

Неотложная кардиология

Emergency cardiology

№ 3/2018

Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии



Издатель
ООО «Издательство
ГРАНАТ»
Адрес: 109316, г. Москва,
ул. Сосинская, д. 43,
стр. I, помещение 3А
Почтовый адрес:
119048 а/я 429
Тел.: +7-925-391-48-04
E-mail:
granat.publ@gmail.com

Генеральный директор
Ананич С. В.

Научный редактор
Лякишев А. А.

Литературный редактор
Первухова Н. В.

Дизайн, верстка
Косовская Ю. Г.

Реклама
Ананич С. В.
s.ananich@granatbooks.ru

Тираж 3000 экз.

Отпечатано
в ОАО «Можайский
полиграфический
комбинат»
143200, г. Можайск,
ул. Мира, 93
www.oaompk.ru
www.oaompk.pf

Главный редактор

Руда М. Я.

Заместитель главного редактора

Явелов И. С.

Ответственный секретарь

Комаров А. Л.

Редакционная коллегия

Абугов С. А.

Аверков О. В.

Голицын С. П.

Жиров И. В.

Певзнер Д. В.

Синицын В. Е.

Терещенко С. Н.

Шпектор А. В.

Редакционный совет

Алесян Б. Г. (Москва)

Алехин М. Н. (Москва)

Архипов М. В. (Екатеринбург)

Багненко С. Ф. (Санкт-Петербург)

Барбараш О. Л. (Кемерово)

Белялов Ф. И. (Иркутск)

Гаялович А. С. (Казань)

Говорин А. В. (Чита)

Грацианский Н. А. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Жбанов И. В. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кириенко А. И. (Москва)

Космачева Е. Д. (Краснодар)

Кочетов А. Г. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Марков В. А. (Томск)

Моисеев В. С. (Москва)

Олейников В. Э. (Пенза)

Панченко Е. П. (Москва)

Протопопов А. В. (Красноярск)

Сайфудинов Р. И. (Оренбург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Сыркин А. Л. (Москва)

Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону)

Чазов Е. И. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шлык С. В. (Ростов-на-Дону)

Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург)

Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург)

Якушин С. С. (Рязань)

Журнал «Неотложная кардиология Emergency Cardiology» включен ВАК в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Адрес редакции: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ,
Общество специалистов по неотложной кардиологии. E-mail: info@acutecardioj.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61748 от 07 мая 2015 г.

ISSN 2413-8991 (print), 2413-9033 (online)

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения редакции.

Мнение редколлегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ

Клинико-эпидемиологические особенности острого коронарного синдрома на территории г. Кемерово

М. А. Синьков, Д. Ю. Наумов, В. И. Ганюков

Clinical and epidemiological features of acute coronary syndrome in the city of Kemerovo

M. A. Sinkov, D. Yu. Naumov, V. I. Ganyukov

3

Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата
А. В. Хрипун, А. А. Кастанаян, М. В. Малеванный, Я. В. Куликовских

The short-term outcomes of pharmaco-invasive reperfusion strategy in STEMI depending on the choice of thrombolytic drug

A. V. Khripun, A. A. Kastanayan, M. V. Malevannyi, Ya. V. Kulikovskikh

12

Первый опыт применения нового блокатора рецепторов P2Y₁₂ – прасугрела (клинический случай)

Е. В. Тавлужева, В. А. Коники, Ю. В. Наумова, А. Г. Ишевский, Д. Г. Громов

First experience of application of new P2Y₁₂ receptor blocker – prasugrel (clinical case)

E. V. Tavluyeva, V. A. Konik, Yu. V. Naumova, A. G. Ishevsky, D. G. Gromov

23

Благоприятное действие левосимендана на динамику N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности
М. В. Ледяхова, С. Н. Насонова, И. В. Жиров, Т. М. Ускач, В. П. Масенко, С. Н. Терещенко

Beneficial effect of levosimendan on the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations in patients with acute decompensated heart failure

M. V. Lediakhova, S. N. Nasonova, I. V. Zhiron, T. M. Uskach, V. P. Masenko, S. N. Tereshchenko

29

Аллергический острый коронарный синдром (синдром Коуниса)

Е. К. Трушниковая, А. М. Намитокков, Е. Д. Космачева, И. А. Авраменко

Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome)

E. K. Trushnikova, A. M. Namitokov, E. D. Kosmacheva, I. A. Avramenko

38

Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи (часть 5)

National clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, their prevention and first aid (part 5)

42

Клинико-эпидемиологические особенности острого коронарного синдрома на территории г. Кемерово

М. А. Синьков¹, Д. Ю. Наумов², В. И. Ганюков¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

² ГБУЗ КО «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Российская Федерация

Резюме. В представленной работе на популяционном уровне изучены клинико-эпидемиологические особенности острого коронарного синдрома на территории крупного промышленного центра Западной Сибири. На основании ретроспективного обсервационного исследования были изучены основные показатели заболеваемости, смертности и результаты лечения больных острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ОКСпST, ОКСбпST, первичное чрескожное коронарное вмешательство, Кемерово и Кемеровская область.

Для цитирования: Синьков М. А., Наумов Д. Ю., Ганюков В. И. *Клинико-эпидемиологические особенности острого коронарного синдрома на территории г. Кемерово.* Неотложная кардиология 2018; № 3:3—11.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.94..3..001

Clinical and epidemiological features of acute coronary syndrome in the city of Kemerovo

М. А. Sinkov¹, D. Yu. Naumov², V. I. Ganyukov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

² Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. In the present study, clinical and epidemiological features of acute coronary syndrome in the territory of a large industrial center of Western Siberia were studied at the population level. On the basis of a complete retrospective observational study, the main indicators of morbidity, mortality and the results of treatment of patients with acute coronary syndrome were studied.

Key words: acute coronary syndrome, STEMI, non-STEMI, primary percutaneous coronary intervention, Kemerovo and Kemerovo region.

For citation: Sinkov M. A., Naumov D. Yu., Ganyukov V. I. *Clinical and epidemiological features of acute coronary syndrome in the city of Kemerovo.* Emergency Cardiology 2018; № 3:3—11.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.94..3..001

Введение

Термин острый коронарный синдром (ОКС) был предложен Fuster et al. в 1985 г. для обозначения обострений ишемической болезни сердца, имеющих общую морфологическую основу — разрыв атеросклеротической бляшки, кровоизлияние в бляшку или, реже, нарушение целостности покрывающего бляшку эндотелия в сочетании с повышенной свертываемостью крови (гиперкоагуляцией и агрегацией тромбоцитов), что приводит к тромбообразованию на этом разрыве или дефекте эндотелия коронарной артерии. В настоящее время эксперты Всероссийского научного общества кардиологов приняли следующее определение ОКС (2007 г.): «Острый коронарный синдром — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию с высоким риском развития инфаркта миокарда» [1].

Понятие ОКС было введено в клиническую практику, когда стало ясно, что вопрос о применении таких активных методов лечения, как тромболитическая терапия (ТЛТ) или чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), должен решаться быстро, нередко до окончательной постановки диагноза инфаркта миокарда. Характер и срочность восстановления коронарного кровотока определяется положением сегмента ST относительно изолинии на электрокардиограмме. Выделяют две формы ОКС: с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Срочность вмешательства у больных ОКСпST определяется временем от начала появления симптомов ишемии миокарда. В первые 12 ч от начала заболевания предпочтительной стратегией реперфузии является первичное ЧКВ; при невозможности ее проведения в кратчайшие сроки показана ТЛТ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Если с начала заболевания прошло более 12 ч, первичное ЧКВ показано только в случае продолжающихся симптомов ишемии миокарда или гемодинамической нестабильности (*класс рекомендаций I, уровень доказательности C*) [2].

При ОКСбпST сроки проведения реваскуляризации миокарда зависят от степени риска. У пациентов из группы высокого риска инвазивное лечение должно быть начато в первые 24 ч, у пациентов из группы умеренного риска — в первые 72 ч от момента госпитализации (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*) [3]. Таким образом, с практической точки зрения для улучшения прогноза заболевания за счет дифференцированного подхода к тактике лечения при первом контакте врача с больным, в отношении которого есть подозрение на развитие ОКС, целесообразно выделение таких нозологических форм, как ОКСпST (более или менее 12 ч от начала заболевания) и ОКСбпST (высокого и низкого риска).

В настоящее время в официальной статистике отсутствует понятие «острый коронарный синдром», а в категорию ОКС были включены следующие коды МКБ-10: I 20.0 — нестабильная стенокардия; I 21 — острый инфаркт миокарда; I 22 — повторный инфаркт миокарда [4]. Поэтому частоту регистрации больных с различными формами ОКС и смертность среди них нельзя проанализировать, используя форму №066/у «Статистическая карта выбывшего из стационара», форму государственной статистической отчетности №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных в районе обслуживания лечебного учреждения» и форму государственной статистической отчетности №14 «Сведения о деятельности стационара». Данное обстоятельство накладывает ограничения не только на расчет таких эпидемиологических показателей, как заболеваемость различными формами ОКС и смертность от них, но и не позволяет получить объективную информацию о качестве и эффективности системы организации медицинской помощи больным с ОКС на уровне первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров.

Цель работы. Изучить на популяционном уровне клинико-эпидемиологические особенности ОКС на территории г. Кемерово за период с 2015 по 2017 год.

Материал и методы

В соответствии с целью работы было проведено ретроспективное обсервационное исследование по изучению клинико-эпидемиологических особенностей ОКС на территории г. Кемерово. Критерий включения в исследование: все случаи ОКС с подтвержденным диагнозом, с госпитализацией в медицинские учреждения г. Кемерово в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г.

На первом этапе работы была изучена нормативно-правовая база, регламентирующая маршрутизацию больных острой коронарной патологией. В настоящее время больные ОКС, проживающие на территории г. Кемерово, госпитализируются в первичные сосудистые отделения на базе ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница № 11» и региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ КО «Кемеровский областной кардиологический диспансер» [5, 6]. На втором этапе работы информация о пациентах, после предварительной анонимизации, вносилась в электронную базу данных для последующей обработки.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0», графическое отображение результатов анализа выполнено в программе «MS Excel 2007». Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные — в виде частот (процентов).

При анализе средних значений количественных показателей в группах оценивалось соответствие

фактического распределения показателя нормальному распределению с помощью критерия Пирсона.

В случаях соответствия фактического распределения показателя нормальному распределению для оценки различий количественных показателей использовались параметрические критерии: при 2 группах сравнения — *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, при 3 и более группах — дисперсионный анализ.

При несоответствии фактического распределения показателя нормальному распределению и/или неоднородности дисперсии в сравниваемых группах использовались непараметрические критерии. Сравнение 2 групп проводилось с помощью критерия Манна—Уитни, 3 и более групп — критерия Краскела—Уоллиса.

Анализ различий частот в сравниваемых группах проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений < 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применялся критерий Йетса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты

С 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г. в стационары г. Кемерово с диагнозом ОКС было госпитализировано 6504 больных. С 2015 по 2017 год количество госпитализированных больных с острой коронарной патологией увеличилось на 18,47% ($n = 361$). Темп прироста в 2016 г. составил 14,22% ($n = 278$), в 2017 г. — 3,72% ($n = 83$) (рис. 1).

Госпитализированные в большинстве своем были мужчинами (55,67%, $n = 3686$). Женщины составляли 43,33% ($n = 2918$) всех больных. Средний возраст больных составил $66,12 \pm 11,06$ года (диапазон от 31 года до 99 лет), при этом женщины были старше

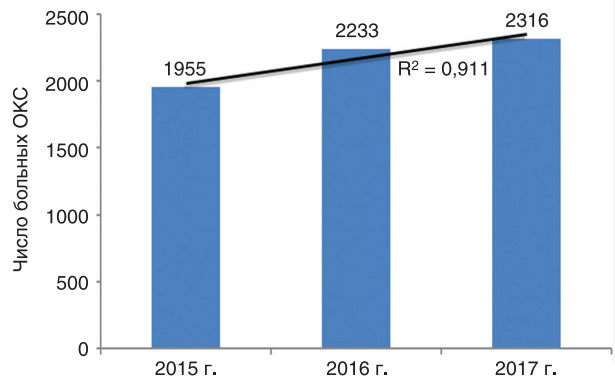


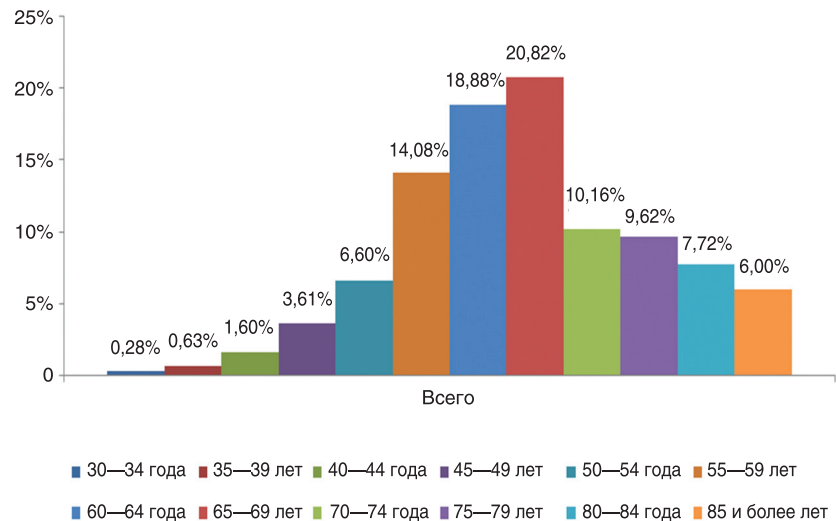
Рисунок 1. Число больных, госпитализированных с ОКС за 2015–2017 гг.

мужчин ($70,29 \pm 10,34$ и $62,93 \pm 10,51$ года соответственно, $p = 0,0001$).

Около 40% госпитализированных больных были в возрасте от 60 до 69 лет, доля больных старше 85 лет составила 6%. Больные моложе 60 лет составляли 26,79% ($n = 1743$), среди них преобладали мужчины (77,57 и 22,43% соответственно). Заболеваемость острым коронарным синдромом имела определенные возрастные и гендерные особенности: так, с увеличением возраста больных росла доля женщин среди больных. В возрастной группе до 70 лет преобладали мужчины, в группе старше 70 лет женщины. Среди больных старше 85 лет доля женщин составляла 71,28% (рис. 2, 3).

Общая заболеваемость ОКС в 2015 г. составила 356 случаев на 100 000 населения, в 2016 г. — 403,74 случая, в 2017 г. — 415,86 случая. Заболеваемость ОКСпST за указанный период времени составляла от 88,32 до 102,89 случая на 100 000 на-

Рисунок 2. Распределение больных ОКС по возрасту ($n = 6504$).



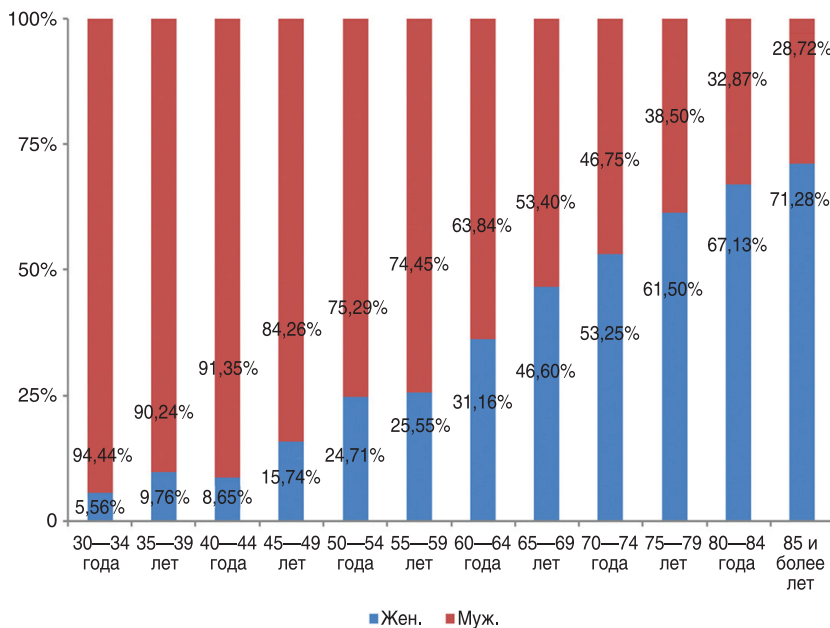


Рисунок 3. Распределение больных по полу и возрасту (n = 6504).

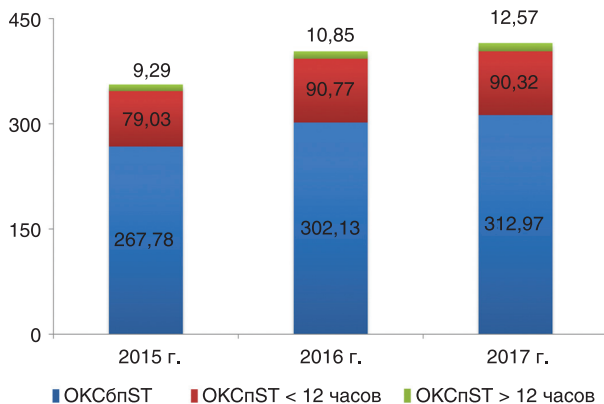


Рисунок 4. Общая заболеваемость ОКС на территории г. Кемерово (на 100 000 населения).

селения, ОКСбСТ — от 267,68 до 312,97 случая на 100 000 населения (рис. 4).

Большинство больных, включенных в исследование, имело клиническую картину ОКСбСТ. Соотношение ОКСбСТ/ОКСнСТ в 2015 г. составило 3,03, в 2016 г. — 2,97, в 2017 г. — 3,04. В когорте больных ОКСнСТ подавляющее число больных (от 87,78 до 89,48%) было со сроком заболевания менее 12 ч. В течение анализируемого периода времени рост числа госпитализаций наблюдался как в группе больных ОКСбСТ (базисный темп прироста на конец 2017 г. составил 18,57%), так и в группе ОКСнСТ (базисный темп прироста за аналогичный период времени составил 15,04%). В группе ОКСнСТ наблюдалось увеличение числа больных как со сроком заболевания менее 12 ч, так и со сроком заболевания более 12 ч. Однако базисный темп прироста числа больных, поступивших до 12 ч от начала заболевания, был ниже, чем темп прироста числа больных, поступивших после 12 ч от начала заболевания (15,82 и 37,25% соответственно, табл. 1).

Таблица 1. Исследования по сопоставлению ПОАК с варфарином у больных с неклапанной ФП

Год	ОКСбСТ		ОКСнСТ				Всего	
			ОКСнСТ < 12 ч		ОКСнСТ > 12 ч			
	п	%*	п	%**	п	%**	п	%
2015	1470	75,17	434	89,48	51	10,52	1955	100
2016	1671	74,82	502	89,32	60	10,68	2233	100
2017	1743	75,28	503	87,78	70	12,22	2316	100

* — от общего числа больных ОКС; ** — от числа больных с ОКСнСТ.

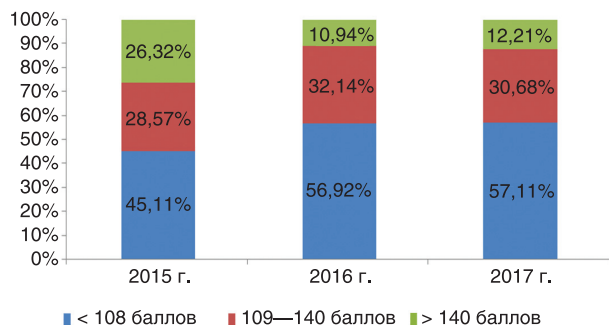


Рисунок 5. Распределение больных ОКСбпСТ в зависимости от оценки по шкале GRACE.

Всем больным с ОКСбпСТ был рассчитан балл по шкале GRACE. Результаты оценки показали, что в общей структуре госпитализаций преобладали больные низкого риска (до 108 баллов по шкале GRACE). В течение 3 лет наблюдения (с 2015 по 2017 год) их количество возросло с 45,11 до 57,11% ($p = 0,0001$). На этом фоне отмечается значительное уменьшение количества больных высокого риска (более 140 баллов по шкале GRACE) — с 26,32% в 2015 г. до 10,94% в 2016 г. ($p = 0,0001$) с незначительным повышением в 2017 г. до 12,21% ($p = 0,270$). Доля больных среднего риска (от 109 до 140 баллов по шкале GRACE) за указанный период времени существенно не изменилась и составляла от 28,57 до 32,14% ($p = 0,176$, рис. 5).

В лечении больных ОКС применялась как консервативная (медикаментозная), так и инвазивная (пациент поступал в катетеризационную лабораторию для проведения коронарографии с последующим ЧКВ) тактика лечения. Ретроспективный анализ по-

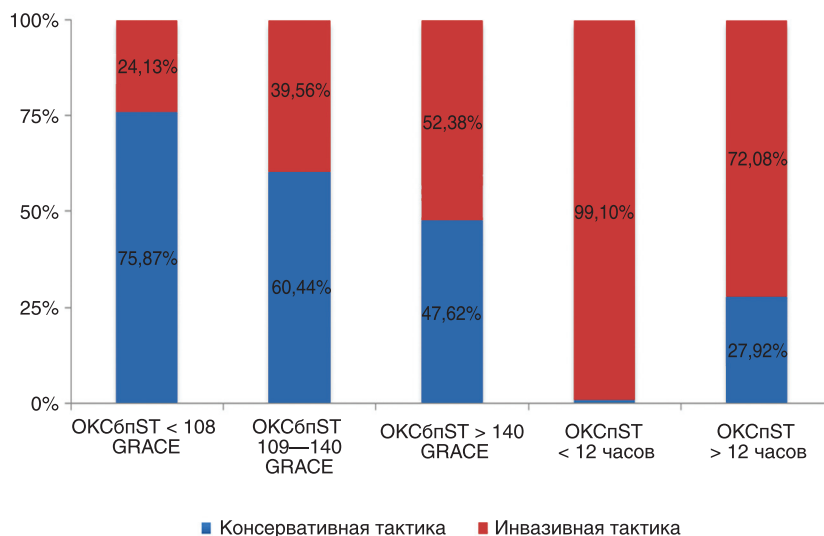
казал, что у больных низкого (до 108 баллов по шкале GRACE) и среднего (от 109 до 140 баллов по шкале GRACE) риска преобладала консервативная тактика лечения (75,87 и 60,44% случаев соответственно). Среди больных высокого риска (более 140 баллов по шкале GRACE) инвазивная тактика преобладала над консервативной (52,38 и 47,62% случаев соответственно). В среднем с 2015 по 2017 год инвазивный подход был использован при лечении 33,05% больных ОКСбпСТ и 97,72% больных ОКСпСТ. В подгруппе больных ОКСпСТ со сроком заболевания менее 12 ч инвазивный подход применялся в 99,10% случаев, при сроке заболевания более 12 ч — в 72,08% случаев. Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе у больных ОКСпСТ в 2015 г. проводилась у 4 (0,92%) больных, в 2016 г. — у 6 (1,19%) больных, в 2017 г. — у 3 (0,59%) больных (рис. 6).

Среднее время «симптом — баллон» составило $193,42 \pm 79,03$ мин (2015 г. — $194,64 \pm 81,23$ мин, 2016 г. — $193,20 \pm 81,28$ мин, 2017 г. — $192,43 \pm 75,43$ мин). Данный показатель за указанный период времени статистически значимо не различался ($p = 0,984$).

Среди больных ОКСбпСТ с инвазивной тактикой лечения ЧКВ со стентированием симптомсвязанной коронарной артерии было выполнено в 65,70% случаев. В подгруппе больных низкого риска данный показатель составил 51,84%, в подгруппе больных среднего риска — 64,35%, в подгруппе больных высокого риска — 88,15%.

Первичное ЧКВ было выполнено у всех больных ОКСпСТ со сроком заболевания менее 12 ч, поступивших в катетеризационную лабораторию. При сроке заболевания более 12 ч ЧКВ было выполнено только в 58,03% случаев. В среднем доля случаев ЧКВ со стентированием симптомсвязанной коронарной артерии за период 2015—2017 гг. среди

Рисунок 6. Распределение больных по полу и возрасту ($n = 6504$).



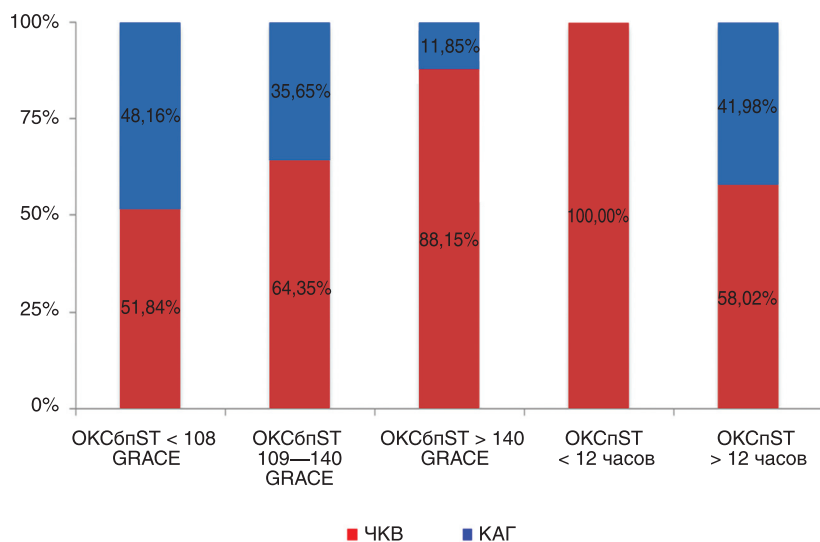


Рисунок 7. Доля выполнения ЧКВ в группе больных ОКС с инвазивной тактикой лечения в 2015–2017 гг. КАГ – коронарная ангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

больных ОКСбпST составила 65,70%, среди больных ОКСпST — 73,92% (рис. 7, табл. 2).

Средняя продолжительность госпитализации больных ОКС в 2015–2017 гг. составила $9,95 \pm 3,27$ суток. Статистически значимых различий в продолжительности госпитализации больных ОКСбпST и ОКСпST не выявлено, но в динамике отмечается уменьшение продолжительности госпитализации в 2017 г. по сравнению с 2015 г. (табл. 3).

Смертность среди больных ОКС за три года в среднем составила 4,65% (наибольшая в 2015 г. — 5,17%, наименьшая в 2016 г. — 4,08%). Смертность среди больных с ОКСбпST в среднем составила 3,38% (наибольшая в 2015 г. — 3,74%, наименьшая в 2016 г. — 3,17%). При этом смертность в группе больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, была статистически достоверно ниже, чем при консервативной стратегии лечения (1,51 и 3,90% соответственно, $p = 0,0001$).

Таблица 2. Инвазивная стратегия лечения больных ОКС

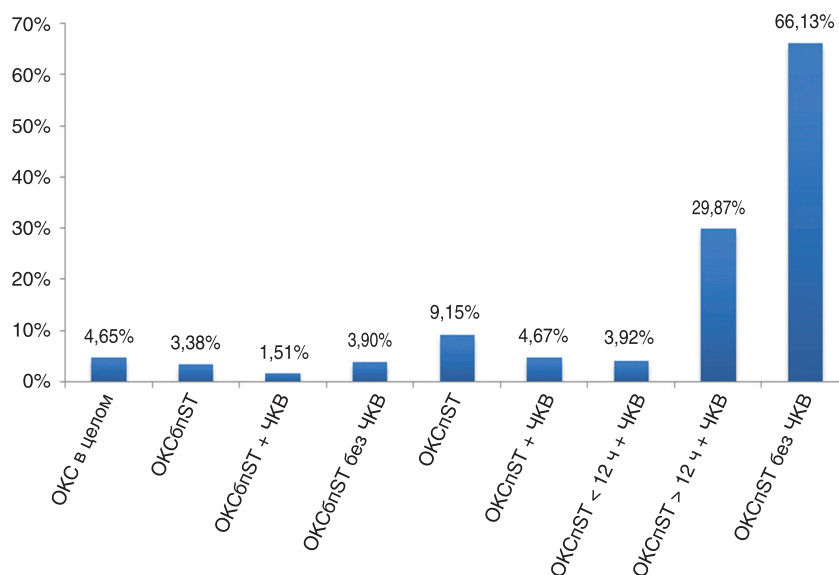
Год	ОКСбпST			ОКСпST					
	Всего	Выполнено ЧКВ		ОКСпST < 12 ч			ОКСпST > 12 ч		
		n	%	Всего	Выполнено ЧКВ		Всего	Выполнено ЧКВ	
					n	%		n	%
2015	1470	322	21,90	434	430	99,08	51	20	39,22
2016	1671	369	22,08	502	496	98,80	60	28	46,67
2017	1743	384	22,03	503	500	99,41	70	29	41,43

Таблица 3. Средняя продолжительность госпитализации больных ОКС

Год	ОКСбпST	ОКСпST	p
2015	1470	322	21,90
2016	1671	369	22,08
2017	1743	384	22,03

* $p = 0,0001$ в сравнении с 2015 г.

Рисунок 8. Смертность у больных ОКС (средние значения за 2015–2017 гг.).



Смертность среди больных ОКСпST составила 9,15% (наибольшая в 2015 г. — 9,48%, наименьшая в 2016 г. — 8,72%). Ретроспективный анализ показал, что наименьшее число смертей отмечалось в группе больных ОКСпST со сроком заболевания менее 12 ч при реваскуляризации с использованием ЧКВ: данный показатель составил 3,92% (наибольший в 2017 г. — 4,21%, наименьший в 2015 г. — 3,72%). Наибольшее число смертей было зафиксировано среди больных ОКСпST с консервативной стратегией лечения, смертность в среднем составила 66,13% (наибольшая в 2015 г. — 68,57%, наименьшая в 2015 г. — 63,16%). Во всех случаях не было получено

статистически значимых различий при сравнении смертности за период 2015—2017 гг. (табл. 4, рис. 8).

Обсуждение

Основная поставленная в работе цель — изучить клиничко-эпидемиологические особенности ОКС в популяции типичного города Западной Сибири — лучше всего могла быть решена путем проведения обсервационного (регистрового) исследования. Результаты регистровых исследований, проведенных на региональном уровне, актуальны не только для мониторинга различных органов здравоохранения,

Таблица 4. Смертность среди больных ОКС в зависимости от различных стратегий лечения

Группа больных	2015 год		2016 год		2017 год		p
	n	%	n	%	n	%	
ОКС (всего)	101	5,17	91	4,08	109	4,71	0,239
ОКСбпST	55	3,74	55	3,17	56	3,21	0,681
ОКСбпST + ЧКВ*	6	1,86	5	1,36	5	1,30	0,801
ОКСбпST без ЧКВ*	49	4,27	48	3,67	51	3,75	0,725
ОКСпST	46	9,48	49	8,72	53	9,25	0,906
ОКСпST + ЧКВ	22	4,89	25	4,77	23	4,36	0,915
ОКСпST < 12 ч + ЧКВ**	16	3,72	19	3,83	21	4,21	0,921
ОКСпST > 12 ч + ЧКВ**	6	30,00	8	28,57	9	31,03	0,979
ОКСпST без ЧКВ	24	68,57	24	63,16	30	66,67	0,391

* p = 0,065 (2015 г.), p = 0,037 (2016 г.), p = 0,025 (2017 г.); ** p (2015—2017 гг.) = 0,0001.

но и для оценки ввода в действие новых медицинских технологий, их безопасности, эффективности и рациональности применения с фармакоэкономической точки зрения [7, 8].

Результаты проведенного исследования показали, что число госпитализаций больных с ОКС в г. Кемерово за три года наблюдения увеличилось на 18,47%. При этом в группе ОКСбпСТ произошло увеличение количества больных низкого риска на фоне уменьшения числа больных высокого риска по шкале GRACE. В группе ОКСпСТ увеличилось количество больных как со сроком заболевания менее 12 ч, так и со сроком заболевания более 12 ч.

Полученные данные о динамике роста числа больных трудно интерпретировать однозначно. Так, увеличение числа больных ОКСбпСТ низкого риска на фоне снижения количества больных высокого риска можно объяснить «кардиологической» настороженностью больных и доступностью специализированной медицинской помощи. Это приводит к тому, что больные обращаются за медицинской помощью даже при минимальной симптоматике, а высокая доступность специализированной медицинской помощи кардиологического профиля позволяет госпитализировать больного даже с минимальным симптомокомплексом острой формы ишемической болезни сердца. Доля больных со сроком заболевания менее 12 ч составила около 90% от общего числа больных с ОКСпСТ, что превышает аналогичный показатель как по Кемеровской области в 2017 г. — 62%, так и по Российской Федерации в целом — 66% (по данным Отдела мониторинга специальных программ Министерства здравоохранения Российской Федерации) и приближается к показателю Шведского регистра «RIKS-HIA 2016» — 92% [9]. Это является показателем не только высокой осведомленности населения г. Кемерово о первых симптомах инфаркта миокарда и необходимости скорейшего обращения за медицинской помощью, но и высокой организации специализированной медицинской помощи кардиологического профиля на уровне города [10]. В то же время увеличение на 37,25% числа больных ОКСпСТ с упущенными сроками эффективного лечения свидетельствует об имеющихся проблемах в организации медицинской помощи данной категории больных.

Один из важных показателей качества медицинской помощи больным ОКСпСТ — доступность первичного ЧКВ. В г. Кемерово первичное ЧКВ в 2015—2017 гг. выполнялось в 95% случаев от общего числа ЧКВ у больных ОКСпСТ. По Кемеровской области в 2016—2017 гг. данный показатель составлял 62—64%, по Российской Федерации — 68—79%. Высокая доступность и приоритетность первичного ЧКВ привели к тому, что смертность при ОКСпСТ в 2015—2017 гг. составила 9,15%, что ниже аналогичного показателя по Кемеровской области — 15,25% и Российской Федерации в целом — 14,45%.

По данным проведенного исследования, заболеваемость ОКСбпСТ на территории г. Кемерово в 2015—2017 гг. составляла 307,55 случая на 100 000 населения, что ниже среднего показателя по Кемеровской области в 2016 г. — 428,85 случая, но выше, чем по Российской Федерации в целом — 266,15 случая. Соотношение ОКСбпСТ/ОКСпСТ по г. Кемерово в 2015—2017 гг. составило 3,04, по Кемеровской области — 4,1, по Российской Федерации в целом — 2,4. Доля больных высокого риска по г. Кемерово в 2017 г. составила 12%, по Кемеровской области — 24%, по Российской Федерации — 33%.

В г. Кемерово ЧКВ у больных ОКСбпСТ выполнялось в 65,7% случаев, что в несколько раз превышает средний показатель по Российской Федерации — 17,92%. Смертность при ОКСбпСТ в г. Кемерово в 2017 г. составила 3,21%, в Кемеровской области — 3,06%, по Российской Федерации в целом — 2,71%. Смертность после ЧКВ как по г. Кемерово, так и по Российской Федерации была примерно одинакова и составила 1,30 и 1,40% соответственно.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о гипердиагностике ОКСбпСТ на территории г. Кемерово и Кемеровской области, что подтверждается как аномально высокой заболеваемостью ОКСбпСТ в сравнении с показателями по Российской Федерации, так и увеличением за 2015—2017 гг. числа больных низкого риска на фоне снижения числа больных высокого риска. Кроме того, обращает на себя внимание более высокая смертность больных ОКСбпСТ по сравнению с данными мониторинга по Российской Федерации, несмотря на то что инвазивная тактика лечения использовалась в 88,00% случаев, а ЧКВ выполнялось в 65,7% случаев. На основании информации, полученной в данном исследовании, нельзя достоверно объяснить причины данного феномена, что требует дальнейшего анализа.

Заключение

Результаты анализа клинико-эпидемиологических особенностей ОКС на территории г. Кемерово в 2015—2017 гг., проведенного на основании ретроспективного обсервационного исследования, показали:

1. В 2015—2017 гг. заболеваемость ОКС превышала показатели по Российской Федерации.
2. За исследуемый период времени, с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г., отмечается ежегодное увеличение числа случаев госпитализации больных ОКС (базисный коэффициент прироста в 2017 г. составил 18,47%).
3. Количественные и качественные показатели реваскуляризации при ОКСпСТ на территории г. Кемерово в 2015—2017 гг. превышают показатели по Российской Федерации за аналогичный период

времени и соответствуют целевым нормативам европейской инициативы «Stent for Life».

4. Тактика лечения ОКСпСТ, ориентированная на приоритетность первичного ЧКВ (применялось в 97,7% всех случаев ОКСпСТ), обеспечила низкие показатели смертности при ОКСпСТ в г. Кемерово (9,15% при ОКСпСТ в общем и 3,92% при первичном ЧКВ у больных ОКСпСТ с давностью заболевания менее 12 ч).

Сведения об авторах

Синьков Максим Алексеевич — к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация.
Электронная почта: fox2you@mail.ru

Наумов Даниил Юрьевич — специалист по эндоваскулярной диагностике и лечению, кабинет рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ КО «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Российская Федерация.

Ганюков Владимир Иванович — д. м. н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация.

Литература

1. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. — М.; 2006.

2. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39:119–177.

3. Roffi M, Patrono C, Collet J P et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; 37:267–315.

4. Международная классификация болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) (электронный ресурс). Адрес в сети Интернет: <http://mkb-10.com> (по состоянию на 17 апреля 2018 г.).

5. Приказ департамента охраны здоровья населения Кемеровской области №187 от 07.02.2014 г. «Об организации регионального сосудистого центра и первичных сосудистых отделений в 2014 г.» (электронный ресурс). Адрес в сети Интернет: <http://www.kuzdrav.ru/node/3187> (по состоянию на 17 апреля 2018 г.).

6. Приказ департамента охраны здоровья населения Кемеровской области №1461 от 29.12.2016 г. «Об организации помощи пациентам с острым коронарным синдромом и острым нарушением мозгового кровообращения на территории Кемеровской области» (электронный ресурс). Адрес в сети Интернет: <http://www.kuzdrav.ru/node/4038> (по состоянию на 17 апреля 2018 г.).

7. Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Бойцов С. А. Регистр больных с острым коронарным синдромом на основе современных информационных технологий. *Атмосфера-кардиология* 2009; 2:25–28.

8. Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сороковиков И. В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика* 2011; 4:3–7.

9. SWEDHEART Annual Report (электронный ресурс). Адрес в сети Интернет: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh> (по состоянию на 17 апреля 2018 г.).

10. Артамонова Г. В., Херасков В. Ю., Крючков Д. В., Барбараш Л. С. Системный подход к организации помощи больным с инфарктом миокарда — «Кемеровская модель». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013; 1:52–59.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата

А. В. Хрипун, А. А. Кастанаян, М. В. Малеванный, Я. В. Куликовских

Областной сосудистый центр ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Цель: оценка госпитальных результатов фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Материал и методы:* проведен анализ результатов лечения 240 пациентов, которые были разделены на 4 группы в зависимости от выбора тромболитического препарата (алтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза, стрептокиназа). *Результаты.* Фармакоинвазивная реперфузия с применением препаратов Актилизе, Метализе, Фортелизин, Стрептокиназа характеризуется сопоставимыми показателями больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений на госпитальном этапе. Отмечаются лучшие лабораторно-инструментальные результаты при применении фибринселективных препаратов по сравнению с препаратом Стрептокиназа. В госпитальном периоде фибринселективные препараты характеризуются

сопоставимыми лабораторно-инструментальными показателями на фоне значимо меньшего уровня тропонина Т после тромболизиса при использовании препарата Фортелизин по сравнению с препаратом Актилизе. *Выводы:* фибринселективные тромболитические препараты определяют лучшие результаты фармакоинвазивной реперфузии на госпитальном этапе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная стратегия, тромболизис.

Для цитирования: Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. *Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата.* Неотложная кардиология 2018; № 3:12—22.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.94..3..002

The short-term outcomes of pharmaco-invasive reperfusion strategy in STEMI depending on the choice of thrombolytic drug

A. V. Khripun, A. A. Kastanayan, M. V. Malevannyi, Ya. V. Kulikovskikh

Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. *Background:* results of the use of various thrombolytic drugs in pharmaco-invasive reperfusion are limited. *Objective:* to evaluate the short-term (hospital) results of the pharmaco-invasive reperfusion strategy for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), depending on the choice of thrombolytic drug. *Materials and methods:* the analysis of the results of treatment of 240 patients was carried out, which were divided into 4 groups depending on the choice of the thrombolytic drug (Actylise, Metalise, Fortelysine, Streptokinase). *Results.* Pharmaco-invasive reperfusion with drugs Actylise, Metalise, Fortelysine, Streptokinase is characterized with comparable rates of major adverse cardiovascular events and bleeding at the hospital stage. There are better laboratory and instrumental outcomes when using fibrin-selective drugs in comparison with

streptokinase. In the hospital period, fibrin-selective drugs are characterized with comparable laboratory-instrumental indicators against a significantly lower level of troponin T after thrombolysis with the use of Fortelysine compared with Actylise. *Conclusions:* fibrin-selective thrombolytic drugs determine better results of pharmaco-invasive reperfusion at the hospital stage.

Key words: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmaco-invasive strategy, thrombolysis.

For citation: Khripun A. V., Kastanayan A. A., Malevannyi M. V., Kulikovskikh Ya. V. *The short-term outcomes of pharmaco-invasive reperfusion strategy in STEMI depending on the choice of thrombolytic drug.* *Emergency Cardiology* 2018; № 3:12—22. doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.94..3..002

Введение

Максимально быстрое восстановление кровотока по инфарктсвязанной коронарной артерии занимает краеугольное положение в системе организации помощи большим острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОИМпСТ) [1, 2]. Своевременная реперфузия минимизирует повреждение миокарда, способствует сохранению функции левого желудочка, снижает смертность и частоту инвалидизации пациентов [3]. Предпочтительная стратегия реперфузии при ОИМпСТ — это первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое доказало свое преимущество над тромболитической терапией в многочисленных исследованиях [4]. Однако подавляющее большинство стационаров, в которые госпитализируются пациенты с ОИМпСТ, не имеют возможности выполнения ЧКВ, а в те клини-

ки, где такая возможность есть, пациенты зачастую поступают позже рекомендуемых 60—90 минут от момента первого медицинского контакта [5, 6]. Комбинированное применение тромболитика и ЧКВ, так называемая фармакоинвазивная стратегия, позволяет ускорить начало проведения реперфузионной терапии и повысить ее эффективность [7, 8]. В настоящее время в нашей стране доступен целый ряд препаратов для проведения тромболитической терапии (ТЛТ), которые активно применяются в лечении ОИМпСТ.

Целью настоящего исследования стала оценка госпитальных результатов фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата.

Материал и методы

В открытое проспективное когортное исследование было включено 240 пациентов с ОИМпST, поступавших в Областной сосудистый центр ГБУ РО «РОКБ» г. Ростова-на-Дону (ОСЦ) в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. после проведения ТЛТ в различных стационарах города и области для выполнения ЧКВ в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии. Пациенты включались в исследование на этапе госпитализации в ОСЦ по следующим критериям: доказанный ОИМпST, тромболитическая терапия, проведенная в течение 6 часов от момента развития

острого инфаркта миокарда, поступление в ЧКВ-стационар не позднее 48 ч от момента появления симптомов.

В зависимости от выбора тромболитического препарата все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 ($n = 73$) — больные, которым ТЛТ проводилась алтеплазой (торговое название Актилизе, «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и КоКГ», Германия); группа 2 ($n = 49$) — больные, получавшие в качестве ТЛТ тенектеплазу (торговое название Метализе, «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и КоКГ», Германия); группа 3 ($n = 95$) — больные, получавшие препарат

Таблица 1. Характеристика пациентов и тяжести острого инфаркта миокарда

Показатель	Группа 1 ($n = 73$)	Группа 2 ($n = 40$)	Группа 3 ($n = 95$)	Группа 4 ($n = 32$)	p
Возраст, лет	55,2 ± 8,0	55,4 ± 8,4	56,5 ± 8,7	57,8 ± 7,2	0,428
Мужчины, n (%)	64 (87,7)	26 (65,0)	78 (82,1)	27 (84,4)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,322$ $p_{1-4} = 0,647$ $p_{2-3} = 0,031$ $p_{2-4} = 0,064$ $p_{3-4} = 0,769$
Женщины, n (%)	9 (12,3)	14 (35,0)	17 (17,9)	5 (15,6)	
Курильщики, n (%)	56 (76,7)	26 (65,0)	71 (74,7)	24 (75,0)	
Дислипидемия, n (%)	65 (89,0)	36 (90,0)	77 (81,1)	29 (90,6)	
Артериальная гипертония, n (%)	73 (100)	40 (100)	95 (100)	32 (100)	1,0
Операции реvascularизации в анамнезе: коронарное шунтирование, n (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	0	0,834
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (12,3)	4 (10,0)	9 (9,5)	3 (9,4)	0,936
СД 2-го типа, n (%)	7 (9,6)	6 (15,0)	10 (10,5)	3 (9,4)	0,822
ОСН, стадия I по Killip, n (%)	64 (87,7)	30 (75,0)	78 (82,1)	28 (87,5)	0,322
ОСН, стадии II–IV по Killip, n (%)	9 (12,3)	10 (25,0)	17 (17,9)	4 (12,5)	
Локализация ИМ					
Передний, n (%)	36 (49,3)	23 (57,5)	37 (38,9)	14 (43,7)	0,345
Нижний, n (%)	35 (47,9)	17 (42,5)	57 (60,0)	18 (56,3)	
Другая, n (%)	2 (2,7)	0	1 (1,1)	0	
Риск по TIMI					
Низкий, n (%)	57 (78,1)	27 (67,5)	74 (77,9)	26 (81,2)	0,308
Средний, n (%)	16 (21,9)	11 (27,5)	20 (21,0)	6 (18,8)	
Высокий, n (%)	0	2 (5,0)	1 (1,1)	0	

ИМ — инфаркт миокарда; ОСН — острая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет.

p — достоверность различий между четырьмя группами; p_{1-2} — достоверность различий между группами 1 и 2; p_{1-3} — достоверность различий между группами 1 и 3; p_{1-4} — достоверность различий между группами 1 и 4; p_{2-3} — достоверность различий между группами 2 и 3; p_{2-4} — достоверность различий между группами 2 и 4; p_{3-4} — достоверность различий между группами 3 и 4.

фортеплазе (Фортелизин, ООО «СупраГен», Россия); группа 4 ($n = 32$) — больные, получавшие в качестве ТЛТ стрептокиназу («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по таким показателям ТЛТ, как время «боль—игла» ($p = 0,324$), медианное значение которого составило 160 [110; 230] минут, и частота догоспитальной ТЛТ ($p = 0,190$), доля которой варьировала от 12,3—13,7% у фибринселективных препаратов до 0% в группе стрептокиназы.

Чрескожное коронарное вмешательство после ТЛТ в обязательном порядке проводилось всем пациентам в день поступления в стационар РОКБ в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии. Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с ОИМпСТ по результатам коронарографии представлена в табл. 2.

По основным параметрам ЧКВ все четыре группы пациентов были сопоставимы. Более чем в 90% случаев в каждой из четырех групп вмешательство выполнялось через лучевой доступ. Медианное количество имплантируемых в инфарктсвязанную артерию стентов значимо не различалось между группами и составило 1 стент на больного в первой и четвертой группах и 2 стента на больного во второй и третьей группах. В подавляющем большинстве случаев при ЧКВ имплантировались голометаллические стенты (79,4, 77,5, 78,9 и 81,3% больных в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно).

Результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при ОИМпСТ в зависимости от выбора тромбо-

литического препарата оценивались в госпитальном периоде с помощью приведенных ниже лабораторно-инструментальных и клинических критериев. Успешность ТЛТ оценивалась на этапе направляющего стационара по частоте снижения сегмента ST на 50% и более от исходного на ЭКГ через 90 минут после ее начала. В ходе эндоваскулярного вмешательства анализировались степень восстановления кровотока по инфарктсвязанной артерии по шкале TIMI и степень перфузии миокарда по шкале TMPG, как при коронарографии после ТЛТ, так и при завершении ЧКВ. Для сравнительной оценки размеров зоны инфаркта миокарда и степени проявления сердечной недостаточности в зависимости от тромболитического препарата проведен анализ концентрации тропонина T и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (B-типа) (NT-proBNP) в крови, соответственно, при поступлении в ОЦ. Для оценки общей и локальной сократимости миокарда левого желудочка проведен анализ фракции выброса (ФВ) и индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка по результатам ЭхоКГ при выписке.

В госпитальном периоде оценивалась частота кровотечений по классификации TIMI, а также комбинированный показатель больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда).

Медианный срок пребывания пациентов в ОЦ был сопоставим во всех четырех группах и составил 11 дней.

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST после тромболитической терапии по результатам коронарографии

Показатель	Группа 1 ($n = 73$)	Группа 2 ($n = 40$)	Группа 3 ($n = 95$)	Группа 4 ($n = 32$)	p
Однососудистое поражение, n (%)	41 (56,2)	14 (35,0)	36 (37,9)	15 (46,9)	$p_{1-2} = 0,005$
Двухсосудистое поражение, n (%)	21 (28,7)	9 (32,5)	30 (31,6)	9 (28,1)	$p_{1-3} = 0,027$ $p_{1-4} = 0,455$
Трехсосудистое поражение, n (%)	11 (15,1)	17 (42,5)	29 (30,5)	8 (25,0)	$p_{2-3} = 0,359$ $p_{2-4} = 0,299$ $p_{3-4} = 0,662$
Степень стеноза ИСА, %	$95,5 \pm 5,9$	$96,7 \pm 4,1$	$95,5 \pm 6,5$	$95,5 \pm 7,1$	0,745
ИСА					
Передняя межжелудочковая, n (%)	36 (49,3)	25 (62,5)	38 (40,0)	13 (40,6)	0,245
Правая, n (%)	29 (39,7)	14 (35,0)	44 (46,3)	15 (46,9)	
Огибающая, n (%)	8 (11,0)	1 (2,5)	13 (13,7)	4 (12,5)	

ИСА — инфарктсвязанная артерия; p — достоверность различий между четырьмя группами; p_{1-2} — достоверность различий между группами 1 и 2; p_{1-3} — достоверность различий между группами 1 и 3; p_{1-4} — достоверность различий между группами 1 и 4; p_{2-3} — достоверность различий между группами 2 и 3; p_{2-4} — достоверность различий между группами 2 и 4; p_{3-4} — достоверность различий между группами 3 и 4.

Использованы стандартные методы описательной статистики. Сравнительный анализ между группами для качественных признаков выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона, для количественных данных с нормальным распределением — с помощью однофакторного дисперсионного анализа, для количественных данных с асимметричным распределением — с помощью Н-теста Краскела—Уоллиса. Для расчета отношения шансов применялся логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости « p » при сравнении всех четырех групп был определен как 0,05; достоверными считали различия при $p < 0,05$. В ситуации множественных попарных сравнений использовали меньший критический уровень значимости « p », рассчитываемый по формуле: $p = 1 - 0,951/n$, где n — количество производимых сравнений. Таким образом, при попарном сравнении четырех групп критический уровень значимости « p » был определен как равный 0,0085.

Статистический анализ материала проведен с помощью программного пакета SPSS (версия 21.0).

Результаты

Анализ частоты снижения подъема сегмента ST на 50% и более от исходного уровня в отведении, где подъем сегмента ST был максимален через 90 минут от начала введения тромболитического препарата, не выявил значимой разницы между группами ($p = 0,290$). Однако была выявлена отчетливая тенденция к более выраженной частоте снижения подъема сегмента ST при терапии фибринспецифичными препаратами по сравнению с терапией стрептокиназой (ОШ = 1,91; 95% ДИ 0,887—4,102; $p = 0,095$) (рис. 1).

Чтобы оценить размер зоны инфаркта миокарда после ТЛТ до стентирования, был проведен анализ концентрации тропонина Т в крови, выявивший достоверно меньший уровень тропонина Т в группе фортеплазе по сравнению с группой алтеплазы ($p_{1-3} = 0,003$), а также отчетливую тенденцию к меньшим значениям данного показателя в группе фортеплазе по сравнению с группой стрептокиназы ($p_{3-4} = 0,036$); между другими парами групп различия были незначимыми. Важно отметить, что применение фибринспецифичных препаратов характеризовалось тенденцией к более низким значениям тропонина Т после ТЛТ по сравнению с нефибринспецифичной стрептокиназой (1410 [815,5; 2000] нг/мл по сравнению с 1733,5 [1147,25; 2000] нг/мл, $p = 0,186$) (рис. 2).

Уровень NT-proBNP в крови определялся у 15 случайным образом отобранных пациентов каждой группы в день поступления в ОЦП после проведенной ТЛТ, но до выполнения ЧКВ. Отобранные группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Анализ зависимости уровня NT-proBNP в крови после ТЛТ до проведения ЧКВ от тромболитического препарата выявил достоверно более высокие значения данного показателя в группе стрептокиназы по сравнению с группой тенектеплазы ($p_{2-4} = 0,003$), а также отчетливую тенденцию к более высоким значениям NT-proBNP в группе стрептокиназы по сравнению с группами алтеплазы и фортеплазе ($p_{1-4} = 0,046$; $p_{3-4} = 0,011$), что указывает на наличие у больных, которым ТЛТ проводили стрептокиназой, более выраженной сердечной недостаточности. Значимых различий между группами 1, 2 и 3 по уровню NT-proBNP выявлено не было ($p_{1-2} = 0,11$; $p_{1-3} = 0,361$; $p_{2-3} = 0,53$). Более того, группа фибринспецифичных тромболитических препаратов в целом

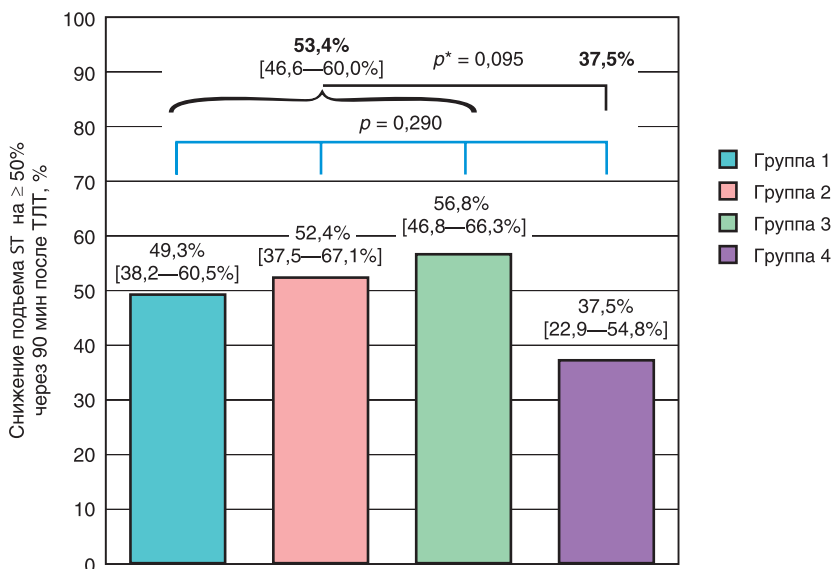


Рисунок 1. Частота снижения подъема сегмента ST на 50% и более от исходного уровня в зависимости от тромболитического препарата (в квадратных скобках приведены значения 95% доверительного интервала). p — достоверность различий между четырьмя группами; p^* — достоверность различий между группами фибринспецифичных и нефибринспецифичных тромболитических препаратов.

Рисунок 2. Уровень тропонина Т в крови у пациентов с ОИМпST после ТЛТ до проведения ЧКВ в зависимости от тромболитического препарата. p_{1-2} — достоверность различий между группами 1 и 2; p_{1-3} — достоверность различий между группами 1 и 3; p_{1-4} — достоверность различий между группами 1 и 4; p_{2-3} — достоверность различий между группами 2 и 3; p_{2-4} — достоверность различий между группами 2 и 4; p_{3-4} — достоверность различий между группами 3 и 4.

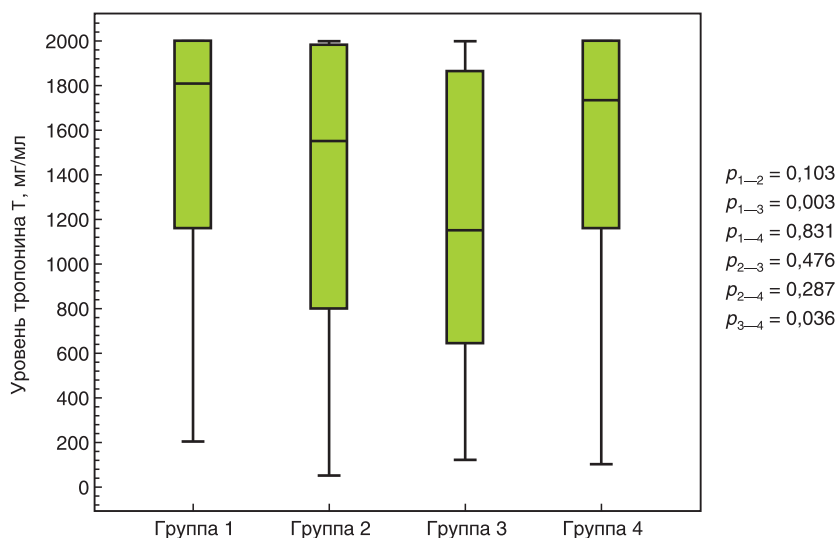
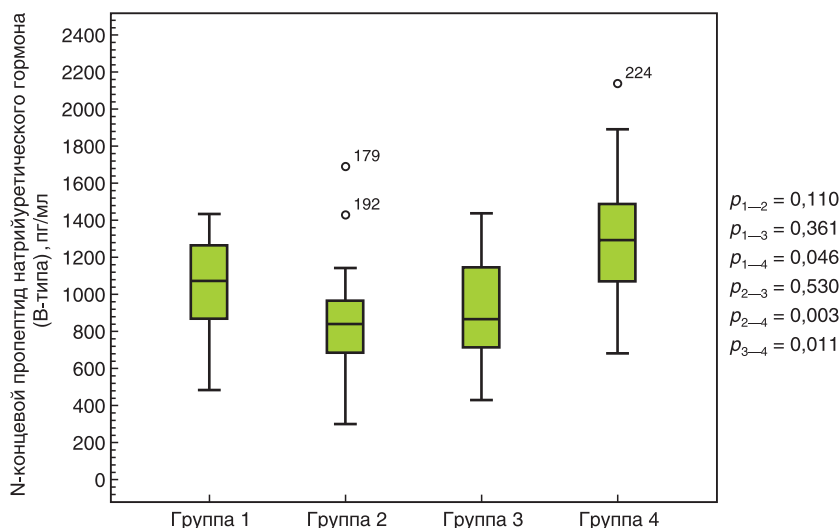


Рисунок 3. Концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) в крови при госпитализации в ОЦ пациентов с ОИМпST после ТЛТ до проведения ЧКВ в зависимости от тромболитического препарата. p_{1-2} — достоверность различий между группами 1 и 2; p_{1-3} — достоверность различий между группами 1 и 3; p_{1-4} — достоверность различий между группами 1 и 4; p_{2-3} — достоверность различий между группами 2 и 3; p_{2-4} — достоверность различий между группами 2 и 4; p_{3-4} — достоверность различий между группами 3 и 4.



характеризовалась достоверно более низкими уровнями NT-proBNP после ТЛТ по сравнению с нефибринолитической стрептокиназой (891 [713; 1162,5] пг/мл в сравнении с 1289 [1033; 1489] пг/мл, $p = 0,002$) (рис. 3).

По результатам коронарографии после ТЛТ кровотоков степени TIMI-2/3 в инфарктсвязанной артерии между группами достоверно не различался, при этом в группе стрептокиназы отмечалась тенденция к меньшей частоте кровотока степени TIMI-2/3 ($p = 0,309$) (рис. 4).

После ТЛТ перфузия миокарда степени TMPG-3 почти в 2 раза чаще наблюдалась у пациентов в группах 1, 2 и 3, чем в группе 4, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,371$). Важно подчеркнуть, что при использовании фи-

бринспецифичных тромболитических препаратов выявлена отчетливая тенденция к большей частоте эффективного восстановления перфузии миокарда TMPG-3 по сравнению с использованием стрептокиназы (ОШ = 2,4; 95% ДИ 0,884—6,515; $p = 0,094$) (рис. 5).

По окончании ЧКВ, проводимого в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии, кровотоков TIMI-2/3 в каждой из четырех групп регистрировался в 100% случаев. При этом кровотоков TIMI-3 отмечался у 90,6—94,7% больных, и этот показатель статистически значимо между группами не различался ($p = 0,829$).

Анализ частоты перфузии миокарда TMPG-3 после фармакоинвазивного вмешательства не выявил достоверных различий между группами. При этом

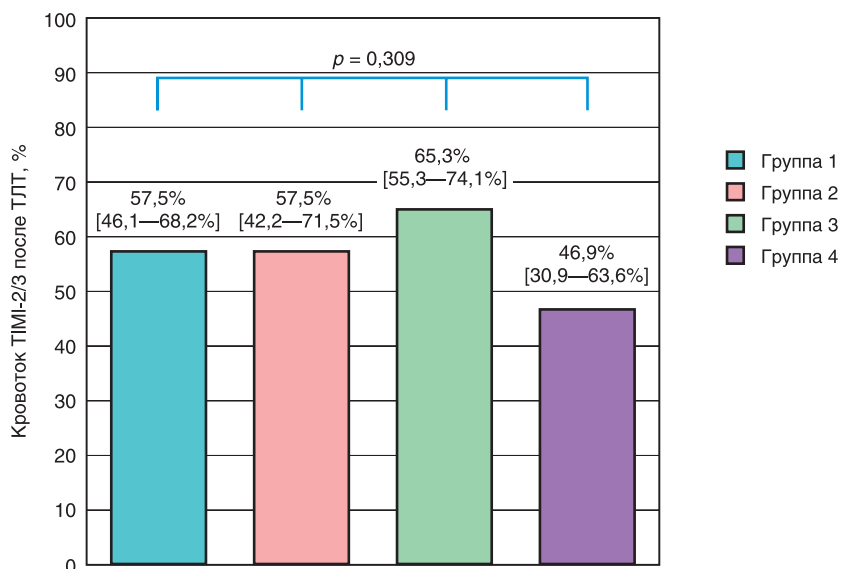


Рисунок 4. Частота восстановления кровотока ТИМІ-2/3 в инфаркт-связанной коронарной артерии при ОИМпST после ТЛТ в зависимости от тромболитического препарата. p — достоверность различий между четырьмя группами; значения в квадратных скобках — 95% доверительный интервал для доли кровотока ТИМІ-2/3 в общей совокупности.

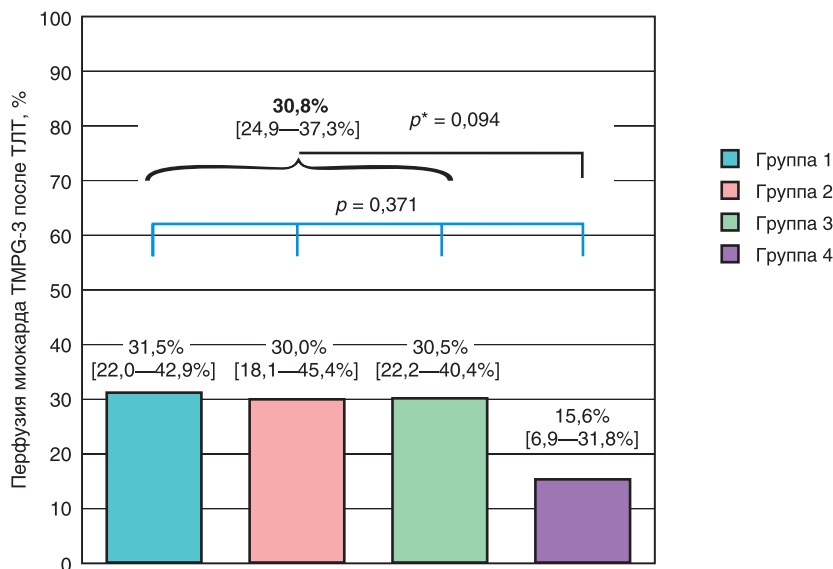


Рисунок 5. Частота восстановления перфузии миокарда степени ТМРG-3 при ОИМпST после тромболитической терапии в зависимости от тромболитического препарата. p — достоверность различий между четырьмя группами; значения в квадратных скобках — 95% доверительный интервал для доли перфузии миокарда степени ТМРG-3 в общей совокупности.

в группах фибринспецифичных препаратов частота эффективного восстановления перфузии миокарда ТМРG-3 была достоверно выше, чем в группе стрептокиназы (ОШ = 2,34; 95% ДИ 1,095—4,994; $p = 0,025$) (рис. 6).

По данным ЭхоКГ перед выпиской из стационара, во всех четырех группах сохранялось незначительное нарушение общей систолической функции левого желудочка. Так, фракция выброса левого желудочка в среднем составляла $47,8 \pm 5,6\%$ в группе 1, $48,4 \pm 6,6\%$ в группе 2, $48,6 \pm 5,7\%$ в группе 3 и $47,6 \pm 5,7\%$ в группе 4 ($p = 0,831$). При оценке локальной сократимости левого желудочка после фармакоинвазивной реперфузии ИНЛС ЛЖ был со-

ставим у пациентов во всех четырех группах ($p = 0,619$), при этом наблюдалась тенденция к более высоким значениям данного показателя в группе стрептокиназы (медиана ИНЛС ЛЖ у пациентов в группах 1, 2 и 3 равнялась 1,25, в группе 4 составляла 1,28).

Госпитальные результаты фармакоинвазивной реперфузии при ОИМпST в зависимости от тромболитического препарата представлены в табл. 3. За период госпитализации в группах алтеплазы и стрептокиназы случаев смерти не было, в то время как в группах тенектеплазы и фортеплазы отмечены случаи смерти (5,0 и 2,1% соответственно, $p = 0,203$). Важно подчеркнуть, что во всех четырех группах у

Рисунок 6. Частота восстановления перфузии миокарда степени TMPG-3 после фармакоинвазивной реперфузии в зависимости от тромболитического препарата. p_{1-2} — достоверность различий между группами 1 и 2; p_{1-3} — достоверность различий между группами 1 и 3; p_{1-4} — достоверность различий между группами 1 и 4; p_{2-3} — достоверность различий между группами 2 и 3; p_{2-4} — достоверность различий между группами 2 и 4; p_{3-4} — достоверность различий между группами 3 и 4; p^* — достоверность различий между группой фибринспецифических тромболитических препаратов и группой стрептокиназы; значения в квадратных скобках — 95% доверительный интервал для доли перфузии миокарда степени TMPG-3 в общей совокупности.

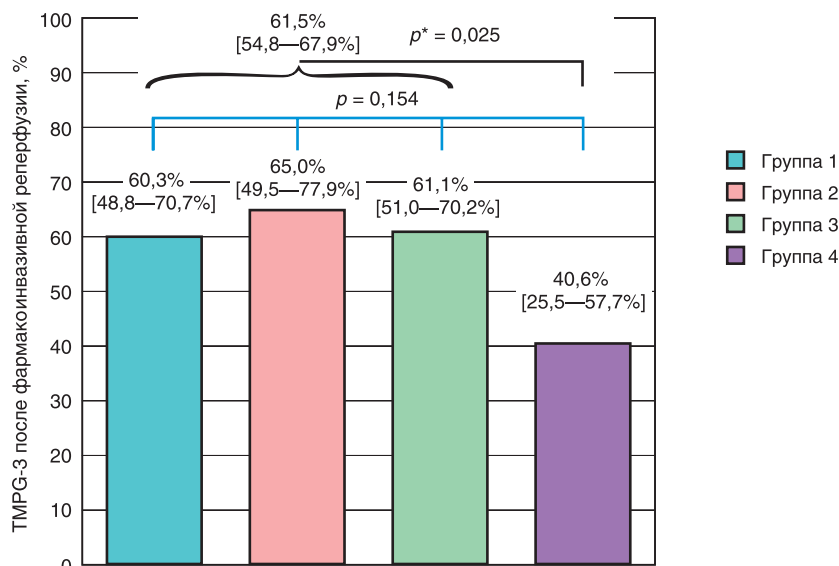


Таблица 3. Госпитальные результаты фармакоинвазивной реперфузии у пациентов с ОИМпST в зависимости от тромболитического препарата

Показатель	Группа 1 (n = 73)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 95)	Группа 4 (n = 32)	p
Смерть, n (%)	0	2 (5,0)	2 (2,1)	0	0,203
Рецидив инфаркта миокарда, n	0	0	0	0	—
Инсульт, n	0	0	0	0	—
Повторная реваскуляризация инфаркт-связанной артерии, n	0	0	0	0	—
Аневризма ЛЖ, n (%)	1 (1,4)	2 (5,0)	1 (1,1)	0	0,319
Тромбоз ЛЖ, n (%)	3 (4,1)	2 (5,0)	0	1 (3,1)	0,232
Имплантация ЭКС, n (%)	0	0	1 (1,1)	0	0,675
Гидроторакс, n (%)	2 (2,7)	3 (7,5)	0	1 (3,1)	0,086
Тромбоз стента, n	0	0	0	0	—
Механические осложнения, n	0	0	0	0	—

ЛЖ — левый желудочек; ЭКС — электрокардиостимулятор; p — достоверность различий между четырьмя группами.

пациентов не было отмечено рецидивов инфаркта миокарда, случаев острого нарушения мозгового кровообращения и повторной реваскуляризации инфарктсвязанной артерии. По частоте формирования аневризмы и/или тромбоза ЛЖ, гидроторакса, необходимости в электрокардиостимуляторе все группы были сопоставимы. На госпитальном этапе не было

отмечено случаев тромбоза стентов, течение острого инфаркта миокарда не сопровождалось механическими осложнениями.

Анализ геморрагических осложнений у пациентов с ОИМпST после фармакоинвазивной реперфузии за время госпитализации в зависимости от тромболитического препарата показал, что кро-

Таблица 4. Тяжесть и локализация кровотечений у пациентов с ОИМпST после фармакоинвазивной реперфузии в зависимости от тромболитической терапии во время пребывания в ОСЦ

Показатель	Группа 1 (n = 73)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 95)	Группа 4 (n = 32)	p
Любое кровотечение, n (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	1 (3,1)	0,943
Кровотечение по классификации TIMI					
Большое, n (%)	1 (1,4)	0	0	0	0,337
Малое, n (%)	0	0	0	1 (3,1)	
Минимальное, n (%)	0	1 (2,5)	2 (2,1)	0	
Локализация кровотечения					
Внутричерепное, n	0	0	0	0	0,495
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	1 (1,4)	0	0	0	
Место сосудистого доступа, n (%)	0	1 (2,5)	0	0	
Носовое, n (%)	0	0	1 (1,1)	0	
Мочеполовая система, n (%)	0	0	1 (1,1)	1 (3,1)	
Переливание компонентов крови, n (%)	1 (1,4)	0	0	0	0,513

p – достоверность различий между четырьмя группами.

вотечения отмечались во всех группах, однако их частота была низкой и составила 1,4% в группе 1, 2,5% в группе 2, 2,1% в группе 3 и 3,1% в группе 4 (p = 0,943) (табл. 4).

Только у одного пациента из группы алтеплазы было зафиксировано большое кровотечение по классификации TIMI, что потребовало переливания компонентов крови. Остальные случаи кровотечений относились к категориям малых и минимальных по критериям шкалы TIMI. Достоверных различий между четырьмя группами по тяжести кровотечений (p = 0,337), а также по необходимости в переливании крови (p = 0,513) выявлено не было.

Обсуждение

В нашем исследовании было продемонстрировано, что применение фибринселективных тромболитических препаратов связано с достоверно более низким уровнем NT-proBNP после ТЛТ (p = 0,002) по сравнению с применением нефибринспецифичной стрептокиназы, а также достоверно более высокой частотой перфузии миокарда степени TMPG-3 после фармакоинвазивного вмешательства (p = 0,025). По всем остальным лабораторно-инструментальным показателям различия между группами фибринспецифичных препаратов и группой нефибринспецифичной стрептокиназы имели характер тенденций. Так, при применении алтеплазы, те-

нектеплазы и фортеплазе наблюдалась тенденция к более частому снижению сегмента ST, кровотока TIMI-2/3 после ТЛТ и кровотока TIMI-3 после стентирования, перфузии миокарда степени TMPG-3 после фибринолиза, а также к более низкому уровню тропонина Т по сравнению с применением стрептокиназы. Значимых различий по основным показателям ЭхоКГ не было, с тенденцией к более выраженным нарушениям локальной сократимости миокарда ЛЖ при использовании стрептокиназы. Данные результаты согласуются с положением последних рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов о предпочтении фибринспецифичных препаратов при проведении тромболитической терапии после ОИМпST [9].

При сравнительной оценке фибринселективных тромболитических препаратов достоверных различий по лабораторно-инструментальным показателям между группами алтеплазы, тенектеплазы и фортеплазы выявлено не было. Исключение составляет уровень тропонина Т в крови после ТЛТ, который был статистически значимо ниже в группе фортеплазы по сравнению с группой алтеплазы (p₁₋₃ = 0,003).

Важно отметить, что несмотря на полученные в ходе исследования достоверные различия, а также тенденции между препаратами и группами препаратов по ряду суррогатных конечных точек, по жестким клиническим конечным точкам, таким

как смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевой артерии, все четыре группы были сопоставимы. Отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий можно объяснить малыми сроками наблюдения, охватывающими госпитальный период, которые, например, не позволяют завершиться процессам постинфарктного ремоделирования ЛЖ и оказать значимое клиническое влияние, что определяет важность оценки отдаленных результатов нашего исследования.

Особое место занимает проблема геморрагических осложнений у пациентов, которым проводится тромболитическая терапия. В нашем исследовании частота кровотечений в госпитальном периоде составляла 1,4—3,1%. Статистически значимой зависимости частоты кровотечений от применяемого тромболитического препарата в исследовании выявлено не было ($p = 0,943$). Только у 1 пациента из группы алтеплазы развилось большое (по классификации TIMI) кровотечение из желудочно-кишечного тракта, потребовавшее переливания компонентов крови. Все остальные случаи кровотечения в группах относились к категории малых/минимальных. Данный факт можно отчасти объяснить использованием в более чем 90% случаев лучевого доступа при проведении интервенционного вмешательства. По данным исследований, применение радиального доступа позволяет снизить частоту больших кровотечений на 33%, а смертность на 28% по сравнению с бедренным доступом [10].

Заключение

Применение фибринселективных тромболитических препаратов по сравнению с нефибринспецифичной стрептокиназой характеризуется достоверно более слабыми проявлениями миокардиального стресса (оценка по уровню NT-proBNP), а также достоверно большей частотой перфузии миокарда TMPG-3 после фармакоинвазивного вмешательства. Различия между фибринспецифичными и нефибринспецифичными препаратами по остальным лабораторно-инструментальным показателям на госпитальном этапе не достигали статистической значимости. Фибринселективные тромболитические препараты алтеплаза, тенектеплаза и фортеплаза характеризуются сопоставимыми лабораторно-инструментальными показателями; при этом уровень тропонина Т после тромболитизиса в группе фортеплазы статистически значимо ниже по сравнению с группой алтеплазы.

За период госпитализации между всеми четырьмя группами отсутствовали достоверные различия по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также по частоте, тяжести и локализации кровотечений. Безусловно, дальнейшее

изучение проблемы позволит оценить отдаленные исходы и расширить представления о влиянии тромболитического препарата у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST на результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии.

Сведения об авторах

Хрипун Алексей Валерьевич — к. м. н., директор областного сосудистого центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»

Кастаная Александр Алексаносович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Малеванный Михаил Владимирович — к. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 областного сосудистого центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»

Куликовских Ярослав Владимирович — рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 областного сосудистого центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»
Электронная почта: rosweb@mail.ru

Литература

1. Boersma E, Mercado N, Poldermans D et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361:847–858.
2. Ribichini F, Ferrero V, Wijns W. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47:131–157.
3. Kleinschmidt K, Brady WJ. Acute coronary syndromes: an evidence based review and outcome-optimizing guidelines for patients with and without procedural coronary intervention (PCI). Part III. Fibrinolytic therapy, procedural coronary intervention, multimodal approaches, and medical prophylaxis with low molecular weight heparins. *Hospital Medicine Consensus Reports*. — Atlanta, GA: American Health Consultants, 2001.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13–20.
5. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:45–51.
6. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of

Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis. Circulation 2005; 111:761–767.

7. Явелов И. С. Реперфузионное лечение острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: что изменилось после исследования STREAM. Трудный пациент 2013; № 7:40–44.

8. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Роль фармако-инвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. Кардиология 2014; 54: 79–85.

9. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119–177.

10. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385:2465–2476.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Первый опыт применения нового блокатора рецепторов P2Y₁₂ — прасугрела (клинический случай)

Е. В. Тавлуева, В. А. Коник, Ю. В. Наумова, А. Г. Ишевский, Д. Г. Громов

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

Резюме. Важность реперфузии миокарда в кратчайшие сроки при развитии острого коронарного синдрома теперь ни у кого уже не вызывает сомнений. Это привело к включению в современные клинические рекомендации по лечению инфаркта миокарда таких методик, как тромболитическая терапия, ангиопластика, стентирование. Однако помимо высоких технологий в настоящее время современными клиническими рекомендациями признано обязательным назначением больным с острым коронарным синдромом двойной антитромбоцитарной терапии. Антитромбоцитарные препараты различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию тромбоцитов, биологическим, клиническим и побочным эффектам. В основе действия всех

применяемых сейчас в мировой лечебной практике антитромбоцитарных препаратов лежит воздействие на рецепторы тромбоцитов. Недавно в Российской Федерации был зарегистрирован новый блокатор рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂. В настоящей статье представлен первый опыт применения прасугрела.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, прасугрел, тромбоциты, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Тавлуева Е. В., Коник В. А., Наумова Ю. В., Ишевский А. Г., Громов Д. Г. *Первый опыт применения нового блокатора рецепторов P2Y₁₂ — прасугрела (клинический случай)*. Неотложная кардиология 2018; № 3:23—28.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.68..3..003

First experience of application of new P2Y₁₂ receptor blocker — prasugrel (clinical case)

E. V. Tavluyeva, V. A. Konik, Yu. V. Naumova, A. G. Ishevsky, D. G. Gromov

State Budgetary Health Institution “City Clinical Hospital named after F. I. Inozemtsev of Moscow Healthcare Department”, Moscow, Russia

Abstract. The magnitude of immediate myocardial reperfusion in the acute coronary syndrome is no longer in doubt. This has led to the inclusion of thrombolysis, angioplasty and stenting techniques into modern clinical guidelines related to myocardial infarction treatment. However, apart from such high techniques, the dual antiplatelet therapy in patients suffering from the acute coronary syndrome has been recognized as an essential part of prescription by modern clinical guidelines. The antiplatelet drugs vary in their mechanisms of action, peculiarities of the effect on the platelet function as well as biological, clinical and side effects. The impact on the platelet receptors underlies the efficacy of all antiplatelet

drugs currently applied in the world medical practice. Recently, a new platelet receptor blocker P2Y₁₂ has been registered in the Russian Federation. This article represents the first experience of the clinical use of prasugrel.

Keywords: acute coronary syndrome, prasugrel, platelets, myocardial infarction.

For citation: Tavluyeva E. V., Konik V. A., Naumova Yu. V., Ishevsky A. G., Gromov D. G. *First experience of application of new P2Y₁₂ receptor blocker — prasugrel (clinical case)*. *Emergency Cardiology* 2018; № 3:23—28. doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.68..3..003

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Их активация и последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А₂ и аденозиндифосфат (АДФ). Ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана А₂. Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂-рецепторы, которые играют важную роль в активации тромбоцитов, включая агрегацию, секрецию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, конформационные изменения мембраны тромбоцитов с преобразованием их формы из дисковидной в отростчатую, взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и др. Ингибирование P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов обеспечивает подавление перечисленных эффектов, уменьшает прокоагулянтный и провоспалительный потенциал тромбоцитов. Именно эти свойства препаратов, блокирующих P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, и лежат в основе их благоприятного влияния на прогноз у больных с атеротромботическими сосудистыми поражениями [1].

Антитромбоцитарные препараты представляют собой один из основополагающих классов в лечении ОКС. Класс антитромбоцитарных препаратов гетерогенен. Его представители различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию тромбоцитов, биологическим, клиническим и побочным эффектам [2, 3]. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, признано обязательным у больных с ОКС, а также после реваскуляризации миокарда. В клинических рекомендациях по лечению ОКС и реваскуляризации миокарда утверждён ряд препаратов для приема внутрь (клопидогрел, прасугрел и тикагрелор) [4].

Тикагрелору отдается предпочтение перед клопидогрелом у больных ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Для тикагрелора характерно более быстрое начало действия и более стабильный эффект по сравнению с клопидогрелом. Тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска суммарной частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, риска тромбоза стента, сердечно-сосудистой и общей смертности [5]. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у

больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) сохраняются вне зависимости от выполнения реваскуляризации в первые 10 дней от развития ОКС [6].

Недавно на рынке в России появился и прасугрел. Клиническая эффективность прасугрела оценивалась в сравнении с клопидогрелом у 13 608 пациентов в исследовании TRITON. Значительная часть участников исследования (10 074 человека) относились к группам среднего и высокого риска ОКС без подъема сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Было доказано, что добавление прасугрела к АСК достоверно уменьшает частоту развития ИМ без смертельного исхода по сравнению с комбинацией АСК и клопидогрела. При этом результаты были сопоставимы при всех видах ОКС: неустойчивая стенокардия, ИМбпST, ИМпST [7].

Представленный в настоящей публикации клинический случай иллюстрирует первый опыт использования прасугрела у больного с ОКС.

Пациентка М., женщина 60 лет, самостоятельно обратилась в Городскую клиническую больницу имени Ф. И. Иноземцева 30 мая 2018 г. с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, иногда в покое, одышку смешанного характера. Ухудшение состояния развилось за две недели до обращения. Боли купировались в состоянии покоя, сопровождалась одышкой. Последние два дня до госпитализации боли за грудиной стали возникать в покое, купировались самостоятельно через 10—15 минут или после приема нитроглицерина.

Пациентка в течение 15 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. В 2016 г. без предшествующей стенокардии перенесла ИМ нижней локализации. В экстренном порядке была выполнена коронароангиография (КАГ), по результатам которой было проведено ЧКВ со стентированием острой окклюзии правой коронарной артерии (ПКА) в одной из клиник г. Москвы.

В качестве двойной дезагрегантной терапии назначались аспирин + тикагрелор. Однако в период госпитализации у больной развилась выраженная одышка, которая заставила заменить тикагрелор на клопидогрел. Через шесть месяцев после ИМ у пациентки вновь появились давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке. При проведении КАГ был выявлен мышечный мостик передней нисходящей артерии (ПНА), установленный ранее стент в ПКА был проходим, других изменений выявлено не было.

В дальнейшем пациентка регулярно принимала клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 12 месяцев. Была подобрана терапия, на фоне которой приступы стенокардии оставались в пределах I функционального класса. Пациентка регулярно принимала: метопролола сукцинат, 50 мг/сут, розувастатин, 10 мг/

сут, аспирин, 75 мг/сут, эналаприл, 10 мг/сут, гипотиазид, 12,5 мг/сут, лерканидипин, 5 мг/сут.

Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена, не курит, менопауза с 52 лет, аллергия на новокаин в виде некроза кожных покровов. Среди сопутствующих заболеваний — хронический аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз. Медикаментозная компенсация достигается приемом L-тироксина в дозе 75 мг/сут.

При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Нормостеническое телосложение (рост 167 см, масса тела 80 кг, индекс массы тела 28,7 кг/м²). Акроцианоз, отеков нет. Грудная клетка визуально не изменена, равномерно участвует в акте дыхания, при аускультации хрипов не выявлено. Частота дыхания — 16 мин⁻¹. АД — 110/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 75 мин⁻¹, ритм правильный. Уровень тропонина Т — 0,003 нг/мл (нормативные значения для местной лаборатории 0,000—0,003 нг/мл). Показатели липидограммы представлены в табл. 1.

Остальные показатели общего и биохимического анализов крови без отклонений. Результаты коагулограммы: международное нормализованное отношение (МНО) — 1,0; активированное частичное тромбoplastиновое время — 30,9 с; протромбиновое время — 11,0 с. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по шкале GRACE — 100 баллов.

На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 53 мин⁻¹, рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), см. рис. 1.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса ЛЖ составляет 64%, нарушений локальной сократимости не выявлено (табл. 2).

Пациентка госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации для лечения больных с острым ИМ. Учитывая отсутствие изменений на ЭКГ на момент госпитализации, отрицательный результат теста на тропонин Т, низкий показатель по шкале GRACE, было принято решение о проведении тредмил-теста. Выявлена горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,0 мм в отведениях V2—V6 на 2-й минуте III ступени нагрузки.

Таблица 1. Показатели липидограммы пациентки М. на момент госпитализации

Показатель	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	3,79
Триглицериды, ммоль/л	1,47
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,2
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,92
Индекс атерогенности	3,1

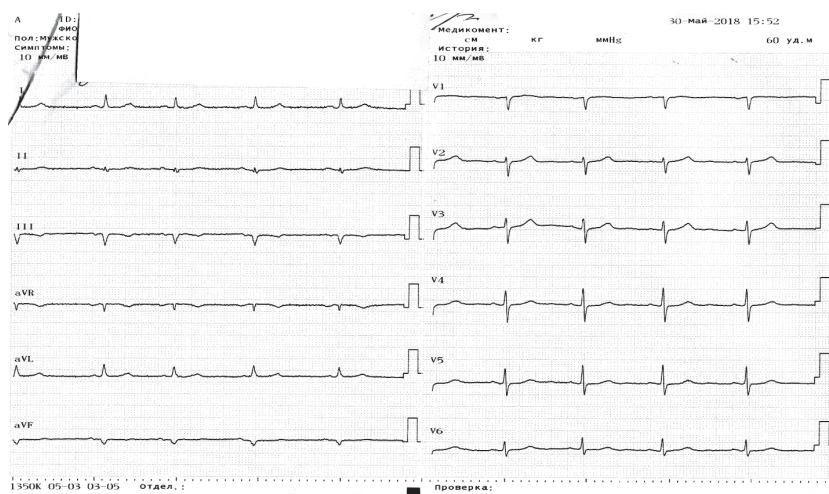


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки на момент поступления в клинику.

Больная направлена в рентгенэндоваскулярную операционную со следующим диагнозом: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз (2016 г.); стентирование правой коронарной артерии (2016 г.); стентирование передней нисходящей артерии; гипертоническая болезнь III стадии, риск 4; хронический аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз.

По результатам проведенной КАГ на границе среднего и дистального сегмента ПКА выявлен субтотальный стеноз, в дистальном сегменте стент проходим, без гемодинамически значимого рестеноза. Мультидисциплинарной бригадой в составе кардиолога, реаниматолога и рентгенэндоваскулярного хирурга было принято решение о проведении ЧКВ выявленного стеноза. Пациентке дана нагрузочная доза прасугрела 60 мг (ранее она получила только нагрузочную дозу аспирина 250 мг). Выполнена балонная вазодилатация ПКА с последующей

имплантацией стента Xience Xpedition 3,5 × 28 мм (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Через сутки после операции на фоне проводимой терапии гемодинамика стабильна, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал. АД на уровне 120/80 мм рт. ст, ритм сердца правильный с ЧСС 65—60 мин⁻¹, частота дыхания — 18 мин⁻¹, SpO₂ — 98%. ЭКГ без отрицательной динамики. Пациентка выписана на 4-е сутки с рекомендациями продолжить терапию: аспирин, 75—100 мг/сут, прасугрел, 10 мг/сут (в течение 12 месяцев), розувастатин, 40 мг/сут, метопролола сукцинат, 50 мг/сут, амлодипин, 5 мг/сут, эналаприл, 40 мг/сут.

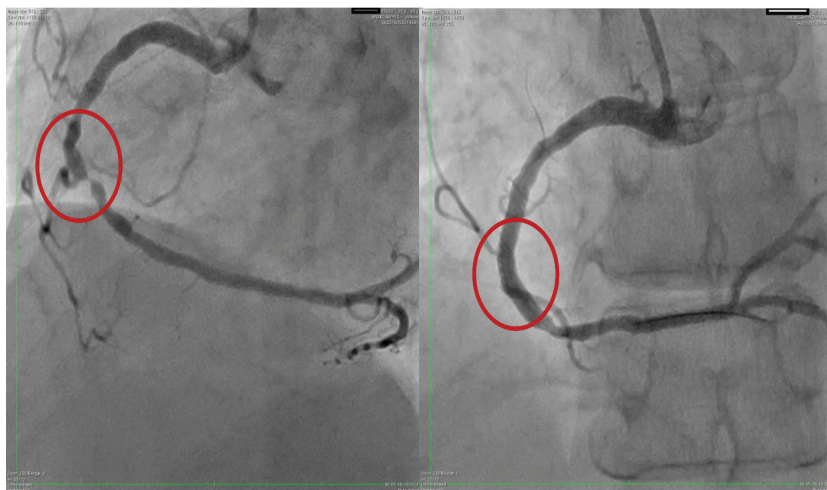
Динамическое наблюдение проведено через 1 месяц методом телефонного контакта. Пациентка сообщила о стабильном состоянии. Боли в грудной клетке не рецидивировали. Рекомендованную медикаментозную терапию продолжает в полном объеме, включая прасугрел в дозе 10 мг/сут, переносит хорошо, кровотечений не было.

Обсуждая представленный клинический случай, следует иметь в виду, что на выбор ингибитора P2Y₁₂-рецепторов повлиял ряд факторов. Низкий риск по шкале GRACE, наличие мышечного мостика по данным КАГ (2016 г.) означали вероятность рецидива болевого синдрома без прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Чтобы не подвергать пациентку риску кровотечений, который всегда присутствует на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), до проведения КАГ больная получила только аспирин в нагрузочной дозе 250 мг. После того, как наличие значимого поражения ПКА и необходимость выполнения ЧКВ были подтверждены, встал вопрос о назначении ингибитора P2Y₁₂-рецепторов в нагрузочной дозе. Учитывая, что больная находилась уже в операционной, неизменным условием для выбора

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ

Показатель	Значение
Фракция выброса левого желудочка, %	64
Левое предсердие (апикальная позиция), мм	36 × 48
Конечный систолический размер, мм	42
Конечный диастолический размер, мм	28
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	11
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	10
Правое предсердие (в диастолу), мм	33 × 44
Правый желудочек (в диастолу), мм	27

Рисунок 2. Правая коронарная артерия до и после ангиопластики со стентированием.



ингибитора P2Y₁₂-рецепторов являлось его быстрое начало действия.

Среди имеющихся дезагрегантов для приема внутрь данным свойством обладают два препарата — тикагрелор и прасугрел. Тикагрелор метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Поскольку тикагрелор является препаратом прямого действия и его эффекты не зависят от метаболической активации *in vivo*, то для него характерны более стабильный эффект и более быстрое начало действия по сравнению с клопидогрелом [8]. Прасугрел *in vivo* быстро превращается в промежуточный метаболит тиолактон и в дальнейшем окисляется в активный метаболит R-138727 в процессе одноступенчатой реакции, которая контролируется изоферментами цитохрома P450. При этом определенный вклад вносят достаточно много изоферментов (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19). Таким образом, метаболизм прасугрела не зависит от какого-либо одного специфического изофермента, в то время как активация клопидогрела в значительной степени зависит от специфических изоферментов цитохрома P450 [9, 10].

Вторым условием при выборе препарата в качестве ДДАТ являлась его хорошая переносимость. Во время первой госпитализации врачи были вынуждены заменить пациентке тикагрелор клопидогрелом из-за возникшей выраженной одышки.

Появление одышки является причиной прекращения приема тикагрелора примерно у одного из 20 пациентов [11]. Уровень аденозина в плазме крови повышается после повреждения клеток на фоне ишемии/реперфузии и воспаления. Из-за быстрого захвата клетками и метаболизма внеклеточный аденозин имеет период полужизни всего несколько секунд. Одним из путей накопления аденозина во внеклеточном пространстве является подавление его транспорта внутрь клетки. Исследования показали,

что тикагрелор ингибирует нуклеозидный транспортер-1, что может повысить уровень аденозина в плазме и объясняет появление одышки при приеме тикагрелора [12]. Однако существует гипотеза о том, что этот побочный эффект может быть результатом прямого ингибирования P2Y₁₂-рецепторов на нейронах, что приводит к пуринергической стимуляции системы хеморефлекса [13].

На фоне поддерживающей дозы прасугрела 10 мг/сут за 30 дней наблюдения у пациентки не было повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также кровотечений. Хороший профиль безопасности прасугрела был подтвержден в ряде исследований. Dasbiswas et al. при сравнении прасугрела и клопидогрела показали, что пациенты в группе прасугрела демонстрировали значительно более высокое ингибирование тромбоцитов через 30 дней по сравнению с группой клопидогрела (84,1 и 67,4% соответственно, $p < 0,01$). В то же время между группами не было достоверных различий по частоте ИМ без смертельного исхода, инсульта без смертельного исхода, смерти, повторной госпитализации. Было установлено, что оба препарата хорошо переносятся и имеют сопоставимый профиль безопасности [14].

В исследовании TRITON-TIMI 38 участвовали 12 844 пациента с ОКС, перенесших ЧКВ. Участники были рандомизированы в группы прасугрела или клопидогрела и принимали препараты в течение 15 месяцев. В группе прасугрела по сравнению с группой клопидогрела достоверно реже регистрировались ИМ без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода, смерть от сердечно-сосудистых причин. Частота развития первичной комбинированной конечной точки в группе прасугрела составила 9,7% по сравнению с 11,9% в группе клопидогрела (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72—0,9, $p = 0,0001$). При этом как у пациентов с ИМпST, так и у пациентов с ИМбпST результаты были однородными. Преи-

мущество прасугрела проявлялось уже через три дня после рандомизации и сохранялось на всем этапе исследования [15].

Сведения об авторах

Тавлеува Евгения Валерьевна — д. м. н., руководитель регионального сосудистого центра
Электронная почта: tavlev1@mail.ru

Коники Валерий Анатольевич — заведующий отделением анестезиологии и реанимации для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева»

Наумова Юлия Владимировна — заведующая отделением кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева»

Ишевский Александр Геннадьевич — врач эндоваскулярный хирург отделения рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева»

Громов Дмитрий Геннадьевич — д. м. н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева»

Литература

1. Hermanides RS, Kilic S, van 't Hof AWJ. Optimal pharmacological therapy in ST-elevation myocardial infarction — a review: A review of antithrombotic therapies in STEMI. *Neth Heart J* 2018; 26:296–310. doi: 10.1007/s12471-018-1112-6.

2. Onwordi ENC, Parker WA, Storey RF. Dual antiplatelet therapy in the 'real world'. *Heart* 2018; 104:1555–1556. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312927.

3. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66:75–81.

4. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017; 39:119–177.

5. Абугов С. А., Аверков О. В., Комаров А. Л. и др. Выбор перорального антиагреганта для лечения острого коронарного синдрома. *Неотложная кардиология* 2014; 4:11–15.

6. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) PLATELET Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1456–1462.

7. Pride YB, Wiwiot SD, Buros JL et al. TIMI study group. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON) — thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009; 158:21–26.

8. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2083–2093.

9. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H et al. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25:357–374.

10. Wallentin L, Varenhorst C, James S et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29:21–30.

11. Lombardi N, Lucenteforte E, Torini M et al. Ticagrelor-related late-onset dyspnea as cause of emergency department visit: a 3-year outpatient study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19:284–289.

12. Minner SA, Simone P, Chung BB et al. Successful reversal of bradycardia and dyspnea with aminophylline after ticagrelor load. *J Pharm Pract* 2018; 31:112–114.

13. Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med* 2016; 375:1004–1006.

14. Dasbiswas A, Rao MS, Babu PR et al. A comparative evaluation of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *J Assoc Physicians India* 2013; 61:114–116, 126.

15. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353–1363.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Благоприятное действие левосимендана на динамику N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

М. В. Ледяхова, С. Н. Насонова, И. В. Жиров, Т. М. Ускач, В. П. Масенко, С. Н. Терещенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения России, г. Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Инфузия левосимендана применяется при лечении пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) со сниженным сердечным выбросом и признаками выраженного застоя/отека легких. *Цель исследования:* оценить изменение концентраций N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в сыворотке крови (sNGAL), у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) на фоне инфузии левосимендана. *Материал и методы.* В исследование было включено 30 мужчин, госпитализированных с ОДХСН (возраст 62,5 [55,8; 69,3] года) со сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40%) и систолическим артериальным давлением (САД) > 125 мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе пациентам в дополнение к стандартной терапии проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Вторая группа получала только стандартную терапию.

Результаты. У пациентов с ОДХСН на фоне 24-часовой инфузии левосимендана значительно снизились концентрации NT-proBNP, sNGAL, концентрация креатинина в сыворотке крови (SCr), увеличилась скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Вывод. Левосимендан оказывает положительное действие на концентрации NT-proBNP и sNGAL, функцию почек у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Ключевые слова: левосимендан, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, NT-proBNP, sNGAL, креатинин, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Ледяхова М. В., Насонова С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М., Масенко В. П., Терещенко С. Н. *Благоприятное действие левосимендана на динамику N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.* Неотложная кардиология 2018; № 3:29—37.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.86..3..004

Beneficial effect of levosimendan on the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations in patients with acute decompensated heart failure

M. V. Lediakhova, S. N. Nasonova, I. V. Zhiron, T. M. Uskach, V. P. Masenko, S. N. Tereshchenko

Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. *Background.* Levosimendan infusion is used in the treatment of patients with acute decompensated heart failure (ADHF) with a reduction in cardiac output and signs of severe congestion/pulmonary edema. *Purpose:* to assess the value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations (sNGAL) in patients with ADHF with reduced left ventricular (LV) systolic function after levosimendan infusion. *Methods.* We enrolled 30 men (age 62.5 (55.8—69.3) years) hospitalized with ADHF with reduced LV systolic function (LV ejection fraction (LVEF) < 40%) and systolic blood pressure (SBP) > 125 mm Hg. The patients were randomized into 2 groups of 15 people each. In the first group, the patients received an intravenous infusion of levosimendan 0.1 µg/kg/min for 24 hour in addition to standard therapy. The second group received standard therapy. *Results.* 24 h levosimendan infusion significantly

decreased concentrations of NT-proBNP, sNGAL, serum creatinine (SCr), greatly increased the glomerular filtration rate (GFR) levels. *Conclusion.* Levosimendan has a positive effect on NT-proBNP levels, sNGAL, renal function in patients with acute decompensated heart failure with reduced LV systolic function.

Key words: levosimendan, acute decompensated heart failure, NT-proBNP, sNGAL, creatinine, glomerular filtration rate.

For citation: Lediakhova M. V., Nasonova S. N., Zhiron I. V., Uskach T. M., Masenko V. P., Tereshchenko S. N. *Beneficial effect of levosimendan on the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations in patients with acute decompensated heart failure.* Emergency Cardiology 2018; № 3:29—37.

doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.86..3..004

Введение

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) является одной из наиболее важных медицинских и социально значимых проблем. Несмотря на достижения в медицине, ОДХСН ассоциируется с неблагоприятными исходами, включая высокую частоту повторных госпитализаций и смертность [1]. Так, по данным регистра ESC-HF-LT, частота повторных госпитализаций у па-

циентов с ОДХСН в течение 1 года составляет 48,1%, частота повторных госпитализаций по поводу СН в течение 1 года — 29,91% [2]. По данным регистров ESC-HF-LT, OFICA, EHFS II, IN-HF outcome, ESC-HF Pilot, смертность пациентов с ОДХСН в стационаре составляет от 3,2 до 7,4%; смертность в течение 3 месяцев — 8,8%; смертность в течение 1 года — от 22,6 до 27,2% [2—6].

Первоначальный подход к лечению пациентов с ОДХСН включает внутривенное введение диуретиков с добавлением вазодилататоров или инотропных средств. Левосимендан по своим основным фармакодинамическим свойствам является положительным инотропным препаратом с вазодилатирующими свойствами (инодилатор) [7]. С одной стороны, он повышает чувствительность тропонина С к кальцию в клетках миокарда [8], не увеличивая содержание последнего внутри клетки, и, следовательно, повышает силу сокращений кардиомиоцитов без влияния на релаксацию. С другой — способствует открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов в саркомере гладкомышечных клеток стенки сосуда. Данные процессы вызывают артериальную и венозную вазодилатацию, а также стимулируют циркуляцию в коронарных артериях. При более высоких дозах препарат действует как ингибитор фосфодиэстеразы III [7]. Кроме того, открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях [9] лежит в основе защитного действия на миокард [10—12] при ишемии/реперфузии [13].

При введении левосимендана образуется активный метаболит OR-1896 с длительным периодом полувыведения (приблизительно 75—80 ч), что позволяет сердечно-сосудистым эффектам сохраняться до 7—9 дней после прекращения инфузии препарата.

Левосимендан применяется для краткосрочного лечения ОДХСН при неэффективности стандартной терапии, а также в случаях, когда необходима инотропная поддержка [14, 15]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано применение левосимендана у пациентов с ОСН с существенным снижением сердечного выброса, нарушающим функцию жизненно важных органов [16].

При использовании левосимендана у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось улучшение гемодинамики без значимого повышения потребления кислорода, уменьшение симптомов ОСН, а также сохранение эффекта на фоне применения β -адреноблокаторов [17—19].

Своевременная, быстрая постановка диагноза имеет жизненно важное значение для стратификации риска больного и обеспечения соответствующего лечения [20]. Для диагностики, эффективности лечения и прогноза у пациентов с ОДХСН используется измерение концентрации N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для выявления острого повреждения почек на ранней стадии используется определение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов в сыворотке крови (sNGAL).

Цель нашего исследования — оценить изменение показателей NT-proBNP и sNGAL у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ на фоне инфузии левосимендана.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) < 40%) и систолическим артериальным давлением (САД) > 125 мм рт. ст.

Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с существующими стандартами, современными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [14—16, 21, 22]. Критериями исключения служили: острый коронарный синдром, механическая обструкция, препятствующая заполнению желудочков или выбросу крови из них, рестриктивная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе, резко сниженная СКФ (< 30 мл/мин/1,73 м² при расчете по формуле СКД-EPI), уровень сывороточного креатинина (SCr) \geq 220 мкмоль/л, тяжелые нарушения функции печени. Протокол исследования рассмотрен и одобрен комитетом по вопросам этики в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Все пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе пациентам в дополнение к стандартной терапии проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин; уменьшение дозы до 0,05 мкг/кг/мин или увеличение до 0,02 мкг/кг/мин производилось исходя из инструкции к препарату. Вторая группа получала только стандартную терапию, указанную в клинических рекомендациях для пациентов данной группы. Во время инфузии левосимендана проводилось мониторингирование ЭКГ, ЧСС, АД, контроль диуреза, тяжести симптомов сердечной недостаточности, а также уровня калия и гемоглобина в крови. Стандартная терапия сердечной недостаточности включала в себя петлевые диуретики, вазодилататоры, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянтную терапию и (при наличии показаний) ивабрадин, сердечные гликозиды.

Оценка САД, ДАД, ЧСС, массы тела и диуреза производилась исходно, после инфузии и на момент выписки в группе левосимендана, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 часов с момента поступления и на момент выписки.

Определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сандвич») на анализаторе Cobas e 411 Roche «Hitachi» (Япония) с помощью наборов proBNP II («Cobas Roche Diagnostics», Германия). Диапазон измерений NT-proBNP: 5—35 000 пг/мл.

Для количественного определения sNGAL применялся тест системы Human Lipocalin-2/NGAL (RD systems, DLCN20, США). Образцы разводили в 20 раз. Чувствительность тест-системы Human Lipocalin-2/NGAL составила 0,003—0,04 нг/мл, в среднем 0,012 нг/мл. Данный тест основан на методе количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич».

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали СКФ по формуле СКД-EPI.

Определение показателей NT-proBNP, sNGAL, SCr, СКФ проводилось в группе левосимендана исходно, после инфузии левосимендана и на момент выписки, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 часов с момента поступления и на момент выписки.

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 и SPSS v. 17.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Сравнение распределений количественных переменных между двумя группами проводили для зависимых выборок при помощи критерия Вилкоксона, для независимых выборок — критерия Манна—Уитни. Значимости различий в зависимой выборке в группе левосимендана оценивалась после инфузии по сравнению с исходным значением (в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления по сравнению с исходным значением), а также при выписке по сравнению с исходным значением. Для анализа таблиц сопряженности применялся критерий χ^2 -Пирсона либо точный двухсторонний критерий Фишера. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 30 мужчин с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВЛЖ = 25,0% [21,5%; 28,5%]). Возраст пациентов составил 62,5 [55,8; 69,3] года. Исходные клинические характеристики были сопоставимы в обеих группах (табл. 1), пациенты были сопоставимы также по медикаментозной терапии, получаемой на амбулаторном этапе.

При поступлении в обеих группах пациентов наиболее распространенным гемодинамическим профилем был профиль «теплый и влажный» (по 73,3%), а остальные пациенты (по 26,7%) относились к профилю «холодный и влажный». В обеих группах основной причиной, приведшей к появлению симптомов ХСН, явились ишемическая болезнь сердца и перенесенный ранее инфаркт миокарда. Из сопутствующей патологии следует отметить наличие хронической болезни почек (в группе левосимендана — 20% случаев, в группе стандартной терапии — 26,7%), анемии (46,7 и 33,3% случаев соответственно), сахарного диабета 2-го типа (все пациенты принимали

внутри гипогликемические препараты; по 26,7% пациентов в каждой группе).

Все пациенты имели ранее поставленный диагноз ХСН. Тяжесть декомпенсации ХСН была подтверждена повышением концентрации NT-proBNP. Медиана частоты госпитализаций за предшествующий год по причине ОДХСН составила 1 госпитализацию в обеих группах. Длительность госпитализации в группе левосимендана составляла 12 [10; 15] дней, в группе стандартной терапии — 14 [12; 16] дней. При сравнении группы стандартной терапии и группы левосимендана выявлены статистически значимые различия ($p = 0,039$).

В обеих группах отмечалось значимое снижение уровней САД и ДАД, однако более выраженное снижение наблюдалось в группе левосимендана после инфузии — с 126,0 [125,0; 134,0] мм рт. ст. до 120,0 [120,0; 130,0] мм рт. ст. ($p = 0,003$) и с 80,0 [70,0; 85,0] мм рт. ст. до 75,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p = 0,007$) соответственно, в то время как в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления — с 130,0 [125,0; 135,0] мм рт. ст. до 128,0 [122,0; 132,0] мм рт. ст. ($p = 0,003$) и с 80,0 [75,0; 80,0] мм рт. ст. до 78,0 [70,0; 78,0] мм рт. ст. ($p = 0,002$) соответственно. На момент выписки в обеих группах уровни САД и ДАД были сопоставимы с исходными уровнями (все $p > 0,05$).

Вместе с тем в группе левосимендана после инфузии отмечалось значительное увеличение ЧСС — с 78,0 [66,0; 90,0] уд/мин до 84,0 [69,0; 102,0] уд/мин ($p = 0,018$), а в группе стандартной терапии наблюдалось статистически значимое снижение ЧСС в течение 48 часов с момента поступления с 84,0 [72,0; 90,0] уд/мин до 75,0 [62,0; 83,0] уд/мин ($p = 0,001$). На момент выписки в обеих группах наблюдалось значимое снижение ЧСС по сравнению с исходными значениями (все $p < 0,05$).

При сравнении обеих групп на момент выписки статистически значимых различий в изменениях уровней САД, ДАД и ЧСС выявлено не было (все $p > 0,05$).

В обеих группах отмечалось увеличение диуреза, однако оно было более выраженным в группе левосимендана после инфузии, что статистически значимо отличало данную группу от группы стандартной терапии ($p = 0,048$). На момент выписки в обеих группах по сравнению с исходными значениями наблюдалось значительное увеличение диуреза (все $p < 0,05$). Одновременно в обеих группах отмечалось снижение массы тела, как после инфузии, так и на момент выписки (все $p < 0,05$).

В группе левосимендана после инфузии отмечалось значительное снижение концентрации NT-proBNP — с 4541,0 [3313,0; 7590,8] пг/мл до 2720,0 [1850,0; 3523,0] пг/мл ($p = 0,001$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,040$). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления также

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Группа левосимендана (n = 15)	Группа стандартной терапии (n = 15)	Значение p
Возраст, лет	59,0 [55,0; 69,0]	65,0 [56,0; 71,0]	0,290
Мужской пол, n (%)	15 (100)	15 (100)	1,00
Причина ХСН			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	10 (66,67)	12 (80)	0,409
Артериальная гипертония, n (%)	1 (6,67)	3 (20)	0,283
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	4 (26,67)	0	0,100
Тяжесть ХСН			
III ФК, n (%)	6 (40)	6 (40)	1,00
IV ФК, n (%)	9 (60)	9 (60)	1,00
Длительность ХСН, лет	3,00 [2,0; 6,0]	3,33 [0,5; 6,0]	0,648
САД, мм рт. ст.	126,0 [125,0; 134,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,561
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [75,0; 80,0]	0,463
ЧСС, уд/мин	78,0 [66,0; 90,0]	84,0 [72,0; 90,0]	0,361
Масса тела, кг	90,3 [79,6; 104,0]	89,6 [81,5; 96,0]	0,330
Диурез, мл	1100,0 [500,0; 1300,0]	1050,0 [750,0; 1200,0]	0,723
Индекс массы тела, кг/м ²	30,06 [25,25; 34,11]	30,10 [24,24; 32,01]	0,534
ФВ ЛЖ (%)	25,0 [23,0; 26,0]	26,0 [20,0; 38,0]	0,234
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (66,67)	12 (80)	0,409
АКШ в анамнезе, n (%)	2 (13,33)	1 (6,67)	0,543
ТБКА со стентированием коронарных артерий в анамнезе, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
Гипертоническая болезнь, n (%)	7 (46,67)	10 (66,67)	0,269
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (60)	8 (53,33)	0,713
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (20)	4 (26,67)	0,667
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (6,67)	3 (20)	0,283
Анемия, n (%)	7 (46,67)	5 (33,33)	0,456
Лабораторные показатели			
Креатинин, мкмоль/л	103,4 [79,7; 137,3]	103,8 [85,2; 146,5]	0,481
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,4 [45,2; 99,2]	64,8 [39,8; 81,6]	0,373
NT-proBNP, пг/мл	4541,0 [3313,0; 7590,0]	4416,0 [2503,0; 9194,0]	0,983
sNGAL, нг/мл	156,2 [126,4; 171,2]	164,4 [136,7; 247,6]	0,093

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс по NYHA; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; sNGAL – концентрация липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов в сыворотке крови.

отмечалась тенденция к снижению концентрации NT-proBNP с 4416,0 [2503,0; 9194,0] пг/мл до 3759,0 [1866,0; 8463,0] пг/мл, $p = 0,191$. На момент выписки статистически значимое снижение концентрации NT-proBNP по сравнению с исходными значениями было выявлено в обеих группах, однако в группе левосимендана оно было значительно больше — до 1898,0 [1385,0; 3774,0] пг/мл, $p = 0,001$, а в группе стандартной терапии — до 2982,0 [1785,0; 3887,0] пг/мл, $p = 0,001$ (рис. 1).

В обеих группах на фоне проводимого лечения удалось достичь клинического улучшения и компенсации явлений ХСН. Однако инфузия левосимендана приводила к более эффективной компенсации сердечной недостаточности по сравнению со стандартной терапией.

Вместе с тем отмечалось различное влияние на функцию почек.

В группе левосимендана после инфузии наблюдалось значимое снижение SCr с 103,4 [79,7; 137,3] мкмоль/л до 93,0 [71,6; 105,0] мкмоль/л ($p = 0,005$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,004$). В группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления наблюдалась тенденция к повышению SCr с 103,8 [85,2; 146,5] мкмоль/л до 104,7 [96,6; 145,0] мкмоль/л ($p = 0,650$). На момент выписки в группе левосимендана отмечалось значительное снижение SCr по сравнению с исходными значениями — до 89,4 [78,4; 100,6] мкмоль/л ($p = 0,009$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,034$). При этом в группе стандартной терапии значимых изменений SCr выявлено не было ($p = 0,865$).

Одновременно в группе левосимендана после инфузии отмечалось выраженное увеличение СКФ — с 65,4 [45,2; 99,2] мл/мин/1,73 м² до 76,5 [64,0; 94,3] мл/мин/1,73 м² ($p = 0,008$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,004$). В группе стандартной терапии в течение

48 часов с момента поступления наблюдалась тенденция к снижению СКФ с 64,8 [39,8; 81,6] мл/мин/1,73 м² до 62,3 [43,3; 70,6] мл/мин/1,73 м² ($p = 0,460$). На момент выписки сохранялась та же динамика, а именно: в группе левосимендана отмечалось значительное увеличение СКФ до 79,0 [66,3; 93,1] мл/мин/1,73 м² ($p = 0,011$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,024$), а в группе стандартной терапии отмечалась тенденция к снижению СКФ до 61,8 [52,8; 72,5] мл/мин/1,73 м² ($p = 0,733$).

Вместе с тем на фоне применения левосимендана отмечалось положительное влияние на структурный биомаркер острого почечного повреждения — sNGAL.

В группе левосимендана после инфузии отмечалось значительное снижение уровня sNGAL — с 156,2 [126,4; 171,2] нг/мл до 115,5 [88,9; 141,5] нг/мл ($p = 0,001$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p < 0,001$). В то же время в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента поступления наблюдалось значительное увеличение уровня sNGAL — с 164,4 [136,7; 247,6] нг/мл до 185,9 [167,0; 316,4] нг/мл ($p = 0,047$). На момент выписки в группе левосимендана отмечалось значительное снижение уровня sNGAL по сравнению с исходными значениями — до 128,6 [116,4; 157,3] нг/мл ($p = 0,041$), что статистически значимо отличало ее от группы стандартной терапии ($p = 0,001$), а в группе стандартной терапии значимых изменений sNGAL выявлено не было ($p = 0,826$) (рис. 2).

Обсуждение

Согласно результатам исследования, инфузия левосимендана значительно снижала концентрацию NT-proBNP по сравнению со стандартной терапией. Наши результаты согласуются с данными более ранних исследований. Так, в исследовании Lilleberg et al. наблюдалось значимое снижение concentra-

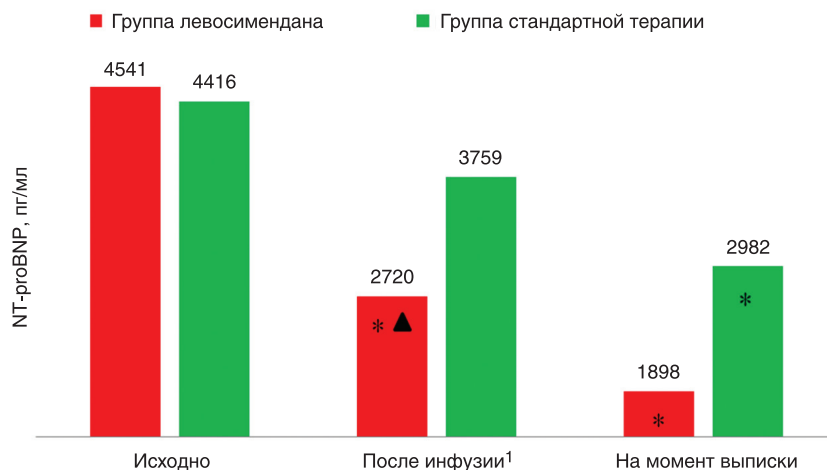
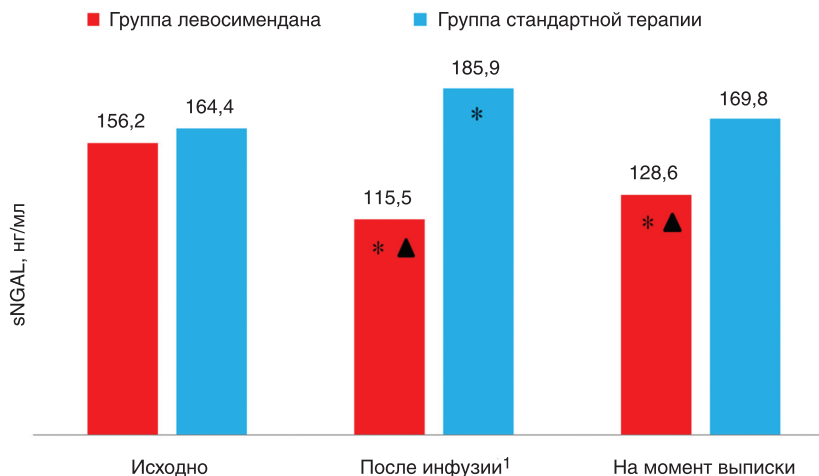


Рисунок 1. Динамика уровня NT-proBNP в группах левосимендана и стандартной терапии. Примечание: данные представлены в виде медианы. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями внутри группы (критерий Вилкоксона); ▲ — $p < 0,05$ при сравнении группы левосимендана и группы стандартной терапии (критерий Манна-Уитни). ¹ — после инфузии в группе левосимендана; в течение 48 часов с момента поступления в группе стандартной терапии.

Рисунок 2. Динамика уровня sNGAL в группах левосимендана и стандартной терапии.

Примечание: данные представлены в виде медианы. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями внутри группы (критерий Вилкоксона); ▲ — $p < 0,05$ при сравнении группы левосимендана и группы стандартной терапии (критерий Манна-Уитни). ¹ — после инфузии в группе левосимендана; в течение 48 часов с момента поступления в группу стандартной терапии.



ции данного лабораторного маркера на фоне 24-часовой инфузии левосимендана, при этом данный эффект сохранялся вплоть до 12-го дня с момента прекращения инфузии [23]. Gencer et al. показали, что у пациентов с ОДХСН наблюдалось снижение концентрации NT-proBNP во всех группах (терапия левосименданом, добутамином и нитроглицерином), однако более значимое снижение концентрации NT-proBNP отмечалось в группе левосимендана [24].

В нашем исследовании инфузия левосимендана приводила к более эффективной компенсации сердечной недостаточности, снижению срока госпитализации по сравнению со стандартной терапией. Однако в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Landoni et al., в которое были включены 506 пациентов после кардиохирургических вмешательств, между группой левосимендана и группой плацебо не было выявлено значимого различия в продолжительности пребывания в стационаре [25]. Метаанализ данных 30 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный в 2017 г., также не показал значительного преимущества левосимендана в отношении снижения продолжительности пребывания в стационаре у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [26].

В нашей работе в группе левосимендана после инфузии и в группе стандартной терапии в течение 48 часов с момента госпитализации отмечалось статистически значимое снижение уровней САД и ДАД, однако сильнее уровни АД снижались в группе левосимендана. Одновременно в группе левосимендана отмечалось увеличение ЧСС, а в группе стандартной терапии — снижение ЧСС (все $p < 0,05$). Подобная динамика была отмечена и в двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях REVIVE I и REVIVE II. В этих исследованиях проводилось сравнение эффективности и безопасности левосимендана и плацебо. В иссле-

дованиях REVIVE I и REVIVE II на фоне инфузии левосимендана отмечалось значительное снижение уровней САД и ДАД (в REVIVE II на 4 и 6 мм рт. ст. соответственно по сравнению с плацебо), которое исчезало через 12 ч после прекращения инфузии. Одновременно отмечалось возрастание ЧСС во время 24-часовой инфузии левосимендана (в REVIVE II на 8 уд/мин), и этот эффект сохранялся до 5 суток [27].

Вместе с тем инфузия левосимендана краткосрочно способствовала значимому снижению уровней sNGAL и SCr, увеличению СКФ по сравнению со стандартной терапией. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде исследований. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании LIDO отмечалось значительное снижение SCr, увеличение СКФ при лечении левосименданом, в отличие от добутамина [28]. Yilmaz et al. показали, что левосимендан эффективнее добутамина повышал СКФ в течение 72 часов у пациентов с ОДХСН [13]. Hou et al. показали, что 24-часовая инфузия левосимендана увеличивала СКФ в течение 14 дней после инфузии у пациентов с ОДХСН, по сравнению с плацебо [29]. По данным Zorlu et al., левосимендан улучшал функцию почек (уровень SCr и СКФ) у пациентов с ОДХСН и нарушенной функцией почек [30]. Rafouli-Stergiou et al. нашли, что у пациентов с ОДХСН с нарушением функции почек левосимендан снизил частоту ухудшения почечной функции по сравнению с группой стандартной терапии [31]. Fedele et al. отмечали, что у пациентов с ОДХСН из группы левосимендана в течение 72 ч с начала инфузии наблюдалось значимое увеличение СКФ, диуреза, снижение уровня SCr по сравнению с группой плацебо [32].

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что левосимендан обладает рядом преимуществ по сравнению со стандартной терапией

ей — краткосрочным положительным влиянием на снижение концентраций маркера нейрогормональной активации (NT-proBNP), биомаркера острого повреждения почек (sNGAL), функцию почек (снижение уровня SCr и увеличение СКФ), а также на сокращение срока госпитализации.

Сведения об авторах

Ледяхова Мария Викторовна — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России
Эл. почта: mary06_90@mail.ru

Насонова Светлана Николаевна — к. м. н., с. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России

Жиров Игорь Витальевич — д. м. н., в. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России

Усач Татьяна Марковна — д. м. н., в. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России

Масенко Валерий Павлович — д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России

Терещенко Сергей Николаевич — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения России, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Литература

1. Bader FM, Attallah N. Insights into cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32:203–208.

2. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Eur J Heart Fail* 2017; 19:1242–1254.

3. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:239–248.

4. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M et al. Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:465–476.

5. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1076–1084.

6. Tavazzi L, Senni M, Metra M et al. IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Registry. *Circ Heart Fail* 2013; 6:473–481.

7. Pollesello P, Papp Z and Papp JG. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol* 2016; 203:543–548.

8. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341–349.

9. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* 2016; 222:303–312.

10. Caimmi PP, Molinari C. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:59–67.

11. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats, *Br J Pharmacol* 2007; 150:851–861.

12. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:257–263.

13. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:431–435.

14. Терещенко С. Н., Жиров И. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2016; 2:3–33.

15. Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Терещенко С. Н. Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная кардиология* 2017; 13:34–59.

16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891–975.
17. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure* 2013; 1:103–111.
18. Lilleberg J, Laine M, Palkama T et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:75–82.
19. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on betablockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304–311.
20. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н. и др. Патология острой сердечной недостаточности. Что нового? Российский кардиологический журнал 2016; 9:52–64.
21. Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Терещенко С. Н. Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 1). *Неотложная кардиология* 2016; 12:33–61.
22. Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Терещенко С. Н. Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 3). *Неотложная кардиология* 2017; 14:43–64.
23. Lilleberg J, Laine M, Palkama T et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:75–82.
24. Gencer E, Dogan V, Oztürk MT et al. Comparison of the effects of levosimendan, dobutamine and vasodilator therapy on ongoing myocardial injury in acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22:153–158.
25. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 376:2021–2031.
26. Zhou X, Hu C, Xu Z et al. Effect of levosimendan on clinical outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26:1016–1026.
27. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure* 2013; 1:103–111.
28. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196–202.
29. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY et al. Shang Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovasc Ther* 2013; 31:108–114.
30. Zorlu A, Yucel H, Yontar OC et al. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98:537–543.
31. Rafouli-Stergiou P, Parissis JT, Farmakis D et al. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment. *J Cardiovasc Med* 2017; 18:771–773.
32. Fedele F, Bruno N, Brasolin B et al. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: possible underlying mechanisms. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:281–288.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Аллергический острый коронарный синдром (синдром Коуниса)

Е. К. Трушникова, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева, И. А. Авраменко

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1»
имени профессора С. В. Очаповского, г. Краснодар, Россия

Резюме. Синдром Коуниса — острый коронарный синдром, проявляющийся в виде нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда, что связано с выбросом медиаторов воспаления. В данной статье мы представляем клинический случай острой аллергической реакции, осложнившейся вазоспастической стенокардией, у пациента после инфузии йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, острая аллергическая реакция, синдром Коуниса.

Для цитирования: Трушникова Е. К., Намитоков А. М., Космачева Е. Д., Авраменко И. А. *Аллергический острый коронарный синдром (синдром Коуниса)*. Неотложная кардиология 2018; № 3:38—41. doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.64..3..005

Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome)

Е. К. Trushnikova, A. M. Namitokov, E. D. Kosmacheva, I. A. Avramenko

Research Institute—Regional Clinical Hospital № 1 NA Prof. S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Abstract. Kounis syndrome — acute coronary syndrome manifesting as unstable angina or acute myocardial infarction, which is associated with the release of mediators of inflammation. In this article, we present the clinical case of an acute allergic reaction with complicated vasospastic angina in a patient after infusion of an iodine-containing X-ray contrast preparation.

Keywords: acute coronary syndrome, acute allergic reaction, Kounis syndrome.

For citation: Trushnikova E. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Avramenko I. A. *Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome)*. Emergency Cardiology 2018; № 3:38—41. doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.64..3..005

Введение

Синдром Коуниса (аллергический острый коронарный синдром) — это группа симптомов, проявляющихся в виде нестабильной вазоспастической/невазоспастической стенокардии или острого инфаркта миокарда, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции.

Данное состояние впервые было описано в 1938 г. Eugene Clark, в докладе которого сообщалось о развитии артериита и кардита у молодого пациента после введения большой дозы антипневмококковой сыворотки [1].

В 1950 г. Pfister и Plice в *American Heart Journal* описали случай инфаркта миокарда, развившегося на фоне затяжной аллергической реакции на введение пенициллина [2].

И только в 1991 г. Kounis и Zavras описали данный синдром как «аллергическую стенокардию» или «аллергический инфаркт миокарда».

Синдром Коуниса определяется как одновременное появление острого коронарного синдрома и состояния, сопровождающегося активацией тучных клеток, в результате чего активируется деятельность клеток, обеспечивающих воспалительную реакцию, включая аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции [3, 4]. Тучные клетки дегранулируются и высвобождают медиаторы воспаления, которые провоцируют реакцию «антиген—антитело» на поверхности тучных клеток и базофилов или активируют систему комплемента (C3a, C5a). Это объясняет, почему 80% случаев развития данного синдрома отмечается в первые часы после воздействия триггера.

К медиаторам воспаления относятся гистамин, нейтральные протеазы, катепсин D, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов и ряд цитокинов и хемокинов, высвобождаемых в процессе активации клеток [5, 6]. Гистамин индуцирует вазоконстрикцию коронарных сосудов, увеличивая толщину интимы за счет инфильтрации, и активирует тромбоциты [7—9]. Нейтральные протеазы вызывают эрозию и разрыв атеросклеротической бляшки; в свою очередь, химазы, катепсин D и лейкотриены — сильные вазоконстрикторы [10, 11].

Таким образом, повышенная активность тучных клеток, сопровождающаяся чрезмерным выбросом медиаторов, обуславливает тяжесть аллергической реакции и ее воздействие на сосудистое русло.

Существует несколько вариаций клинической классификации синдрома Коуниса, наиболее информативным является выделение 3 типов.

I тип (наиболее часто встречающийся — 72,6% случаев) развивается у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) по результатам инструментальных методов исследования (включая коронароангиографию) и без факторов кардиоваскулярного

риска. У больных этой группы аллергические медиаторы вызывают дисфункцию эндотелия и коронарный вазоспазм, что приводит к ишемии миокарда с повышением или без повышения уровня кардиоспецифических маркеров.

II тип (22,3% случаев) развивается во время аллергической реакции у пациентов с подтвержденной ИБС. У этих пациентов аллергические медиаторы вызывают не только спазм коронарных артерий, но эрозию и разрыв атеросклеротической бляшки, что может привести к инфаркту миокарда.

III тип (5,1% случаев) — тромбоз стента в коронарных артериях вследствие аллергической реакции [11].

Синдром Коуниса может развиваться у лиц любого возраста, но чаще всего встречается в возрастной группе 40—70 лет (68% случаев). Факторами риска являются предшествующие случаи аллергической реакции, артериальная гипертония, курение, сахарный диабет и гиперлипидемия.

Этиологическими факторами синдрома Коуниса могут быть различные аллергены, но чаще всего его вызывают лекарственные препараты, пищевые продукты, вакцинация, имплантированные коронарные стенты [5—7, 11].

В медицинской литературе описываются случаи развития аллергического острого коронарного синдрома вследствие применения таких лекарственных препаратов, как НПВС, аспирин, антибиотики, анестетики для в/в введения, антисептики, тромболитики, противовоспалительные и противоопухолевые препараты, а также после вакцинации, укуса перепончатокрылых, в результате аллергии на латекс, пищевые продукты и рентгеноконтрастные вещества.

Клинический случай

В сосудистый центр поступил мужчина 62 лет с жалобами на выраженную общую слабость, чувство жжения и покраснения кожи лица и туловища.

Из анамнеза известно, что во время проведения плановой компьютерной томографии органов грудной клетки при введении контрастного препарата Иомепрол, 100 мг в/в в течение 10 мин, у пациента развилась общая слабость, выраженный болевой синдром за грудиной, головокружение, судороги, в связи с чем реанимационной бригадой он был доставлен в приемное отделение.

При поступлении: АД 90/70 мм рт. ст., ЧСС 70 мин⁻¹. На ЭКГ зарегистрирована элевация сегмента ST в отведениях V2—V5 до 2—4 мм (рис. 1).

В анамнезе жизни данные за ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения, гипертоническую болезнь отрицает, дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний нет. Около 3 лет назад перенес оперативное лечение — верхняя ло-

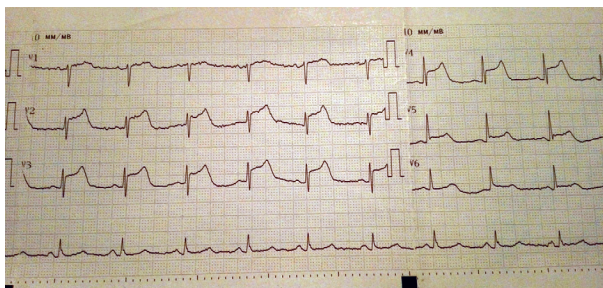


Рисунок 1. ЭКГ пациента при поступлении.

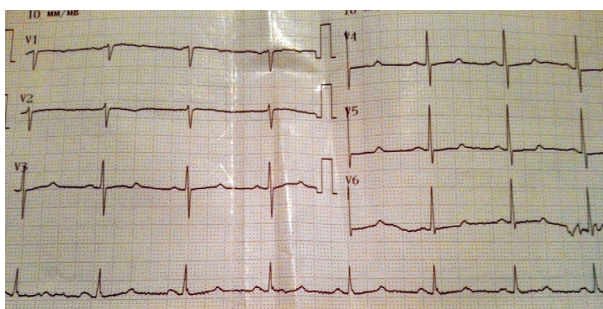


Рисунок 2. ЭКГ пациента в динамике через 20 минут, после введения преднизолона и димедрола в условиях приемного отделения.

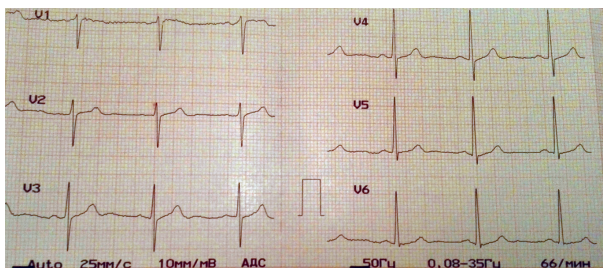


Рисунок 3. ЭКГ пациента при выписке.

бэктомия справа по поводу периферического рака верхней доли правого легкого, в связи с чем ежегодно обследуется в центре грудной хирургии. Со слов пациента, год назад также выполнялась компьютерная томография с использованием рентгеноконтрастного препарата, аллергической реакции не наблюдалось.

В экстренном порядке оказана помощь: преднизолон, 90 мг в/в + хлоропирамин, 1,0 в/в, после чего пациент транспортирован в палату интенсивной терапии.

Учитывая развитие аллергической реакции на введение йодсодержащего контрастного препарата, проведение коронароангиографии было сопряже-

но с высоким риском повторных аллергических событий. В связи с этим, несмотря на ЭКГ-признаки острого коронарного синдрома, инвазивная диагностика в условиях рентген-операционной не проводилась.

В лабораторных анализах кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда в пределах нормы (креатинфосфокиназа (КФК) — 89,6 ед/л, МВ-фракция КФК — 7,1 ед/л; в динамике КФК — 164,2 ед/л, МВ-фракция КФК 13,4 ЕД/л; тропонин I, определенный высокочувствительным методом, — 0,03 нг/мл, в динамике тропониновый тест отрицательный).

По результатам ЭхоКГ, выполненной через 15 мин после введения преднизолона, фракция выброса левого желудочка более 55%, без локальных нарушений сократимости (рис. 2). Проведение стресс-эхокардиографии на момент госпитализации пациента не представлялось возможным по техническим причинам.

Пациент обследован аллергологом, согласно рекомендации которого начата терапия преднизолоном, 180 мг/сут, в течение 2 суток с последующим снижением дозы, димедролом, 1% — 1 мл в/м.

Длительность госпитализации составила 6 суток. На ЭКГ при выписке: ритм синусовый, ЧСС 66 мин⁻¹. Сегмент ST в отведениях V1—V5 на изолинии (рис. 3).

Обсуждение

Помимо купирования аллергической реакции, лечение синдрома Коуниса требует вдумчивого подхода и правильного использования других лекарственных средств.

Использования морфина как важного компонента лечения острой загрудинной боли следует избегать, так как он может приводить к стимуляции выброса гистамина и обострению аллергической реакции. Эпинефрин, который рутинно используется для лечения анафилаксии, и бета-адреноблокаторы также могут спровоцировать спазм коронарных артерий и тем самым усугубить ишемию миокарда.

Аспирин и гепарин, которые назначаются практически в 100% случаев лечения пациентов с ОКС, также являются мощными аллергенами, способными усугубить течение патологического процесса.

В основном прогноз у пациентов с синдромом Коуниса благоприятный, так как в большинстве случаев достигается полное восстановление на фоне адекватной терапии. Однако в некоторых работах указываются такие осложнения, как кардиогенный шок (2,3% случаев), асистолия (6,3% случаев), смерть (2,9% случаев). Эти осложнения чаще развивались у мужчин (3% случаев), чем у женщин (2,2% случаев).

Таким образом, синдром Коуниса является редким, но опасным для жизни проявлением острой ал-

лгерической реакции. О провоцирующих факторах, особенностях патогенеза и способах купирования данного состояния должны знать все врачи, занимающиеся оказанием неотложной помощи.

Основой профилактики синдрома Коуниса является в первую очередь доскональное изучение аллергического анамнеза пациента. Основой лечения, помимо устранения провоцирующего фактора, является введение преднизолона (хотя преднизолон сам может являться провоцирующим аллергеном).

На наш взгляд, наблюдение за пациентом после купирования симптоматики должно проводиться в условиях блока интенсивной терапии по крайней мере в течение 24 часов. Выбор оптимальной терапии должен определяться совместно с аллергологом.

Важно обратить внимание на то, что при развитии классического ОКС с подъемом сегмента ST введение преднизолона не рекомендовано в связи с высоким риском прогрессирования миомаляции, в то же время при ОКС вследствие аллергической реакции лечение преднизолоном является основным компонентом патогенетической терапии.

Заподозрить развитие синдрома Коуниса следует в первую очередь у молодых людей без факторов риска ИБС с отягощенным аллергическим анамнезом, имеющих, помимо классической клиники острого коронарного лечения, еще и проявления острой аллергической реакции: сыпь, гиперемия кожных покровов, удушье. Особенно важно наличие связи между появлением симптоматики и воздействием возможного аллергена.

Сведения об авторах

Трушников Екатерина Константиновна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ ККБ № 1», Краснодар

Намиатов Алим Муратович – к. м. н., врач-кардиолог, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ ККБ № 1», Краснодар

Космачева Елена Дмитриевна – д. м. н., заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС КубГМУ, Краснодар

Авраменко Ирина Анатольевна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ ККБ № 1», Краснодар

Литература

1. Abdelghany M, Shah S, Subedi R, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: Mastocytosis and post-mortem diagnosis. *Int J Cardiol* 2017;242:39.
2. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950; 40:945–947.
3. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54:1545–1559.
4. Fassio F, Almerigogna F. Kounis syndrome (allergic acute coronary syndrome): different views in allergologic and cardiologic literature. *Intern Emerg Med* 2012; 7:489–495.
5. Nikolaidis LA, Kounis NG, Gradman AH. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can J Cardiol* 2002; 18:508–511.
6. Kounis GN, Kounis SA, Hahalis G et al. Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome? *Heart Lung Circ* 2009; 18:163–164.
7. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1707–1715.
8. Carl-McGrath S, Grantzдорffer I, Lendeckel U et al. Angiotensin II-generating enzymes, angiotensin-converting enzyme (ACE) and mast cell chymase (CMA1), in gastric inflammation may be regulated by *H. pylori* and associated cytokines. *Pathology* 2009; 41:419–427.
9. Riccioni G, Zanasi A, Vitulano N et al. Leukotrienes in atherosclerosis: new target insights and future therapy perspectives. *Mediat Inflamm* 2009; 2009:737282.
10. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006; 110:7–14.
11. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54:1545–1559.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.



Российское кардиологическое общество



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции



РОПНИЗ
Российское общество по профилактике
неинфекционных заболеваний

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний



Национальный совет по реанимации



Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии



Ассоциация детских кардиологов России

Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи

(часть 5)

Рабочая группа по подготовке текста: А. Ш. Ревившили (руководитель), Н. М. Неминуций (координатор), Р. Е. Баталов, С. П. Голицын, К. В. Давтян, Я. Ю. Думпис, М. В. Диденко, С. А. Зенин, Э. А. Иваницкий, Р. А. Ильдарова, М. Л. Кандинский, В. Н. Комолятова, Л. А. Кравцова, С. Н. Криволапов, А. Н. Кузовлев, В. В. Купцов, Д. С. Лебедев, В. К. Лебедева, Р. М. Линчак, Н. Н. Ломидзе, Л. М. Макаров, С. Е. Мамчур, Н. Ю. Миронов, М. М. Медведев, Е. Н. Михайлов, А. М. Недбайкин, Л. Ю. Нестеренко, А. Б. Романов, Ф. Г. Рзаев, Ю. А. Солохин, Р. Б. Татарский, М. С. Харлап, А. В. Чапурных, Н. Б. Шлевков, Ю. В. Шубик, С. М. Яшин

Комитет экспертов: Е. В. Шляхто, А. Ш. Ревшвили, С. А. Бойцов, О. Л. Барбараш, С. П. Голицын, Д. Ф. Егоров, Е. В. Заклязьминская, В. А. Кузнецов, Д. С. Лебедев, Л. М. Макаров, В. В. Мороз, Е. А. Покушалов, С. В. Попов, М. А. Школьников, Ю. В. Шубик, С. М. Яшин

Ключевые слова: внезапная смерть, внезапная сердечная смерть, врожденный порок сердца, дефибриллятор, рекомендации, сердечная недостаточность, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, сердечная ресинхронизирующая терапия,

кардиомиопатия, реанимация, стабильная ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, тахикардия, поражение клапанов сердца, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков. (Неотложная кардиология 2018; № 3:43—64)

National clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, their prevention and first aid

(part 5)

Keywords: sudden death, sudden cardiac death, congenital heart disease, defibrillator, clinical guideline, heart failure, implanted cardioverter defibrillator, myocardial infarction, acute coronary syndrome, cardiac resynchronization therapy, cardiomyopathy, resus-

citation, stable ischemic heart disease, sudden cardiac death, tachycardia, cardiac valve disease, ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation. (Emergency Cardiology 2018; № 3:43—64)

Список сокращений

АВ — Атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый)
 АКПЖ — Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
 АМР — Антагонист минералокортикоидных рецепторов
 АПФ — Ангиотензинпревращающий фермент
 БРА — Блокатор рецепторов ангиотензина II
 в/в — Внутривенно
 ВАС — Внезапная аритмическая смерть
 ВВСС — Внезапная внегоспитальная сердечная смерть

ВНОА — Всероссийское научное общество аритмологов
 ВНСН — Внезапная необъяснимая смерть новорожденного
 ВНСЭ — Внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии
 ВОС — Внезапная остановка сердца
 ВПС — Врожденный порок сердца
 ВСС — Внезапная сердечная смерть
 ВТ — Выходной тракт
 ВТЛЖ — Выходной тракт левого желудочка
 ВТПЖ — Выходной тракт правого желудочка
 ГКМП — Гипертрофическая кардиомиопатия

ДВЖТ — Tdp — Двухнаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия
 — Torsade de pointes — полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»
 ДИ — Доверительный интервал
 ДКМП — Дилатационная кардиомиопатия
 ЖА — Желудочковая аритмия
 ЖТ — Желудочковая тахикардия
 ЖЭ — Желудочковая экстрасистола
 ИБС — Ишемическая болезнь сердца
 ИКД — Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 КПЖТ — Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
 КСР — Комитет по составлению рекомендаций

КТ — Компьютерная томография	СВСН — Синдром внезапной смерти новорожденного	АСС — Американская коллегия кардиологов
ЛЖ — Левый желудочек / левожелудочковый	СРТ — Сердечная ресинхронизирующая терапия	АНА — Американская ассоциация кардиологов
МРТ — Магнитно-резонансная томография	СРТ-Д — Сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор	EHRA — Европейская ассоциация аритмологов
мс — Миллисекунда	СРТ-П — Сердечная ресинхронизирующая терапия-пейсмекер (кардиостимулятор)	ESC — Европейское общество кардиологов
НКД — Носимый кардиовертер-дефибриллятор	СУИQT — Синдром удлиненного интервала QT	ILCOR — Международный согласительный комитет по реанимации
НУЖТ — Неустойчивая желудочковая тахикардия	СУ-ЭКГ — Сигнал-усредненная ЭКГ	LMNA — Ламин А/С
ОКС — Острый коронарный синдром	США — Соединенные Штаты Америки	LQTS1 — Синдром удлиненного интервала QT 1-й тип
ОР — Отношение рисков	ФВЛЖ — Фракция выброса левого желудочка	LQTS2 — Синдром удлиненного интервала QT 2-й тип
ОФЭКТ — Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	ФЖ — Фибрилляция желудочков	LQTS3 — Синдром удлиненного интервала QT 3-й тип
ОШ — Отношение шансов	ФК — Функциональный класс	NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
ПЖ — Правый желудочек / правожелудочковый	ФП — Фибрилляция предсердий	QTc — Корректированный интервал QT
ПСЖ — Программируемая стимуляция желудочков	ХСН — Хроническая сердечная недостаточность	WPW-синдром — Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта
РКИ — Рандомизированное контролируемое исследование	ЭКГ — Электрокардиограмма / электрокардиографический	
СВСН — Синдром внезапной необъяснимой смерти	ЭФИ — Электрофизиологическое исследование	

5.2. Острый период инфаркта миокарда

5.2.1. Стратификация риска внезапной сердечной смерти (табл. 21)

ВСС после острого инфаркта миокарда занимает важное место в структуре смертности и зачастую может быть связана как с аритмией, так и с повторным инфарктом. Известно, что применение ИКД-терапии в раннем периоде после инфаркта миокарда не показало своего преимущества в отдаленной выживаемости по сравнению с группой контроля, вследствие улучшения функции левого желудочка в сроки до 40 дней после инфаркта и, таким образом, существенного снижения риска ВСС среди больных после инфаркта [288, 289]. Основными методами профилактики внезапной смерти в этой группе пациентов являются оптимальная реваскуляризация и медикаментозная терапия (в том числе β-адреноблокаторы, двойная антитромбоцитарная терапия и статины), профилактика и лечение ХСН. Поиск неинвазивных маркеров риска внезапной смерти в этой группе пациентов результатов не дал, однако некоторые авторы подтверждают пользу от раннего ЭФИ с целью индукции ЖТ у пациентов, перенесших ИМ и имеющих сниженную ФВЛЖ, поскольку при отсутствии индуцируемой

мономорфной ЖТ риск последующей внезапной смерти будет низким [299]. Необходимы рандомизированные исследования, которые позволили бы определить роль программируемой стимуляции сердца для стратификации риска в раннем периоде после острого инфаркта миокарда.

5.2.2. Оценка функции левого желудочка после инфаркта миокарда, до и после выписки из стационара, для решения вопроса об установке ИКД. Сроки имплантации кардиовертера-дефибриллятора после инфаркта миокарда (табл. 22)

По результатам упомянутых исследований [288, 289], установка ИКД в сроки до 40 суток после инфаркта миокарда у пациентов с ФВЛЖ < 35% является нецелесообразной. Однако в особых случаях, например при неполной реваскуляризации, и/или предшествующей сниженной ФВЛЖ, и/или появлении аритмии спустя 48 ч от развития ОКС, можно рассмотреть раннюю (< 40 суток) установку ИКД или временное (< 40 суток) применение НКД. При этом следует учитывать тип ЖА (мономорфная, полиморфная, плеоморфная ЖТ или ФЖ), а также длину цикла ЖТ (неустойчивые короткие циклы и неустойчивые длинные циклы). Если выполняется ЭФИ и программируемая стиму-

Таблица 21. Стратификация риска внезапной сердечной смерти в острый период (первые 10 суток) инфаркта миокарда

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Можно рассмотреть выполнение ПСЖ в ранний период после инфаркта миокарда у пациентов со сниженной ФВЛЖ ($\leq 40\%$) для оценки риска внезапной смерти	IIb	B	294–296
Неинвазивные методы (например, оценка альтернации зубца Т, дисфункции вегетативной системы или СУ-ЭКГ) не рекомендуются для стратификации риска в ранний период после инфаркта миокарда	III	B	297, 298

ПСЖ – программируемая стимуляция желудочков; СУ-ЭКГ – сигнал-усредненная ЭКГ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭКГ – электрокардиография.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 22. Оценка функции левого желудочка после инфаркта миокