случай его повреждения. Циркулярный диагностический катетер проводится через криобаллон и может помочь в его позиционировании в устье легочной вены, а также позволяет регистрировать потенциалы легочных вен до, во время и после абляции.

мисферу, включая конец катетера. Новый дизайн обеспечивает значительно большую поверхность контакта, что позволяет найти оптимальное положение катетера в устье легочной вены [Использованы материалы Medtronic, Inc.© 2016].

Техника криоабляции

Доступ к левому предсердию обычно осуществляется через бедренную вену, используя стандартные транссептальный проводник и иглу Brockenbrough. Затем жесткий направляющий проводник заменяется на управляемую доставочную систему (FlexCath; Medtronic) с диаметром 15 Fr, которая приспособлена к криобаллону последнего поколения [22]. После входа в левое предсердие начинают антикоагулянтную терапию гепарином с целевым активированным временем свертываемости крови в 350–400 секунд.

По доставочной системе проводится циркулярный диагностический катетер небольшого диаметра (3,3 Fr) (Achieve; Medtronic) с 8 электродами в дистальном отделе (15 или 20 мм), который служит и в качестве дополнительной механической поддержки при позиционировании криобаллона, и позволяет регистрировать потенциалы легочных вен. [23]. Доставочная система FlexCath выравнивается с углом выбранной легочной вены и оказывает основную механическую поддержку во время ее электрической изоляции криобаллоном (см. рисунок 2). Так же с помощью доставочной системы возможно применение ангиографии для уточнения анатомии легочных вен. (см. рисунок 2). После позиционирования криобаллона в устье легочной вены введение контраста позволяет подтвердить полную обтурацию вены катетером (см. рисунок 2).

Исторически, холоддовая аппликация криобаллона первого поколения продолжалась в течение 4 минут, затем обычно выполнялись дополнительные воздействия на основе протокола по результатам исследования STOP AF (Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation) [24]. Однако, начиная с появления криобаллонов второго поколения, было доказано, что более короткие трехминутные аппликации не менее эффективны, а необходимости в дополнительных воздействиях нет вообще. Индикатором успешной электрической изоляции легочных вен является исчезновение потенциалов легочных вен на эндограмме навигационного катетера (см. рисунок 2).

Клинические результаты

С появления криобаллона первого поколения в Соединенных Штатах в 2010 году, начали публиковаться данные результатов одноцентровых и многоцентровых исследований эффективности РЧА и криоабляции в лечении ФП, и результаты оказались сравнимы [24–26]. В обзоре исследований, посвященных криобаллонам первого поколения, отсутствие рецидивов пароксизмальной формы ФП в течение 1 года наблюдалось у 72,8% пациентов, тогда как для персистирующей формы ФП эта величина составила только 45% [26]. При использовании криобаллонов второго поколения время процедуры сокращается, и ранние прорывы электрической изоляции легочных вен крайне редки [27]. Сравнение долгосрочного прогноза эффективности криоабляции при использовании криобаллонов первого и второго поколений во всех исследованиях продемонстрировало значительное превосходство второго поколения [28–30]. Более высокая эффективность криобаллонов второго поколения была также подтверждена в недавнем метаанализе 15 исследований, включавших 2363 пациентов [31]. Общая эффективность изоляции легочных вен через 1 год наблюдения составила 82% у пациентов с пароксизмальной формой ФП и 70% с пароксизмальной формой ФП. Было доказано, что рецидивы ФП в первые 3 месяца после процедуры, названные «слепым периодом» (blinking period), являются основным предиктором рецидива персистирующей формы ФП в долгосрочном периоде [32, 33]. Очень эффективной показала себя криоабляция для молодых пациентов с пароксизмальной формой ФП, резистентной к антиаритмической терапии, за 13 месяцев наблюдения стабильный синусовый ритм сохранялся у 93% пациентов [34].

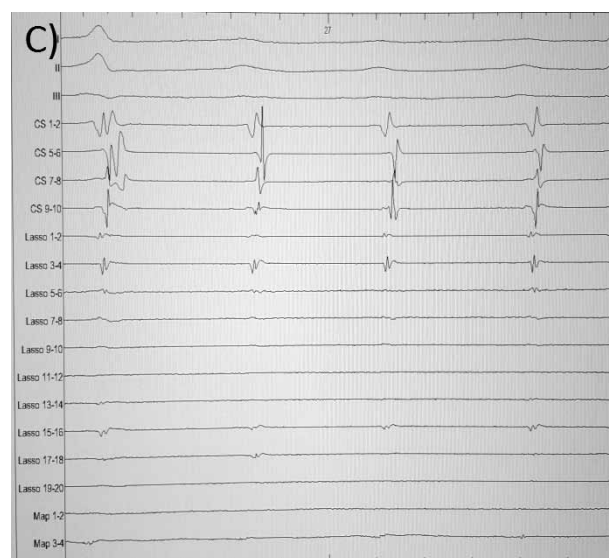
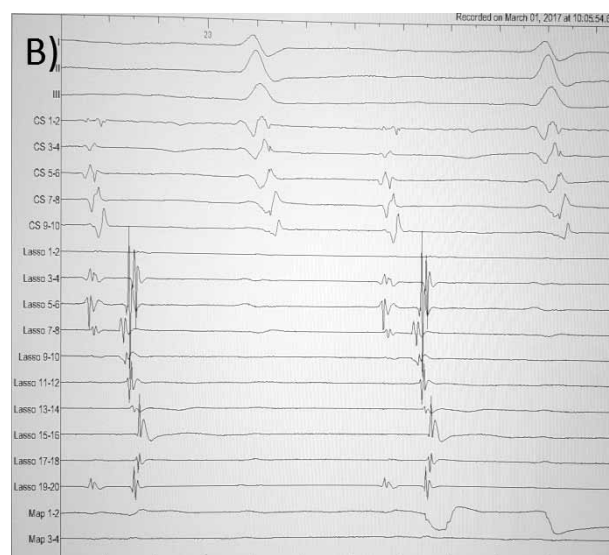
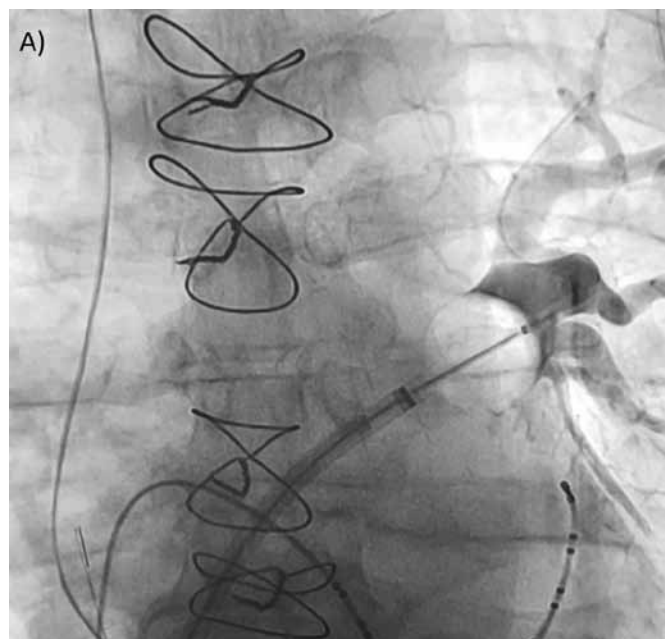


Рисунок 2. А) Ангиографическое подтверждение полной обтурации криобаллоном устья коллектора левых легочных вен. В) Регистрация потенциалов легочной вены на Lasso катетере до криоабляции. С) Регистрация потенциалов легочной вены после криоабляции (исчезновение потенциалов).

Предикторы эффективности изоляции легочных вен

Потенциальными предикторами успешной и длительной изоляции легочных вен являются: минимальная температура < -51 °С, время изоляции легочных вен < 60 секунд и время нагревания баллона > 10 секунд [35–37]. Выбор различных точек транссептальной пункции не оказал никакого влияния на эффективность изоляции легочных вен, долгосрочный прогноз и процент осложнений во время криоабляции [38]. Эндокардиальная эхокардиография, позволяющая более точно позиционировать криобаллон в устье легочной вены, может служить дополнительным предиктором успеха [22] [Сапельников О.В., Партигулова А.С., Саидова М.А. et al. «Роль внутрисердечной эхокардиографии в клинической электрофизиологии» Кардиология, 2015 год, номер 1, стр.: 64-69]. Продолжительность криотермии не оказывала непосредственного влияния на успех процедуры, со схожими показателями при трех- и четырехминутных воздействиях [39]. Таким образом, однократная трехминутная криоапликация без каких-либо дополнительных воздействий является вполне достаточной, при этом сокращая время процедуры и флюороскопии [31, 39].

Более длительное время наблюдения после окончания процедуры и тест с аденозином могут помочь в выявлении эпизодов реконнекции ранее изолированных легочных вен; хотя, частота таких случаев при использовании криобаллонов второго поколения очень низка и доходит лишь до 4% [40].

Осложнения

При сравнении методик РЧА и криоабляции, оказывается, что процент серьезных осложнений снизился с появлением криобаллона (см. таблица 1) [5, 41–46]. Тем не менее, все еще сохраняются повреждения диафрагмального нерва, перикардиальные кровоизлияния и тампонады, тромбоэмболии (включая транзиторную ишемическую атаку и инсульт), и, очень редко, формирование предсердно-пищеводного свища [24, 45–47]. К счастью, большинство повреждений диафрагмального нерва, хоть и часто случающиеся, носят преходящий характер [5, 15, 47, 48].

Сравнение эффективности РЧА и криоабляции

Исследований, позволяющих сравнить эффективность РЧА и криоабляции с помощью криобаллона первого поколения, немного. Первым было одноцентровое рандомизированное исследование COR (Cryoenergy Or Radiofrequency) [49]. Основной

конечной точкой было отсутствие рецидивов ФП в течение 12 месяцев; она была достигнута у 48% пациентов, прошедших криоабляцию, и у 68% пациентов с РЧА ($P = 0,05$). Если учитывать только пациентов с верифицированной во время операции изоляцией легочных вен, то никакого различия между группами в основной конечной точке не выявляется (67% против 68%, соответственно; $P = 0,94$). В метаанализе 3 рандомизированных контролируемых исследований и 8 ретроспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 1216 пациентов, совокупный анализ продемонстрировал, что в течение 16,5 месяцев наблюдения в группе РЧА сохраняли синусовый ритм 66,9% пациентов, и 65,1% – в группе криоабляции ($P = 0,87$) [50]. Схожие результаты у немецкого реестра по абляциям ФП, в который были включены 2306 пациентов с симптоматической пароксизмальной формой ФП: за период наблюдения в один год частота рецидивов ФП в группах РЧА и криоабляции статистически не отличалась [25].

Однако использование криобаллонов второго поколения привело к существенному улучшению клинических исходов. Несколько рандомизированных и нерандомизированных исследований проводят сравнение эффективности криобаллонов второго поколения с РЧА (см. таблицу 2).

Исследование FIRE AND ICE (Comparative Study of Two Ablation Procedures in Patients With Atrial Fibrillation) было крупным рандомизированным контролируемым исследованием, в котором сравнивались эффективность и безопасность одномоментной криоабляции с «поточечной» РЧА методикой. В исследование были включены 762 пациента с симптоматической пароксизмальной формой ФП [15]. Его результаты подтвердили, что эффективность криоабляции не уступает РЧА (33,6% рецидивов после криоабляции и 35,9% после РЧА в течение 1 года наблюдений). Совокупная безопасность процедур также существенно не отличалась (анализ по методу Каплан-Мейера показал 10,2% осложнений после криоабляции и 12,8% после РЧА; $P = 0,24$) [55].

Предварительные данные когортного, проспективного, многоцентрового исследования FREEZE, посвященного сравнению эффективности криоабляции и РЧА у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, демонстрируют, что в клинической практике выполнение криоабляции предпочтительнее у пациентов с пароксизмальной формой ФП, тогда как РЧА одинаково эффективна как при пароксизмальной, так и при длительно персистирующей форме ФП. Кроме того, хотя продолжительность процедуры короче при использовании криобаллона, особенно второго поколения, длительность рентгеновского облучения может быть выше (см. таблицу 1) [56].

Таблица 1. Осложнения

Осложнения	РЧА [5, 41–45]	Криоабляция [5, 24, 45–47]
Серьезные осложнения (%)	3,6-6,0	1,6-2,2
Смерть (%)	0,05-0,1	0
Тампонада (%)	1,2-1,6	0,2-0,5
Тромбоэмболия (%)	0,4-1,1	0,2
Сосудистые осложнения (%)	1,0-4,3	0,8-1,9
Стеноз легочных вен (%)	0,2-3,4	0
Эндокардит (%)	0,01-0,2	0
Предсердно-пищеводный свищ (%)	0,08-0,2	0 ¹
Повреждение диафрагмального нерва (%) ²	0,0-0,3	4,6-11,2
Постоянное (%)		5,4-9,7
Персистирующее (%)		0,2-1,9

Комментарии. Данные представлены в процентах.

¹ 0% по результатам серийных исследований, но о 5 случаях сообщалось отдельно.

² Чаще во время воздействий в области правой верхней легочной вены.

Таблица 2. Сравнение эффективности криоабляции и РЧА в терапии ФП

Исследование	Количество пациентов (Крио/РЧА)	Форма ФП	Contact Force	Результаты
Aryana et al. [51] ¹	1196 (773/423)	Пароксизмальная (76%)	Нет	78,4% (Крио) против 60,8% (РЧА), P < 0,001 (пароксизмальная форма ФП); 72% (Крио) против 59,2% (РЧА), P = 0,089 (персистирующая форма ФП)
FreezeAF [52] ²	315 (156/159)	Пароксизмальная	Нет	73,6% (Крио) против 70,7% (РЧА), P < 0,001
Jourda et al. [53] ³	150 (75/ 75)	Пароксизмальная	Да	85,3% (Крио) против 88,0% (РЧА), P = 0,682
Squara et al. [54] ⁴	376 (178/198)	Пароксизмальная	Да	73,3% (Крио) против 76% (РЧА), P = 0,63
FIRE AND ICE [15, 55] ⁵	750 (374/376)	Пароксизмальная	Оба типа	66,4% (Крио) против 64,1% (РЧА), P < 0,001

Комментарии. Крио – криоабляция. Contact force: использование специализированного абляционного катетера для РЧА, позволяющего контролировать степень механического воздействия на стенку предсердия.

Определение основных конечных точек:

¹ Отсутствие рецидивов ФП, ТП, предсердных тахикардий.

² Отсутствие рецидивов предсердных аритмий и серьезных осложнений (в течение 12 месяцев).

³ Отсутствие рецидивов ФП.

⁴ Отсутствие рецидивов предсердных аритмий.

⁵ Отсутствие рецидивов ФП, ТП и предсердных тахикардий. Повторные абляции не проводятся. Антиаритмическая терапия не применяется.

Комбинированные техники

Некоторые исследователи объединяют РЧА и криометодики, либо осуществляя дополнительные РЧА воздействия в тех случаях, когда не удалось полностью изолировать легочную вену криобаллоном, либо выполняя повторную криоабляцию легочных вен после ранее выполненной РЧА изоляции [51]. Однако, в итоге комбинированный подход не продемонстрировал никаких преимуществ.

Результаты долгосрочного наблюдения

Хотя уже опубликованы результаты многих исследований об эффективности криоабляции в изоляции легочных вен при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, данных о долгосрочных результатах в литературе мало. В самой длительной на сегодняшний день серии наблюдений Vogt et al. изучают эффективность криоабляции у 551 пациента. После периода наблюдений в 30 месяцев 69,5% пациентов сохраняли стабильный синусовый ритм [57]. Исследование 114 пациентов с пароксизмальной формой ФП, резистентной к антиаритмической терапии, показало, что после абляции криобаллоном первого поколения 42,9% пациентов сохраняли стабильный синусовый ритм за период наблюдения в 33,4±14,9 месяцев, и 74,2% – после абляции криобаллоном второго поколения за период наблюдения в 27,2±10,6 месяцев [33]. По результатам другого небольшого исследования, в котором 40 пациентам была выполнена криоабляция баллоном первого поколения, после единственной процедуры за период наблюдения в 36,6±4 месяца стабильный синусовый ритм без антиаритмической терапии сохраняли 57,5% пациентов [58].

В 2015 году были опубликованы результаты первого национального российского Регистра «Криобаллонная абляция в

российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий», полученные из 15 центров за период с 2010 по 2014 года. Отсутствие рецидивов ФП наблюдалось практически с одинаковой частотой как у пациентов, проходивших лечение в медицинских центрах с большим опытом криоабляций, так и в центрах с меньшим опытом абляций (61,9±10,0 против 61,3±30,4%, соответственно). Серьезные осложнения наблюдались у 1,5% пациентов (4 тампонады, 2 инсульта и 1 паралич диафрагмального нерва). Таким образом, в реальной клинической практике эффективность криобаллонной абляции в меньшей степени зависит от навыков оперирующего хирурга, чем РЧА.

Заключение

Появление эффективной и безопасной методики криоабляции подстегнуло интерес к катетерному лечению пациентов с ФП. Растущее количество клинических данных и экспериментальных свидетельств позволяет надеяться, что требовательная и сложная процедура РЧА изоляции легочных вен может быть значительно упрощена, сохраняя при этом эффективность и безопасность. Дальнейшее техническое развитие методики может позволить использование криобаллона в изоляции других триггерных зон ФП, таких, как верхняя полая вена и пр. Уже появилась новая версия криобаллона, с укороченным на 40% кончиком катетера, что потенциально должно улучшить качество регистрации потенциалов легочных вен [59, 60]. Для окончательной оценки долгосрочных перспектив использования катетерных методик лечения ФП все еще требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований, таких как продолжающееся сейчас исследование CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–2751.
3. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
4. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:2454–2459.
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012;9:632.e21–696.e21.
6. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:218–227.
7. Barnett AS, Bahnson TD, Piccini JP. Recent advances in lesion formation for catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016. doi:10.1161/CIRCEP.115.003299.
8. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016;109:467–479.
9. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59:1–12.
10. Takemoto Y, Ramirez RJ, Yokokawa M, et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:143–154.
11. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230–246.
12. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453–1468.
13. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e272–e274]. *Circulation*. 2014;130:e199–e267.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
15. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235–2245.
16. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372:1812–1822.
17. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1761–1768.
18. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, et al. Impact of rotor ablation in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: results from the randomized OASIS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:274–282.
19. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:1162–1168.
20. Avitall B, Kalinski A. Cryotherapy of cardiac arrhythmia: from basic science to the bedside. *Heart Rhythm*. 2015;12:2195–2203.
21. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107:2045–2050.
22. Su W, Kowal R, Kowalski M, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: the compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm*. 2015;12:1658–1666.
23. Andrade JG, Dubuc M, Collet D, et al. Pulmonary vein signal interpretation during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:1387–1394.
24. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713–1723.
25. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1–7.
26. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011;8:1444–1451.
27. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, et al. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:293–299.
28. Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, et al. One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: a comparison between the first- and second-generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:834–839.
29. Liu J, Kaufmann J, Kriatselis C, et al. Second generation of cryoballoons can improve efficiency of cryoablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:129–135.
30. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, et al. Comparison between first- and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation ablation. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:5106127.
31. He X, Chen Y, Zhou Y, et al. One-year clinical outcome of pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:182–189.

32. Ciconte G, Ottaviano L, de Asmundis C, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2015;12:60–66.
33. Koektuerk B, Yorgun H, Koch A, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term clinical outcomes with first- and second-generation cryoballoons. *Herz*. 2016. doi:10.1007/s00059-016-4441-5.
34. De Regibus V, Mugnai G, Moran D, et al. Second-generation cryoballoon ablation in the setting of lone paroxysmal atrial fibrillation: single procedural outcome at 12 months. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:677–682.
35. Ghosh J, Martin A, Keech AC, et al. Balloon warming time is the strongest predictor of late pulmonary vein electrical reconnection following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1311–1317.
36. Fünkrantz A, Köster I, Chun KR, et al. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8:821–825.
37. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:832–839.
38. Chierchia GB, Casado-Arroyo R, de Asmundis C, et al. Impact of transeptal puncture site on acute and mid-term outcomes during cryoballoon ablation: a comparison between anterior, medial and posterior transatrial access. *Int J Cardiol*. 2013;168:4098–4102.
39. Ciconte G, Sieira-Moret J, Hacıoglu E, et al. Single 3-minute versus double 4-minute freeze strategy for second-generation cryoballoon ablation: a single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:796–803.
40. Ciconte G, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Spontaneous and adenosine-induced pulmonary vein reconnection after cryoballoon ablation with the second-generation device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:845–851.
41. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:1100–1105.
42. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1798–1803.
43. Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1014–1019.
44. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:627–631.
45. Mugnai G, Irfan G, de Asmundis C, et al. Complications in the setting of percutaneous atrial fibrillation ablation using radiofrequency and cryoballoon techniques: a single-center study in a large cohort of patients. *Int J Cardiol*. 2015;196:42–49.
46. Mugnai G, de Asmundis C, Ciconte G, et al. Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: a large single-center study of 500 consecutive patients. *Heart Rhythm*. 2015;12:1476–1482.
47. Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, et al. Incidence and predictors of complications during cryoballoon pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016. doi:10.1161/JAHA.116.003724.
48. Mugnai G, de Asmundis C, Hünük B, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: predictive role of atrial arrhythmias occurring in the blanking period on the incidence of late recurrences. *Heart Rhythm*. 2016;13:845–851.
49. Pérez-Castellano N, Fernández-Cavazos R, Moreno J, et al. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11:8–14.
50. Cheng X, Hu Q, Zhou C, et al. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;181:297–302.
51. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1307–1314.
52. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation*. 2015;132:1311–1319.
53. Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation—a prospective evaluation. *Europace*. 2015;17:225–231.
54. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicenter European evaluation. *Europace*. 2015;17:718–724.
55. Kuck KH, Fünkrantz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw285.
56. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al; FREEZE Cohort Investigators. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18:368–375.
57. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, et al. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1707–1712.
58. Rao JY, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Cryoballoon ablation as index procedure for paroxysmal atrial fibrillation: long-term results from a single-center early experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15:194–198.
59. Chierchia GB, Mugnai G, Ströcker E, et al. Incidence of real-time recordings of pulmonary vein potentials using the third-generation short-tip cryoballoon. *Europace*. 2016;18:1158–1163.
60. Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, et al; Cryo-DOSING Investigators. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time-to-pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: acute and long-term results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2016. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.08.011.
61. Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И., et al. «Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(2):111–116. DOI:10.21688-1681-3472-2016-2-111-116. / Sapelnikov OV, Shuvalova Yu.A., Cherkashin DI, et al. "Voltary mapping as a way to assess left atrial fibrosis." *Pathology of blood circulation and cardiosurgery*. 2016;20(2):111–116. DOI:10.21688-1681-3472-2016-2-111-116.

Клинический случай: ДИСЛОКАЦИЯ ЭМБОЛИЗИРУЮЩЕЙ МИКРОСПИРАЛИ У БОЛЬНОЙ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ КОРОНАРНОЙ ФИСТУЛОЙ

Сафиуллина А.А., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Ускач Т.М., Самко А.Н.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

Clinical case: DISLOCATION OF EMBOLIC MICROSPIRAL IN A PATIENT WITH HAEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT CORONARY FISTULA

Safiullina A. A., Tereshchenko S. A., Merkulov E. V., Uskach T. M., Samko A. N.

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov

of National Medical Research Center for Cardiology

РЕЗЮМЕ

Распространенность коронарных фистул сильно зависит от многих факторов и до конца неизвестна. Коронарные фистулы бывают как врожденными, так и вследствие каких-либо травм или оперативных вмешательств. Стандартом лечения симптомных коронарных фистул является хирургическая коррекция. Транскатетерная эмболизация является методом выбора при несложной анатомии фистульных ходов и отсутствии пороков сердца. Клинические проявления коронарных фистул могут быть разнообразными в зависимости от анатомии и иметь сходство с различными заболеваниями сердца.

В нашем случае представлен пример успешного лечения больной с дилатационной кардиомиопатией и гемодинамически значимой коронарной фистулой между передней нисходящей артерией и легочной артерией. Также описано одно из возможных осложнений при транскатетерной эмболизации коронарных фистул.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, коронарная фистула, транскатетерная эмболизация

SUMMARY

The prevalence of coronary fistulas depends on many factors and unknown until the end. Coronary fistulas are congenital or due to injury or surgery. The standard treatment for symptomatic coronary fistulas is surgical repair. Transcatheter embolization is the method of choice for uncomplicated fistula anatomy moves and the absence of heart disease. The clinical manifestations of coronary fistulas can be varied depending on the anatomy and have similarities with various heart diseases.

In our case presents an example of successful treatment of a patient with dilated cardiomyopathy and hemodynamically significant coronary fistula between the anterior descending artery and pulmonary artery. Also described one of the possible complications of transcatheter embolization of coronary fistulas.

Keywords: dilated cardiomyopathy, coronary fistula, transcatheter embolization

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафиуллина Альфия Ахатовна	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., младший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. Тел.: 89163347972, E-mail: a_safiullina@mail.ru.
Меркулов Евгений Владимирович	НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552, д.м.н., старший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Тел.: 84954146488, E-mail: ev.merkulov@list.ru.
Ускач Татьяна Марковна	НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552, д.м.н., заведующая отделением заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. Тел.: 89161466825, E-mail: tuskach@mail.ru.
Самко Анатолий Николаевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Тел.: 84954146389, E-mail: samkoan@mail.ru.
Ответственный за связь с редакцией: Терещенко Андрей Сергеевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, улица 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., младший научный сотрудник. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Тел.: 89161070104, E-mail: Andrew034@yandex.ru.

Истинная распространенность коронарных фистул неизвестна, чаще всего они являются случайной находкой при коронароангиографии (КАГ). При проведении КАГ 126 595 пациентам коронарные фистулы (КФ) были обнаружены лишь у 0,18% больных [1]. Распространенность КФ различается в зависимости от этнических групп и географических зон, а также от метода диагностики. Имеются данные, которые основаны на серии клинических, ангиографических, эхокардиографических исследований, а также на результатах аутопсий. По данным эхокардиографии частота встречаемости КФ составляет от 0,06 до 0,2%, [2-5] по данным аутопсий - 14% [6], по данным КАГ от 0,1% до 0,67% [7-12].

Коронарно-легочные фистулы, как правило, являются врожденными [13], приобретенные фистулы чаще всего образуются после проникающих [14] или непроникающих травм грудной клетки [15]. Также описаны случаи формирования фистул ятрогенного происхождения, после ангиопластики со стентированием коронарных артерий [16], после эндокардиальной биопсии [17] и после операции коронарного шунтирования [18].

Большинство больных с коронарными фистулами не предъявляют жалоб, но с возрастом могут появляться симптомы и осложнения. У таких пациентов может развиваться клиника хронической ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и даже внезапная смерть [19]. Клиническая картина ишемической болезни сердца развивается у 19% пациентов до 20 лет и у 63% пожилых больных [20]. Коронарная фистула может сообщаться с правыми и с левыми отделами сердца. При этом гемодинамическая характеристика порока будет различаться [21]. В случае, когда коронарная фистула имеет сообщение с левым предсердием или левым желудочком, возникает объемная перегрузка левых отделов сердца, что сопровождается увеличением диастолического давления и объема в полости ЛЖ. Если коронарная фистула имеет связь между правыми отделами сердца или легочной артерией, то возникает перегрузка правых отделов и увеличение объема легочного кровотока, а затем и левых камер сердца. В итоге, повышается давление в легочной артерии. Течение и исход заболевания при фистуле между коронарной артерией и легочной артерией обычно благоприятное, однако при большой фистуле возникает объемная перегрузка с прогрессированием сердечной недостаточности и развитием легочной гипертензии.

Таким образом, клинические проявления коронарных фистул могут быть разнообразными и в зависимости от анатомических особенностей и иметь сходство с различными заболеваниями сердца.

Г. Банкл [22] предлагает выделять следующие виды коронарных фистул: 1) анастомоз коронарной артерии с правыми отделами сердца, или артериовенозная фистула (около 90%): а) с правым желудочком; б) с правым предсердием; в) с коронарным синусом; г) с легочной артерией; 2) анастомоз коронарной артерии с левыми отделами, или артерио-артериальная фистула (около 10%): а) с левым предсердием; б) с левым желудочком.

Коронарография остается самым распространенным методом диагностики коронарной фистулы. Но иногда связь фистулы трудно определить только на основании коронарографии. Ввиду чего, с целью диагностики дополнительно можно использовать неинвазивные методы, такие как трансторакальная эхокардиография, магнитно-резонансную или мультиспиральную компьютерную томографию [23].

При наличии симптомной коронарной фистулы показано лечение. Золотым стандартом лечения КФ является хирургическая коррекция. Тактика выбора между транскатетерным закрытием фистулы и открытой хирургической операцией до сих пор не изучена. Тем не менее, открытое хирургическое лечение КФ показано при наличии фистул с множественными соединениями с полостями сердца, извилистым ходом, большими коронарными аневризмами, что вызывает технические сложности при эндоваскулярном лечении [24]. Транскатетерная эмболизация КФ является методом выбора при наличии

несложной анатомии фистульных ходов и при отсутствии пороков сердца [25, 26].

Представляем собственный опыт успешной эмболизации коронарно-легочной фистулы у пациентки с дилатационной кардиомиопатией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Больная К. 58 лет, поступила в НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России с жалобами на давящие боли за грудиной и одышку при ходьбе по ровной местности.

Из анамнеза известно, что в июле 2013 года без предшествующего указания на наличие ишемической болезни сердца (ИБС), почувствовала интенсивную давящую боль в эпигастриальной области с иррадиацией в левое плечо, сопровождающуюся одышкой, потливостью и выраженной слабостью. Бригадой СМП была доставлена в сердечно-сосудистый центр г. Пермь. На электрокардиограмме при поступлении регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса. По данным экстренно проведенной коронароангиографии выявлены интактные коронарные артерии и обнаружена артерио-венозная фистула между передней нисходящей артерией и легочной артерией. Была назначена терапия: бета-адреноблокаторы, иАПФ, сердечные гликозиды, двойная антиагрегантная терапия, статины. Несмотря на проводимое лечение, в течение 2 лет самочувствие пациентки постепенно ухудшалось в виде нарастания одышки, учащения приступов давящих болей за грудиной и снижения толерантности к физической нагрузке.

В марте 2015 года госпитализирована с диагнозом внебольничная пневмония правого легкого, по поводу которой назначалась антибактериальная терапия.

С января 2015 года отметила появление выраженной одышки и давящих болей за грудиной, которые периодически возникали в покое, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, в связи с чем была госпитализирована в РКНПК.

В анализах крови при госпитализации обращало на себя внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) до 2 433,8 пг/мл (при норме лаборатории - 100 пг/мл) и Д-димера до 1,27 мкг/мл (что в 3 раза выше нормы). Других клинически значимых отклонений от нормы не выявлено.

На ЭКГ зарегистрирована полная блокада ЛНПГ, без динамики по сравнению с предыдущими ЭКГ.

По данным ЭХО-КГ выявлено расширение левых (КДР ЛЖ 6,8 см, КСР ЛЖ 5,9 см) и правых камер сердца (правое предсердие расширено, площадь - 26 см², объем - 96 мл, правый желудочек расширен (ПЗР 3,0 см), апикально - 4,7 см; TAPSE - 1,7 см), значительное снижение глобальной сократимости ЛЖ - ФВ 25%, СДЛА - 55 мм рт.ст., расширение легочной артерии до 2,7 см, ветви 1,8-1,9 см, недостаточность митрального клапана 3-4 степени.

По данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке (200 м).

По данным рентгенографии органов грудной клетки отмечалось увеличение левых и правых отделов сердца, венозная и артериальная легочная гипертензия.

С диагностической целью, учитывая повышение уровня Д-димера, высокое СДЛА, недавнюю госпитализацию по поводу пневмонии, была выполнена ангиопульмонография, по результатам которой выявлен тромбоз среднедолевой ветви правой легочной артерии с распространением на субсегментарные ветви.

Проводился поиск источника тромбоза легочной артерии. По данным дуплексном сканировании вен нижних конечностей выявлены признаки пристеночного тромбоза, достоверных признаков флотации не выявлено. Таким образом, вероятнее всего, причиной ТЭЛА послужил тромбоз глубоких вен голени.

Для верификации причины сердечной недостаточности (ФВ пациентки - 25%) исключения возможно перенесенного инфаркта миокарда была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием: очагового поражения миокарда желудочков не выявлено, отмечалось расширение

камер сердца, диффузное снижение сократимости ЛЖ, что соответствовало признакам дилатационной кардиомиопатии.

При проведении коронароангиография (КАГ) было подтверждено наличие фистулы между ПНА и легочной артерией при интактных коронарных артериях (рис.1 и 2).

Учитывая результаты МРТ, расширение камер сердца, снижение ФВ ЛЖ, а также отсутствие поражения коронарных артерий наиболее вероятным представлялся диагноз дилатационной кардиомиопатии (от проведения эндомиокардиальной биопсии пациентка отказалась). Генез ангинозного болевого синдрома за грудиной, вероятнее всего, обусловлен врожденной аномалией - фистулой между передней нисходящей и легочной артериями. Учитывая жалобы больной и массивный сброс из ПНА в ЛА консилиумом кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов было принято решение провести эмболизацию фистулы.



Рис. 1. Фистула из передней нисходящей артерии в легочную артерию



Рис. 2. Правая коронарная артерия

В проксимальной трети фистулы выполнена эндоваскулярная эмболизация тремя микроспиралями (рис.3). При контрольном контрастировании сохранялся сброс рентгенконтрастного вещества в ЛА (рис.4).

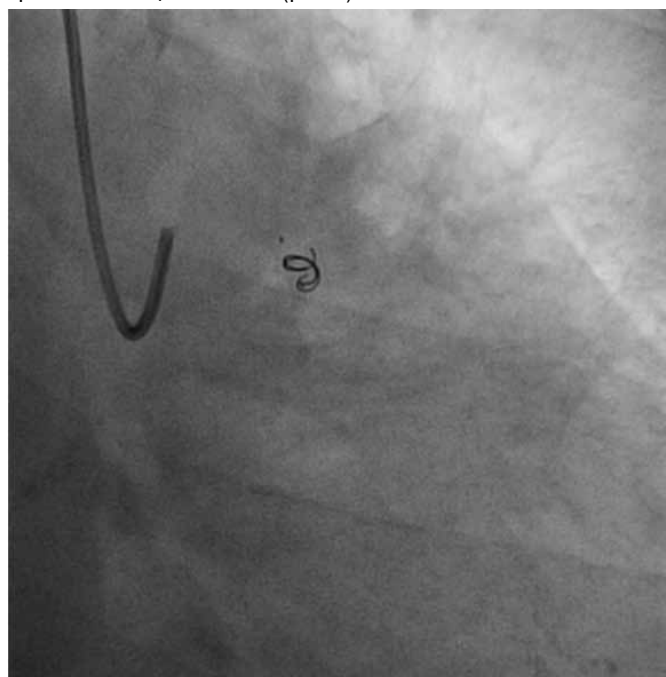


Рис. 3. Эмболизация фистулы

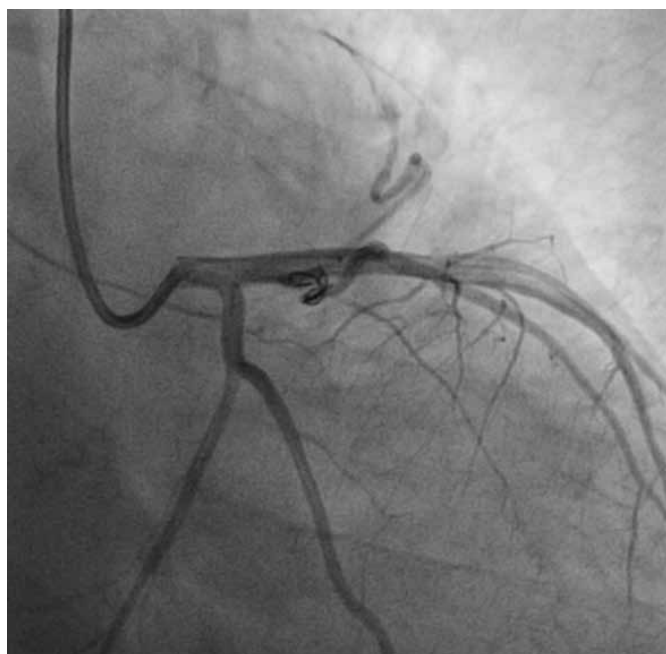


Рис. 4. Недостаточная эмболизация

Было решено продолжить эмболизацию микроспиралями. Во время процедуры отмечалась дислокация спирали из фистулы в просвет ПНА (рис. 5). В ходе процедуры у пациентки появились боли за грудиной, сопровождавшиеся ишемической динамикой на ЭКГ (депрессия сегмента ST-T до 2 мм в грудных отведениях). С целью фиксации микроспиралей в среднем сегменте ПНА имплантирован стент с лекарственным покрытием 4,0*12 мм, давлением до 18 атм., длительностью 30 секунд (рис.6).

При контрольном контрастировании стент полностью расправлен, признаков диссекции и пристеночного тромбоза нет, фистула между ПНА и ЛА не контрастируется (рис.7).



Рис. 5. Дислокация микроспирали в просвет ПНА

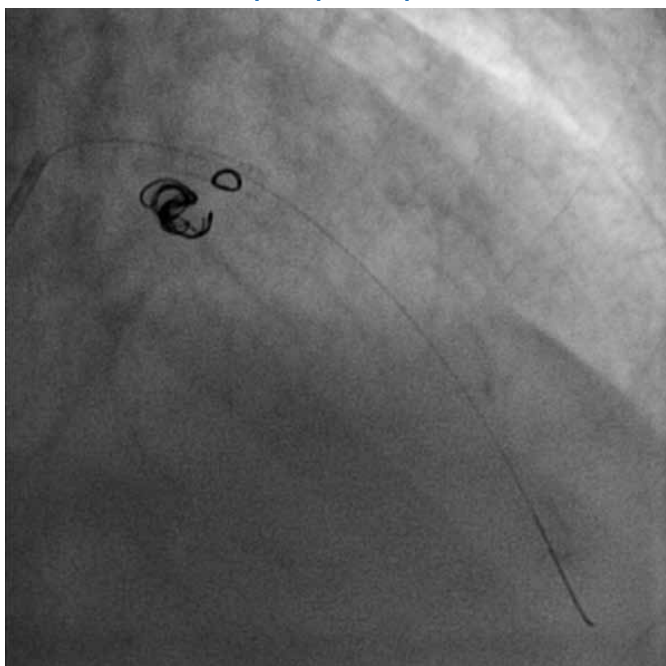


Рис. 6. Результат стентирования ПНА

Таким образом, пациентке с дилатационной кардиомиопатией, тяжелой сердечной недостаточностью III ФК по NYHA, немассивной тромбозомией легочной артерии проведена эмболизация фистулы между ПНА и легочной артерией, а также ангиопластика со стентированием ПНА. Больная выписана в удовлетворительном состоянии, сердечная недостаточность была компенсирована.

Через 3 месяца пациентка была вызвана на контрольный визит, состояние оставалось удовлетворительным, признаков декомпенсации ХСН не было. Отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) (350 м) и отсутствие клиники стенокардии. На ЭКГ – сохранялась ПБЛНПГ (QRS= 150 мс). По данным ЭХО-КГ по сравнению с предыдущим исследованием без значимой положительной динамики (КДР ЛЖ 6,6 см,

КСР ЛЖ 5,8 см, ФВЛЖ 30%, СДЛА- 40 мм рт.ст.). Учитывая наличие ПБЛНПГ, незначительную клиническую и эхокардиографическую динамику на фоне адекватной терапии ХСН (ФВ в динамике 30%, размеры камер сердца прежние) пациентке был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с функцией ресинхронизатора (CRTD). Пациентка выписана с последующим динамическим контролем.

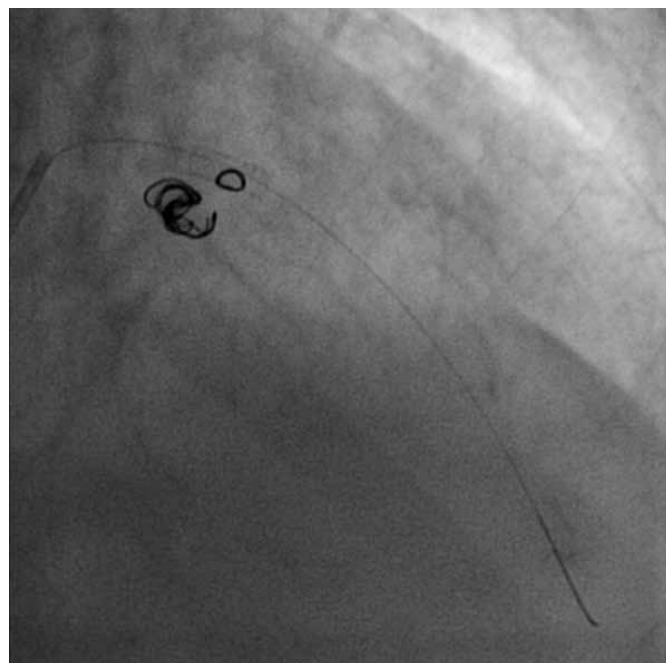


Рис. 6. Результат стентирования ПНА

При контрольном визите через 1 год – жалоб пациентка не предъявляла, отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам, по результатам теста 6-минутной ходьбы (450 м), по данным ЭХО-КГ положительная динамика в виде увеличения глобальной сократимости миокарда ЛЖ (ФВ 40%), уменьшение размеров ЛЖ (КДР ЛЖ 6 см, КСР ЛЖ 4,5 см).

Пациентке рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме (бета-адреноблокаторы, иАПФ, сердечные гликозиды, двойная антиагрегантная терапия, статины).

В представленном клиническом случае, коронарная фистула является находкой при проведении коронароангиографии. У пациентки на фоне ДКМП, возможно произошло формирование синдрома «обкрадывания», что и могло привести к развитию стенокардии напряжения. После эндоваскулярной эмболизации фистулы между ПНА и ЛА у пациентки достигнуто клиническое улучшение состояния (отсутствие клиники стенокардии). На фоне адекватно подобранной терапии ХСН и ресинхронизирующей терапии отмечается нарастание ФВ ЛЖ и повышение толерантности к физической нагрузке.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует опыт успешного хирургического лечения – эндоваскулярной эмболизации фистулы у пациентки с ангинозными приступами и ХСН, основной причиной которой являлась ДКМП. Следует отметить, что нельзя исключить вклад врожденного порока развития – КФ между легочной артерией и ПНА в развитие и прогрессирование сердечной недостаточности и «синдрома обкрадывания». Несмотря на нечастую встречаемость данной врожденной патологии, при обнаружении коронарной фистулы следует рассматривать возможность хирургической коррекции, так как у таких пациентов эндоваскулярное лечение может привести к полному устранению клинической симптоматики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamanaka O, Hobbs R.E. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. // *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990; 21:28–40.
2. Sherwood M.C., Rockenmacher S., Colan S.D. et al. Prognostic significance of clinically silent coronary artery fistulas. // *Am J Cardiol.* 1999;83:407–411.
3. Dodge-Khatami A., Mavroudis C., Baker C.L. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: anomalies of the coronary arteries. // *Ann Thorac Surg* 2000;69:270–97.
4. Sherwood M.C., Rockenmacher S., Colan S.D. et al. Prognostic significance of clinically silent coronary artery fistulas. // *Am J Cardiol.* 1999;83:407–411.
5. Hsieh K.S., Huang T.C., Lee C.L. Coronary artery fistulas in neonates, infants, and children: clinical findings and outcome. // *Pediatr Cardiol.* 2002;23:415–419.
6. Ogden J.A. Congenital anomalies of the coronary arteries. // *Am J Cardiol.* 1970;25:474–479.
7. Angelini P. Coronary artery anomalies—current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. // *Tex Heart Inst J* 2002;29:271–278.
8. Gillebert C., Van Hoof R., Van de Werf F. et al. Coronary artery fistulas in an adult population. // *Eur Heart J.* 1986;7:437–443.
9. Vavuranakis M., Bush C.A., Boudoulas H. Coronary artery fistulas in adults: incidence, angiographic characteristics, natural history. // *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995;35:116–120.
10. Bhandari S., Kanojia A., Kasliwal R.R. et al. Coronary artery fistulae without audible murmur in adults. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1993;16:219–223.
11. Gamal M.I., van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new cases—changing etiology, presentation, and treatment strategy. // *Clin Cardiol.* 1997;20:748–752.
12. Chiu C.Z., Shyu K.G., Cheng J.J. et al. Angiographic and clinical manifestations of coronary fistulas in Chinese people: 15-year experience. // *Circ J.* 2008;72:1242–1248.
13. Kim M.J., Kwon H.Y., Hwang C.S. et al. Dual fistulas of ascending aorta and coronary artery to pulmonary artery. // *Korean Circ J.* 2011;41:213–216.
14. Bulur S., Satilmisoglu M.H., Ozhan H. et al. Coronary-to-pulmonary artery fistula due to a penetrating trauma. // *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40:109.
15. Ikaheimo M.J., Takkunen J.T. Fistula from coronary artery to pulmonary artery after blunt trauma to chest. // *Chest.* 1978;74:602–603.
16. Hagau A.M., Dudea S.M., Hagau R. et al. Large coronary pseudoaneurysm with pulmonary artery fistula, six months after left main trunk stenting with paclitaxel-eluting stent. *Med Ultrason.* 2013;15:59–62.
17. Wei J., Azarbal B., Singh S. et al. Frequency of coronary artery fistulae is increased after orthotopic heart transplantation. // *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32:744–746.
18. Musleh G., Jalal A., Deiraniya A.K. Post-coronary artery bypass grafting left internal mammary artery to pulmonary artery fistula: a 6 year follow-up following successful surgical division. // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1258–1260.
19. Kugelmass A.D., Manning W.J., Piana R.N. et al. Coronary arteriovenous fistula presenting as congestive heart failure. *Cath Cardiovasc Diagn* 1992;26:19–25.
20. Mavroudis C., Backer C.L., Rocchini A.P. et al. Coronary artery fistulas in infants and children: a surgical review and discussion of coil embolization. // *Ann Thorac Surg.* 1997;63:1235–421.
21. Mangukia C.V. Coronary artery fistula. // *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(6): 2084–92.
22. Bankl G. Congenital malformations of the heart and great vessels. Translated from English. M: Medicine 1980; 312.
23. Armsby L.R., Keane J.F., Sherwood M.C. et al. Management of coronary artery fistulae. Patient selection and results of transcatheter closure. *Am J Coll Cardiol* 2002;39:1026–32.
24. Sugawara M., Oguma F., Hirahara H. Pediatric case of congenital coronary artery fistula; surgical result and late changes in coronary artery aneurysm. // *Kyobu Geka* 2014; 67: 7: 544–548.
25. Wang J.K., Wu M.H., Ling M.T., Chiu S.N. Transcatheter treatment of coronary artery fistula using a variety of devices. // *Cardiol Young* 2010; 20: 400–401.
26. Самко А.Н. Врожденные аномалии коронарных артерий. Руководство по кардиологии/ Ред. Е.И. Чазова). М.: «Практика»; 2014; Том 2; стр. 481–527 / Samko A.N. Vrozhdennye anomalii koronarnykh arterij. Rukovodstvo po kardiologii/ Red. E.I. Chazova). М.: «Praktika»; 2014; Tom 2; str. 481–527.



ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2018

XI Всероссийский форум

28-30 ноября 2018 г.
г. Москва

*Тезисы принимаются
до 15 сентября 2018 г.*

www.event.cardioweb.ru
congress-cardio@cardioweb.ru

Клинический случай: СТЕНТИРОВАНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ КОМПРЕССИИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТКИ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРИЗНАКАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Черничка К.С., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Митрошкин М.Г., Федотенков И.С., Аншелес А.А., Чазова И.Е.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России

Clinical case: STENTING FOR LEFT MAIN CORONARY ARTERY COMPRESSION SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND SIGNS OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL ISCHEMIA: A CLINICAL CASE AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

Chernichka K.S., Danilov N.M., Matchin U.G., Mitroshkin M.G., Fedotenkov I.S., Ansheles A.A., Chazova I.E.

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov
of National Medical Research Center for Cardiology

РЕЗЮМЕ

Синдром компрессии ствола левой коронарной артерии расширенной легочной артерией является редко диагностируемой причиной ишемии миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Тактика лечения данного синдрома в настоящее время остается дискуссионной, и больше основывается на степени компрессии по данным коронароангиографии, чем на объективной степени выраженности ишемии миокарда. Эндovasкулярная коррекция компрессионного поражения ствола левой коронарной артерии может являться эффективной и безопасной альтернативой операции аортокоронарного шунтирования у больных легочной артериальной гипертензией.

В данной статье представляется клинический случай стентирования при синдроме компрессии ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной артериальной гипертензией и признаками ишемии миокарда и краткий обзор литературы по поставленной проблеме

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, синдром компрессии ствола левой коронарной артерии, стентирование ствола левой коронарной артерии, внутрисосудистое ультразвуковое исследование

SUMMARY

The left main coronary artery compression syndrome by the dilated pulmonary artery is a rarely diagnosed cause of myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension. The treatment strategy of this syndrome currently remains controversial, and is based more on the degree of compression according to coronary angiography than on the objective degree of severity of myocardial ischemia. Endovascular correction of the left main compression syndrome can be an effective and safe alternative to aorto-coronary bypass surgery in patients with pulmonary arterial hypertension.

This article presents a clinical case of stenting for left main coronary artery compression syndrome in a patient with pulmonary arterial hypertension and signs of myocardial ischemia and a brief literature review.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, left main coronary artery compression syndrome, left main coronary artery stenting, intravascular ultrasound

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Николай Михайлович	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии. Тел.: +74954146549, E-mail: ndanilov1@gmail.com
Матчин Юрий Георгиевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, д.м.н., руководитель лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях. Тел.: +74954146853, E-mail: yumatchin@gmail.com
Митрошкин Максим Геннадьевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., лаборант-исследователь лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях. Тел.: +74954146983, E-mail: mmmg-doc@yandex.ru
Федотенков Игорь Сергеевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., зав. кабинетом компьютерной томографии. Тел.: +74954146334, E-mail: ifedotenkov@yandex.ru
Аншелес Алексей Аркадьевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, к.м.н., старший научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики. Тел.: +74954146382, E-mail: a.ansheles@gmail.com
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертонии, директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.
Ответственный за связь с редакцией: Черничка Кирилл Сергеевич	НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552, аспирант отдела гипертонии. Тел.: +74954146770, E-mail: kirill.bilberry@gmail.com

Введение

Компрессия ствола левой коронарной артерии (ЛКА) расширенной легочной артерией (ЛА) является относительно новым синдромом, который ассоциирован с высокой легочной гипертензией. По данным Российского регистра пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), в развернутой стадии заболевания 34% больных предъявляют жалобы на боли в области сердца по типу типичной или вероятной стенокардии. Одной из причин болевых ощущений в грудной клетке у данной группы больных может являться синдром компрессии ствола левой коронарной артерии - редко диагностируемая причина ишемии миокарда. Точная встречаемость этой патологии неизвестна, однако, по данным некоторых исследований, она варьирует от 5 до 44% среди пациентов с легочной артериальной гипертензией [4]. Данный синдром встречается преимущественно у больных с врожденными пороками сердца или идиопатической легочной артериальной гипертензией [1]. Определяющим фактором компрессионного поражения ствола левой коронарной артерии является дилатация легочной артерии, которая положительно коррелирует с риском внезапной смерти. У больных с диаметром легочной артерии ≥ 48 мм риск внезапной сердечной смерти возрастает 7,5 раз (специфичность 95%, чувствительность 39%; $p=0.0001$) [12].

Клинический случай

Представляем клинический случай синдрома компрессии ствола левой коронарной артерии у больной легочной артериальной гипертензией вследствие врожденного порока сердца (ВПС).

Больная С., 28 лет, поступила с жалобами на давящие боли в области сердца, возникающие при минимальной физической нагрузке, ходьбе на расстояние до 50 метров, подъеме по лестнице на 1 пролет, продолжающиеся до 30 минут и купирующиеся самостоятельно в покое. В возрасте 7 лет у больной впервые был выявлен врожденный порок сердца - большой вторичный дефект межпредсердной перегородки. На тот момент в оперативном лечении было отказано ввиду уже имеющейся у больной высокой легочной гипертензии, проводилась консервативная терапия блокаторами кальциевых каналов. Заболевание постепенно прогрессировало. С возраста 20 лет больная стала отмечать усиление одышки при умеренной физической нагрузке, ходьбе на расстояние до 300 м.

В связи с дальнейшим ухудшением состояния, 4 года назад больной был назначен бозентан в дозе 250 мг/сут, в дальнейшем, к терапии был присоединен силденафил по 60 мг/сут, на фоне чего больная стала отмечать улучшение самочувствия. Несмотря на проводимую двойную специфическую терапию, с 2016 г. у больной наступило ухудшение состояния: стали возникать сжимающие, давящие боли в грудной клетке при минимальной физической нагрузке, ходьбе на расстояние до 50 метров, подъеме по лестнице на 1 пролет, продолжающиеся до 30 минут и купирующиеся самостоятельно в покое; снизилась толерантность к физической нагрузке, больная не могла пройти из-за болей более 300 метров. Таким образом, жалобы больной не укладывались в типичную картину заболевания, имело место сочетание с клиникой стенокардии напряжения. Больной была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, по результатам которой был выявлен субтотальный стеноз ство-

ла левой коронарной артерии: наблюдалась КТ-картина легочной гипертензии, перегрузки правых отделов сердца, на фоне чего имел место выраженный стеноз устья ствола ЛКА за счет сдавления значительно расширенным стволом ЛА (ствол ЛА=4,7 см, правая ЛА=4,1 см, левая ЛА=3,2 см) (рисунок 1).

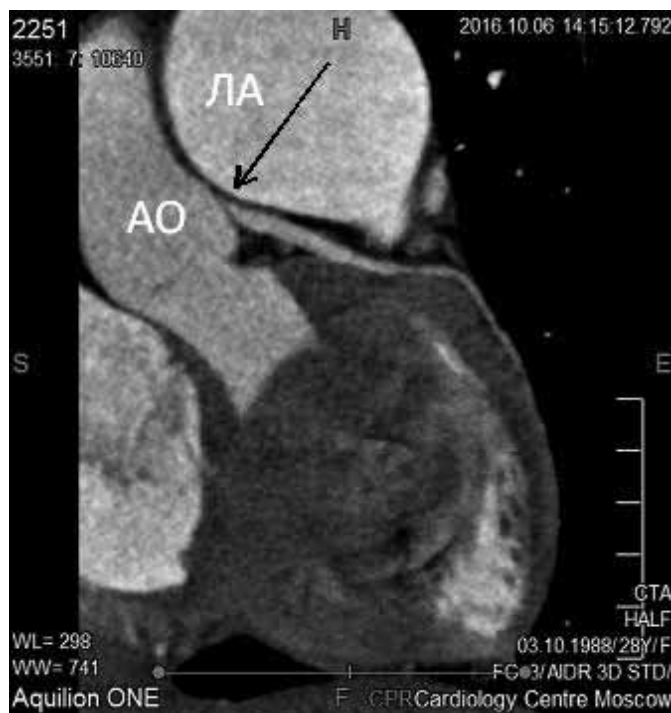


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография: компрессия устья левой коронарной артерии расширенной легочной артерией (указана стрелкой).

По данным первичного осмотра, рост 157см, вес 50кг, индекс массы тела (ИМТ) 20, артериальное давление 105/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 90 уд./мин.

Общий анализ крови и мочи, а также показатели электролитного баланса без патологических отклонений. В б/х анализе крови уровень общего холестерина 4,36 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности 2,63 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности 1,34 ммоль/л, триглицеридов 0,86 ммоль/л.

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 69 уд./мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка (ПЖ).

По данным эхокардиографии в верхней части межпредсердной перегородки (МПП) определялся дефект, размером ~ 2,9 см, с перекрестным сбросом крови. На этом фоне отмечались признаки высокой легочной гипертензии: систолическое давление в ЛА 125 мм рт. ст.; диастолическое давление в легочной артерии = 47 мм рт. ст. (N до 12 мм рт. ст.); среднее давление в ЛА = 77 мм рт.ст. (N до 20 мм рт.ст.); давление заклинивания легочной артерии (по ТМД) = 10 мм рт.ст. (N до 12 мм рт.ст.). Патологические потоки в полостях: митральная регургитация 1->2 ст., трикуспидальная регургитация 2 ст. (PISA r 0,6 см); недостаточность клапана легочной артерии 2 степени. Отмечалась дилатация ствола легочной артерии и ее ветвей: диаметр ствола ЛА 4,2 см (правой ветви ЛА - 3,0, левой ветви ЛА - 2,8 см); расширение правых отделов сердца с признаками перегрузки правого желудочка давлением, гипертрофия миокарда ПЖ (правое предсердие расширено:

площадь правого предсердия 18 см², визуально больше левого, правый желудочек расширен до 3,8 см; апикально = 4,7см; толщина боковой стенки = 1,2 см, толщина передней стенки ПЖ 0,8-0,9 см). Аорта уплотнена, не расширена, корень аорты 3,0 см. Левое предсердие (ЛП) не увеличено (3,8 см). Полость левого желудочка не расширена: конечно - диастолический размер 3,9 см. Обращал на себя внимание, повышенный индекс эксцентричности (ИЭ) - 1,8. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 60%, зон нарушений локальной сократимости не выявлено. Межжелудочковая перегородка не утолщена: толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см, толщина задней стенки левого желудочка 0,9см, масса миокарда левого желудочка 15,3 г.

В тесте 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составила 300 м, большую часть теста отмечалась десатурация до 70%, тест был прекращен через 5 мин в связи с усталостью больной, в конце теста пациентка отмечала умеренную одышку (по шкале BORG - 3,5 балла) и ангинозные боли в грудной клетке. Восстановление SaO₂ (83%) и ЧСС (89 уд./мин) до исходных значений произошло на второй минуте отдыха.

За время суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 73 уд./мин, значимых нарушений ритма сердца выявлено не было (зарегистрировано 126 одиночных желудочковых экстрасистол, 9 одиночных наджелудочковых экстрасистол). Однако, обращала на себя внимание выраженная ишемическая динамика, сопровождавшаяся жалобами больной на одышку и боли в грудной клетке: на фоне исходно сниженного сегмента ST в отведениях V2-V4 при физической нагрузке (ходьба по лестнице) регистрировалось усугубление депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V3-V6 горизонтального и косонисходящего характера, максимальное до -3,5 мм (V4-V5) с последующими глубокими отрицательными зубцами Т.

Для подтверждения ишемии миокарда и определения дальнейшей тактики ведения больной была проведена нагрузочная проба - велоэргометрия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией миокарда (ОЭКТ). Выполнена нагрузка объемом (50Вт) с достижением ЧСС 152 уд./мин. По результатам теста проба положительная: на фоне исходно сниженного сегмента ST V4-V6 на 3-й минуте нагрузки отмечалось косонисходящее и горизонтальное снижение сегмента до 3,5 мм ST в отведениях V3-V6, которое сопровождалось жалобами на одышку и ощущением жжения в шее. На 2-й минуте возникли жалобы на боли за грудиной, в это время на ЭКГ регистрировались глубокие отрицательные зубцы Т V4-V6 с уменьшением депрессии сегмента ST. Проба была расценена как положительная. Боли в грудной клетке прошли, а сегмент ST вернулся к исходному уровню на 12 минуте отдыха (рисунок 2).

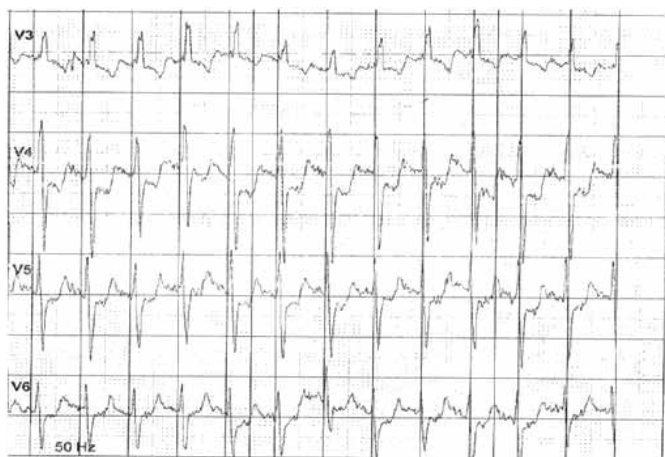


Рисунок 2. Нагрузочная проба (велозргометрия). Косонисходящее и горизонтальное снижение сегмента ST в отведениях V3-V6 на максимуме нагрузки (50Вт, ЧСС 152/мин), сопровождающееся жалобами на одышку и ощущением жжения в шее.

По данным проведенной ОЭКТ, помимо патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) гипертрофированным правым желудочком и дискинезии межжелудочковой перегородки (рисунок 3), имелась преходящая ишемия миокарда (рисунок 4-2). На серии томографических срезов в покое распределение РФП в миокарде ЛЖ и ПЖ неравномерное, с характерным для больных легочной гипертензией снижением перфузии по перегородочной стенке. После проведения нагрузочной пробы отмечалось дальнейшее снижение перфузии перегородочных и передне-перегородочных сегментов ЛЖ, что было расценено как преходящая ишемия миокарда ЛЖ. По данным синхронизированной ОЭКТ ЛЖ в покое нарушений глобальной сократимости выявлено не было, отмечался акинез перегородочной стенки, фракция выброса (ФВ) составила 51%. После проведения нагрузочной пробы отмечалось снижение ФВ до 43%, что является дополнительным косвенным признаком преходящей ишемии ЛЖ.

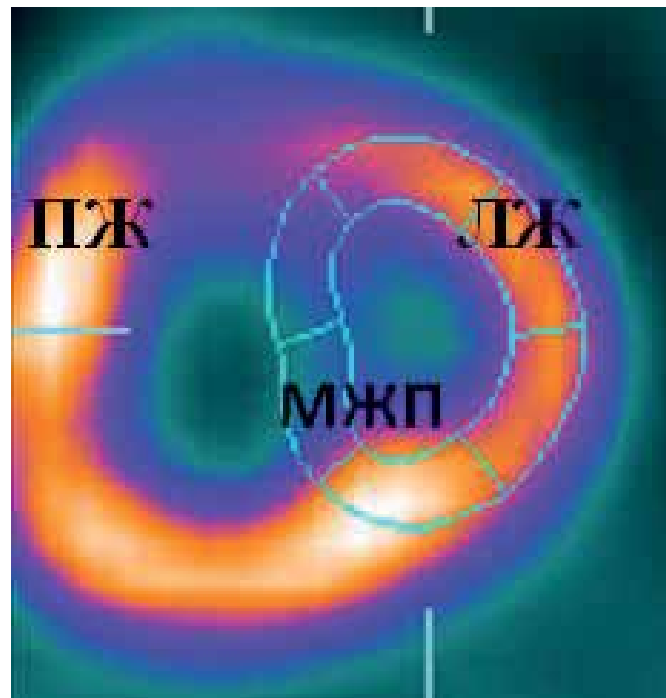


Рисунок 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с метокси-изобутил-изонитрилом, меченым технецием в режиме покоя. Патологическое накопление радиофармпрепарата правым желудочком, свидетельствующее о высокой легочной гипертензии.

При катетеризация правых отделов сердца систолическое давление в легочной артерии составило 118 мм рт. ст., среднее - 85 мм рт.ст., сердечный выброс составил 5,3 л/мин, сердечный индекс 3,5 л/мин*м².

Для оценки коронарного русла и определения дальнейшей тактики ведения больной была выполнена коронароангиография, по результатам которой выявлен субтотальный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в устье, проксимальной и средней трети. Помимо этого, имелись хорошо развитые меж-

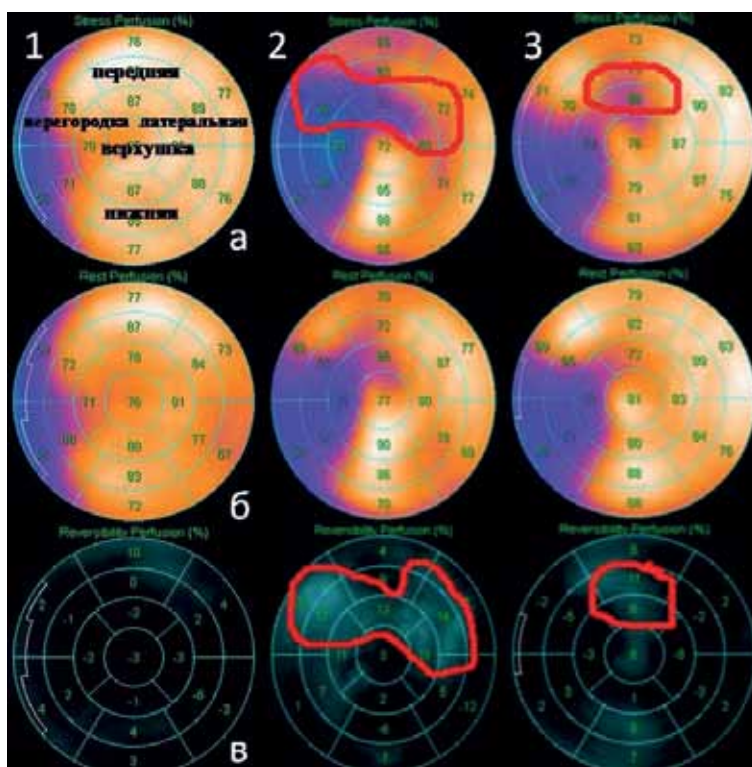


Рисунок 4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с метокси-изобутил-изонитрилом, меченым технецием на высоте нагрузки (велозргометрия): 1- норма; 2- до стентирования; 3- после стентирования. а- перфузия при нагрузке, б- перфузия в покое, в- отличия перфузии (ишемия)

системные коллатерали из ПКА к левой коронарной артерии, огибающая артерия (ОА) имела постстенотическое расширение в проксимальном сегменте; передняя нисходящая (ПНА) и правая коронарная артерии (ПКА) были не изменены (рисунок 5А).

Для уточнения степени выраженности стеноза ствола ЛКА было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), включающее в себя 2 протяжки из ПНА и ОА со скоростью 0.5 мм/с. По результатам исследования минимальная площадь просвета ствола ЛКА в месте стеноза составляла менее 5мм² (рисунок 5Б). Для планирования процедуры эндоваскулярного лечения выполнены измерения диаметров ПНА, ОА и ствола ЛКА.

Учитывая наличие клиники стенокардии напряжения, компрессионного стеноза по данным МСКТ, положительную пробу на выявление скрытой коронарной недостаточности, переходящую ишемию по данным ОЭКТ миокарда, эпизоды ишемической динамики на фоне физической нагрузки по данным ХМЭКГ, данные КАГ и ВСУЗИ, было принято решение о необходимости стентирования ствола ЛКА. В устье ствола ЛКА установлен направляющий катетер JL 3.5 6F. В дистальные сегменты ПНА и ОА проведены коронарные проводники BMW диаметром 0.014". Выполнено прямое стентирование ствола ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПНА стентом с лекарственным покрытием 4,0x18 мм (14 атм.) Проксимальная часть стента дополнительно оптимизирована баллоном 4.5x15 мм (14 атм.) (рисунок 6). При контрольном ангиографическом исследовании остаточный стеноз стентированного сегмента отсутствовал. При контрольном ВСУЗИ подтверждено, что стент правильно позиционирован, выходит в аорту на 1 мм, хорошо расправлен, прилегает к стенке артерии на всем протяжении. Площадь просвета стента на разных уровнях 12-15 мм², признаков краевой диссекции нет (рисунок 7).

Назначена двойная антиагрегантная терапия на 6 месяцев (клопидогрел 75мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100мг/сут).

Для оценки эффективности лечения на 4-й день после эндоваскулярного лечения была повторно проведена нагрузочная проба - велоэргометрия с ОЭКТ миокарда, по результатам которой отмечалась положительная динамика - при данном уровне выполненной нагрузки и достигнутой при этом ЧСС, отмечалось начальное переходящее снижение перфузии среднего передне-верхушечного сегмента ЛЖ, не достигающее достоверного уровня переходящей ишемии миокарда ЛЖ (рисунок 3-3-). По данным контрольного ХМЭКГ эпизодов депрессии, элевации сегмента ST зарегистрировано не было; также увеличилась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы на 116м (416 м); субъективно пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, значительного уменьшения болевого синдрома в грудной клетке.

Внешняя компрессия левой коронарной артерии была впервые описана Corday с соавторами в 1957 г. [1]. В последнее время в научной литературе появляется все больше описаний клинических случаев компрессионного поражения коронарного русла у больных легочной артериальной гипертензией [1, 5, 6, 8-10]. Вероятно, это обусловлено успехами специфической медикаментозной терапии, ведущими к увеличению качества и продолжительности жизни данной категории больных. Тактика лечения данного синдрома в настоящее время остается дискуссионной, и больше основывается на степени компрессии по данным коронароангиографии, чем на объективной степени выраженности ишемии миокарда, которая может иметь потенциально более важную роль в генезе стенокардии, дисфункции левого желудочка и развитии жизнеугрожающих аритмий [12]. Необходимо отметить, что по данным анализа европейской базы данных Euro SCORE, включающей в себя 19030 пациентов, легочная гипертензия является одним из факторов риска периперационных осложнений и смертности у больных, идущих на операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) (p=0.001) [13]. Это обусловлено частым развитием в послеоперационном периоде правожелудочковой недостаточности и фибрилляции

Обсуждение и короткий обзор литературы

Обсуждение и короткий обзор литературы

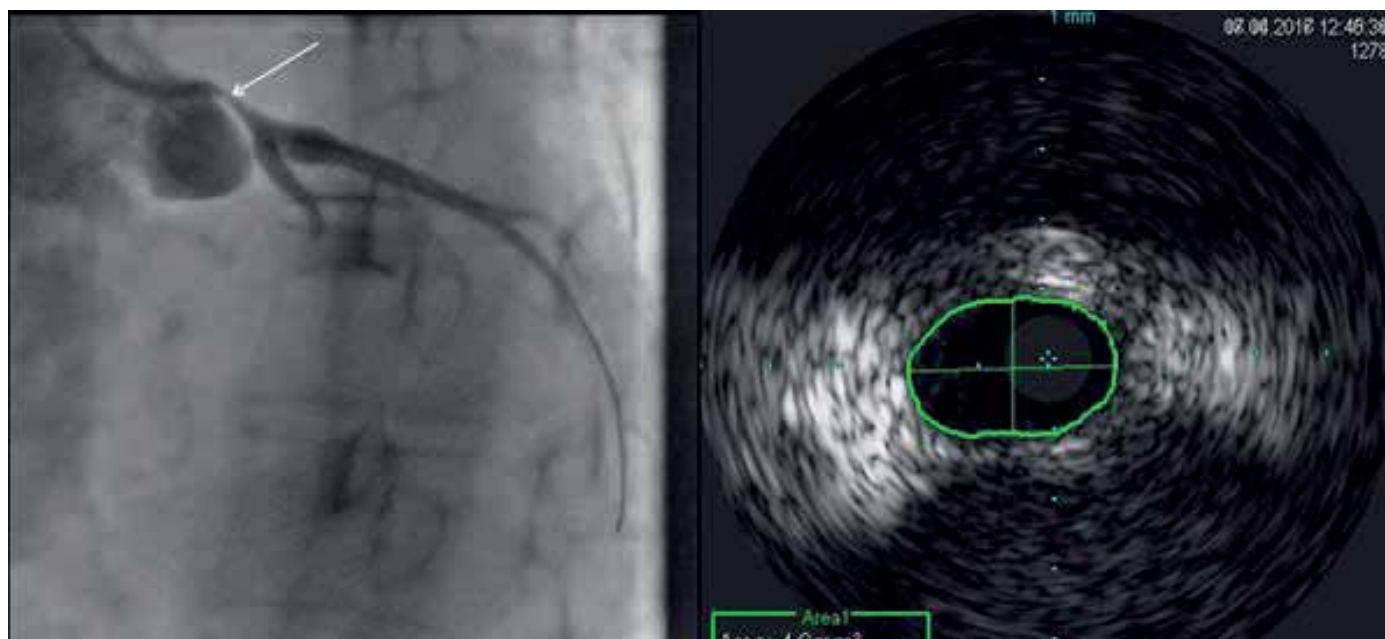
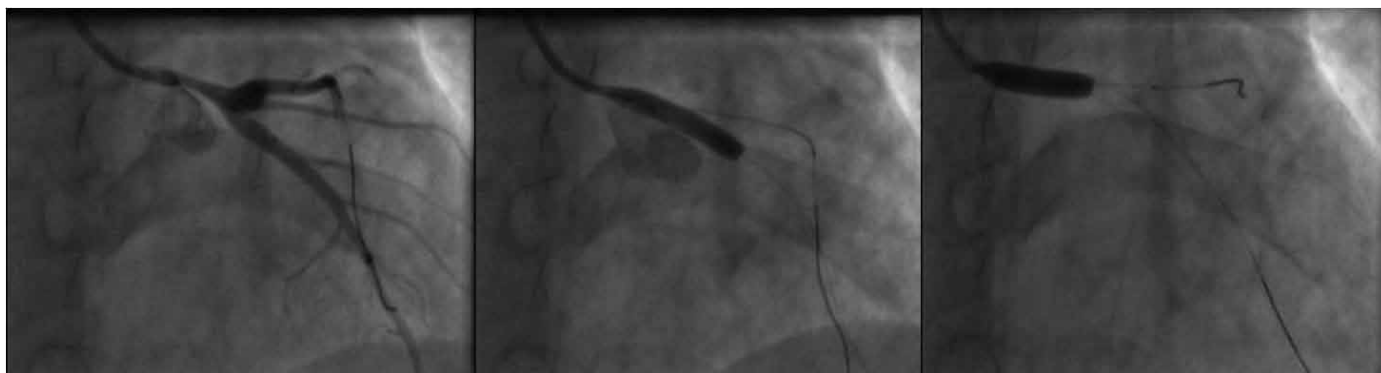


Рисунок 5. А- Полуселективная коронароангиография ЛКА исходно. Стрелкой указано субтотальное сужение ствола ЛКА от устья. Б- Внутрисосудистое ультразвуковое исследование ствола ЛКА исходно. Гемодинамически значимое компрессионное сужение ствола левой коронарной артерии, минимальная площадь просвета на уровне устья - 4,6мм².

предсердий, которая может негативно влиять на гемодинамику из-за потери вклада систолы предсердий в сердечный выброс [7]. В этой связи эндоваскулярная коррекция компрессионного поражения ствола левой коронарной артерии может являться эффективной и безопасной альтернативой АКШ у больных легочной гипертензией. Впервые при синдроме компрессии левой коронарной артерии стентирование было выполнено в 2001 г. [11]. С этого времени количество подобных случаев стало увеличиваться. Авторы описывают хорошие непосредственные и клинические эффекты процедуры [4, 5]. Так, в 2015 г. в Дании описан случай успешного стентирования у больной 49 лет с 6-летним анамнезом идиопатической легочной гипертензии.

У данной пациентки при очередном обследовании возникли одышка и боли в грудной клетке на фоне физической нагрузки, тест 6-минутной ходьбы был прекращен на 5 минуте из-за сильных сжимающих болей в грудной клетке. Диаметр легочной артерии составил 42 мм, при проведении коронароангиографии с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием был выявлен 90% стеноз в устье ствола левой коронарной артерии. Больной был имплантирован стент с лекарственным покрытием с положительным эффектом: через сутки после стентирования пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы составила 390 м, одышки и болей в грудной клетке больная не отмечала [18]. Еще один случай стентирования при компрес-



Позиционирование

Имплантация

Оптимизация

Рисунок 6. Этапы стентирования ствола ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПНА стентом с лекарственным покрытием 4,0x18 мм.

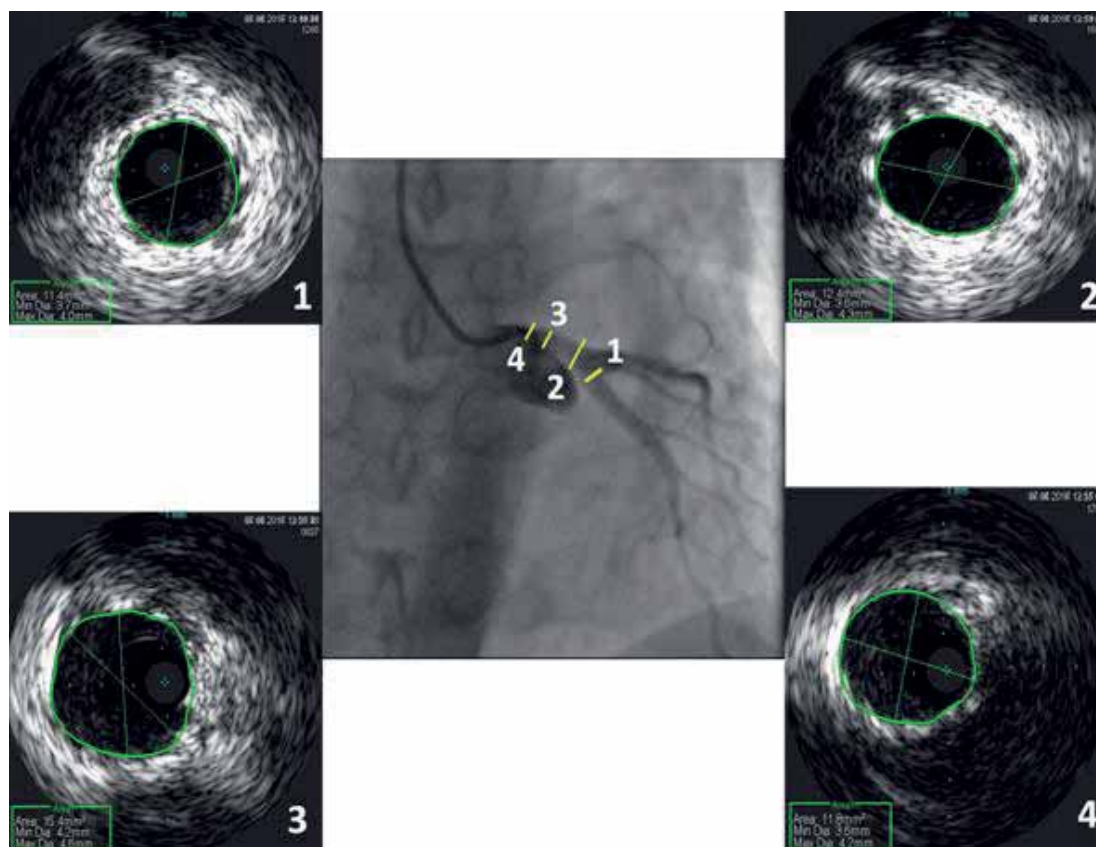


Рисунок 7. Конечный результат стентирования ствола ЛКА-ПНА по данным ВСУЗИ. Поперечные срезы на уровне устья передней нисходящей артерии (1), дистального сегмента ствола ЛКА перед бифуркацией (2), среднего сегмента ствола ЛКА (3), устья ЛКА (4). Площадь просвета стента на разных уровнях 12-15 мм², признаков краевой диссекции нет.

сии ствола левой коронарной артерии аневризматически расширенной легочной артерией описан в 2016 г. в Тайване. В этом клиническом случае при вопросе об имплантации стента также применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование. После успешного стентирования жалобы больной на боли в грудной клетке прошли [19]. Риск эндоваскулярного лечения в данных случаях невелик ввиду отсутствия атеросклеротического поражения, устьевого локализации стеноза и отсутствия вовлеченности передней нисходящей и огибающей артерий [14].

Однако, к настоящему времени имеются лишь данные краткосрочного наблюдения [4]. Описано однолетнее наблюдение после стентирования у 60-летней больной из Японии. В данном клиническом примере расширенная до 72 мм легочная артерия привела к критической компрессии ствола левой коронарной артерии и развитию острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Больной был имплантирован стент размерами 3,5*22 мм на фоне внутриаортальной баллонной контрпульсации, после чего была начата инфузия элопростенола. Через 1 год после вмешательства по данным коронароангиографии отмечался стойкий эффект после стентирования, по данным катетеризации правых отделов сердца отмечалось уменьшение среднего давления в легочной артерии с 42 до 31 мм рт.ст., легочная артерия в диаметре не увеличилась [20].

Интерес представляют результаты исследования, проведенного на базе Университета города Болоньи, по данным которого болевой синдром в грудной клетке встречался у 121 из 765 больных (15,8 %) пациентов, входящих в болонский регистр больных ЛАГ [4]. Среди больных с ангинозными болями в грудной клетке синдром компрессии ствола левой коронарной артерии встречался у 48 больных (39,7% случаев). Пациентам этой группы проводилось эндоваскулярное лечение ствола ЛКА с имплантацией стента. Эндоваскулярные вмешательства проходили без осложнений и продемонстрировали свою безопасность [4]. Через 23 месяца наблюдения симптоматическое улучшение было отмечено у всех больных, при этом летальных случаев зарегистрировано не было [4].

С другой стороны, по данным проводимого нами на базе РК НПК исследования по оценке распространенности и причин ишемических изменений миокарда у больных легочной гипертензией, в т. ч. компрессионного поражения коронарного русла, гемодинамическая значимость стенозов по данным количественной коронарной ангиографии у пациентов с ЛАГ не подтверждаются данными внутрисосудистого ультразвукового исследования, которое проводилось в «болонском» исследовании лишь в 4 случаях. Особенностью нашей работы является проведение ВСУЗИ для оценки степени выраженности стеноза. Действительно, у данной группы пациентов имеет место сужение ствола ЛКА в устье, однако, исходя из критериев значимости по данным ВСУЗИ, в большинстве случаев оно превышает 6мм², что соответствует уровню функционального резерва кровотока (ФРК) более 0,75 [15].

Стоит учитывать, что критерии значимости разработаны для атеросклеротического поражения коронарных артерий, а не для компрессионных стенозов. Кроме того, ВСУЗИ проводится в положении лежа, что не позволяет исключить увеличения степени компрессии при физической нагрузке.

С нашей точки зрения, во всех случаях подозрения на компрессионный стеноз ствола ЛКА целесообразно проведение ВСУЗИ, на основании результатов которого следует решать вопрос о необходимости эндоваскулярного лечения.

Необходимо отметить, что в настоящее время рекомендовано

выполнять все вмешательства на стволе под контролем ВСУЗИ [16, 17], что и было сделано в нашем клиническом случае.

По данным российского регистра ЛАГ типичная или вероятная клиника стенокардии имеется у 54 (22,3%) из 242 больных. При проведении МСКТ синдром компрессии ствола левой коронарной артерии был выявлен у 10 больных из 54. Таким образом, распространенность синдрома компрессии ствола ЛКА составляет 4,14% среди больных российского регистра ЛАГ, однако, она возрастает до 18,5% среди больных ЛАГ, у которых имеется типичная или вероятная клиника стенокардии. По данным КАГ компрессия ствола ЛКА подтвердилась у 9 больных из 10 (90%). Однако, после проведения ВСУЗИ значимый стеноз ствола ЛКА (площадь просвета менее 6.0 мм²) был выявлен лишь в 1 случае из 10 (10%) [неопубликованные данные].

Помимо этого, обнаружены корреляции между диаметром ствола легочной артерии, отношением диаметра легочной артерии к диаметру аорты и наличием компрессионного поражения коронарного русла [8, 12].

На основании проведенного анализа нами разработан алгоритм диагностики больных легочной гипертензией с ишемическими изменениями миокарда и выработана оптимальная тактика лечения. Принципиально новым подходом в разработанном в ходе исследования алгоритме диагностики является обязательное проведение ВСУЗИ у больных с подозрением на синдром компрессии ствола ЛКА для определения показаний к эндоваскулярному лечению.

Таким образом, проведение стентирования ствола ЛКА у больных с критическим поражением является безопасным и сопровождается хорошим ангиографическим и клиническим эффектами. В то же время, отдаленные результаты требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression; an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Trans Am Coll Cardiol* 1957;7:93—103.
2. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: A long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:204—211.
3. Fujiwara K, Naito Y, Higashiue S, et al. Left main coronary trunk compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. Report of three cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:449—452.
4. Galie N., Saia S., Manes A. et al. Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery by Enlarged Pulmonary Artery in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;191:A5510.
5. Gullu H, Kosar F, Battaloglu B. Left main coronary artery compression by dilated pulmonary trunk in a patient with atrial septal defect. *Acta Cardiol* 2003;58:355—357.
6. Kajita LJ, Martinez EE, Ambrose JA, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: Clinical, angiographic, and hemodynamic determinants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:49—54.
7. Kuralay E., Demirkiliç U, Oz BS, Cingöz F, Tatar H., Primary

- pulmonary hypertension and coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 2002; 1:79-80.
8. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004;116:369–374.
 9. Mitsudo K, Fujino T, Matsunaga K, et al. Coronary arteriographic findings in the patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension (ASD + PH) —Compression of left main coronary artery by pulmonary trunk. *Kokyu To Junkan* 1989;37:649–655.
 10. Piña Yigal, MD, Exaire Jose E., MD, Sandoval Julio, MD; Left Main Coronary Artery Extrinsic Compression Syndrome: A Combined Intravascular Ultrasound and Pressure Wire Report; *JIC*; Volume 18 - Issue 3 - March, 2006.
 11. Rich S, McLaughlin V, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1412-5.
 12. Torbicki A. et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, Volume 142, Issue 6, Pages 1406-1416.
 13. F. Roques*, S.A.M. Nashef, P. Michel, Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the Euro SCORE multinational database of 19030 patients, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* ,15 (1999) 816±823.
 14. Jason B. Lindsey, Emmanouil S. Brilakisa, Subhash Banerjee, Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 9 (2008) 47–51.
 15. Jeremias Allen, *Intravascular Physiology, Interventional Cardiology Clinics*. 2015; (4).
 16. de la Torre Hernandez JM, Baz Alonso JA, Gómez Hospital JA, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:244-54.
 17. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention* 2012;8:855-65.
 18. Albadri K, Jensen JM, Christiansen EH, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE. Left main coronary artery compression in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2015;5(4):734-736. doi:10.1086/683690.
 19. Pan HC, Wang KY, Liang KW. Left Main Coronary Artery Stenting to Relieve Extrinsic Compression by a Giant Pulmonary Artery Aneurysm in a Patient with Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension. *Heart Lung Circ*. 2016 Oct;25(10):e122-5. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.020.
 20. Ogiso M, Serizawa N, Kamishima K, Yamaguchi J, Hagiwara N. Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Compression Syndrome due to Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: One Year Follow-up Using Intravascular Imaging. *Intern Med*. 2015;54(7):801-4. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3528.

К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ФАИЛЯ ТАИПОВИЧА АГЕЕВА

OF THE 60TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR AGEYEV F.T.



24 июля 2017 года отметил свое 60-летие Фаиль Таипович Агеев – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

Фаиль Таипович родился в Москве. После окончания с отличием I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова обучался в клинической ординатуре по кардиологии во Всесоюзном кардиологическом научном центре Академии медицинских наук, которую успешно закончил в 1982 году.

С этого времени врачебная, научная и научно-организационная деятельность Фаиля Таиповича неразрывна связана с Научно-исследовательским институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. В стенах нашего научного центра в 1985 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Применение новых отечественных антиаритмических препаратов этмозина и этацизина при желудочковых нарушениях ритма сердца у больных с сердечной недостаточностью», а в 1995 году – докторскую диссертацию: «Влияние медикаментозной терапии на течение заболевания, «качество жизни» и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности». Фаиль Таипович прошел путь от

старшего лаборанта лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики и исследования до руководителя научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Область научных интересов Фаиля Таиповича: хроническая сердечная недостаточность и причины ее развития (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, СД и т.д.), расстройство диастолы, её механизм и клинические проявления, диастолическая сердечная недостаточность, методы терапии, эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний, амбулаторное ведение сердечно-сосудистых больных, клинические испытания, регенеративная (клеточная) терапия.

Фаиль Таипович внёс значительный вклад в исследования по эпидемиологии, патофизиологии и лечению сердечной недостаточности. При его непосредственном участии было проведено национальное исследование распространенности сердечной недостаточности ЭПОХА-ХСН. Неоценим его вклад в теорию развития диастолической формы сердечной недостаточности, широко известны выполненные под его руководством исследования роли гипертрофии сердца, нарушений обмена коллагена, состояния сосудистой стенки в патогенезе заболевания. Агеевым Ф.Т. и его сотрудниками разработаны методические рекомендации по диагностике диастолических расстройств, предложен оригинальный способ лечения таких больных.

Фаиля Таиповича отличает широкий научный кругозор, помимо сердечной недостаточности известны его работы по приверженности больных к терапии и способах ее повышения. Начиная с 2010 года и по настоящее время, он занимается изучением влияния неблагоприятных климатических факторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний и прогноз кардиологических больных, при его участии разработаны методические рекомендации по ведению таких пациентов в период тепловых волн и аномальной жары, издана монография.

В 2009 году Агеев Ф.Т. принял активное участие в создании первой в стране Лаборатории эндоваскулярной диагностики и лечения ИБС в амбулаторных условиях с дневным стационаром. Полученный опыт положен в основу рекомендаций по созданию стационар-замещающей технологии оказания

диагностической и лечебной помощи больным ИБС в амбулаторных условиях.

Труд Фаиля Таиповича по достоинству оценен научной и медицинской общественностью. В 1985 год Агеев Ф.Т. стал лауреатом премии Ленинского Комсомола за разработку «Новые подходы к лечению рефрактерной сердечной недостаточности». В 2010 году в составе коллектива авторов ему присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За осуществление комплекса работ по созданию и внедрению в Российской Федерации современных методов диагностики, лечения и реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью различного генеза». В 2015 году награжден знаком «Отличник здравоохранения» Минздрава России. Имеет 4 патента на изобретения.

Клиническую работу Фаиль Таипович сочетает с преподавательской, занимается подготовкой ординаторов и аспирантов. Под его научным руководством подготовлено и защищено 10 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Агеев Ф.Т. является одним из авторов и разработчиков учебно-методической программы «Подготовка специалистов, осуществляющих обучение пациентов с гипертонией и сердечной недостаточностью», проводимой в рамках образовательных школ, организованных Национальным обществом по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда.

Фаиль Таипович активно занимается научно-организационной и общественной работой. Член Ученого Совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и Диссертационного совета института. В 1999 году стал одним из организаторов «Общества специалистов по сердечной недостаточности» (ОССН) – одной из первых в стране медицинской общественной организации. Он является членом правления РКО, НОА, сопредседателем Экспертного совета Российского общества клинической онкологии, заместителем председателя МГНОК, является членом европейских медицинских обществ – ESC и HFA.

Входит в состав редакционной коллегии журналов «Сердечная недостаточность», «Сердце», «Кардиологический вестник», заместитель главного редактора журнала «Женское здоровье».

У Фаиля Таиповича более 400 публикаций, он является одним из авторов Российских рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности, рекомендаций по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии.

Основа успеха научной и организационной деятельности Фаиля Таиповича – это его личные качества: активность, целеустремленность, энергия и, конечно, горячая увлеченность наукой.

Многоуважаемый Фаиль Таипович! Искренне поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам доброго здоровья, благополучия, дальнейшей плодотворной деятельности на благо медицинской науки и успешной реализации творческих и профессиональных планов.

*Редакционная коллегия журнала
«Кардиологический вестник»*

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТА	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Октябрь 2017			
VII СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СФО	Омск, Россия	05.10.2017-07.10.2017	http://www.scardio.ru/events/vii_sezd_kardiologov_sfo_budushee__za_pacientorientirovannoy_kardiologiyev_sovmestno_s_vii_vserossiyskoy_nauchnoprakticheskoy_konferenciyev_aktualnye_voprosy_vnutrenney_patologii_displaziya_soedinitelnoy_tkani/
III Российский конгресс лабораторной медицины	Москва, Россия	11.10.2017-13.10.2017	http://www.scardio.ru/events/iii_rossiyskiy_kongress_laboratornoy_mediciny/
Great Wall International Congress of Cardiology in 2017 (GW-ICC)	Beijing, China	12.10.2017-15.10.2017	http://en.gw-icc.org/
ICCAD 2017	Venice, Italy	15.10.2017-17.10.2017	http://www.iccadcongress.com/
Российский национальный конгресс кардиологов 2017	Санкт-Петербург, Россия	24.10.2017-27.10.2017	http://www.scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2017/
Ноябрь 2017			
4th European Congress on eCardiology and eHealth	Berlin, Germany	08.11.2017-10.11.2017	http://www.e-cardiohealth.com/
ANA's Scientific Sessions 2017	Anaheim, California	10.11.2017-15.11.2017	http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp
9й Ежегодный международный конгресс кардиологов BIT (ICC-2017)	Сингапур	15.11.2017-17.11.2017	http://www.bitcongress.com/icc2017/default.asp
Annual Conference on Hypertension & Cardio Metabolism	Atlanta, USA	16.11.2017-17.11.2017	http://hypertension.cmesociety.com/
X Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2017»	Москва, Россия	22.11.2017-24.11.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/778
6-я межрегиональная конференция «Актуальные вопросы профилактики внезапной сердечной смерти»	Брянск, Россия	24.11.2017	http://www.scardio.ru/events/6ya_mezhregionalnaya_konferenciya_aktualnye_voprosy_profilaktiki_vnezapnoy_serdechnoy_smerti/
Декабрь 2017			
The ICI Meeting 2017 - Innovations in Cardiovascular Interventions	Tel Aviv, Israel	03.12.2017-05.12.2017	http://www.scardio.ru/events/the_ici_meeting_2017__innovations_in_cardiovascular_interventions/
Научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения-2017»	Москва, Россия	04.12.2017-08.12.2017	http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskiy_forum_rossiyskaya_nedelya_zdravoohraneniya2017/
Всероссийская научно-практическая конференция с конкурсом работ молодых ученых «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза»	Кемерово, Россия	07.12.2017-08.12.2017	http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemiy_i_ateroskleroza/
V Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия»	Москва, Россия	13.12.2017-14.12.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/779



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

Октябрь 2018 года

Тезисы принимаются до 01 июля 2018 года

www.eurasian.cardioweb.ru

eurasian@cardioweb.ru



ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

«Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: vestnik@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращённый заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

- а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние во-

проса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитерация не совпадает с таким написанием, фамилия должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после

фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «at al»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Названия российских изданий НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946–1950. doi: 10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye. I. M.: Medicine, 1997. С. 8–89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.



**РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

**Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года**

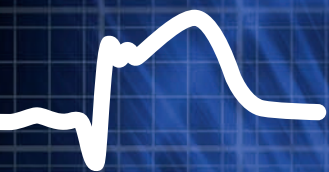
МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru

www.gipertonik.ru

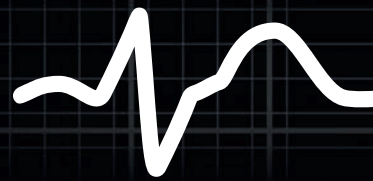
rsh@gipertonik.ru





Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ**
- **ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС**
- **МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ**



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru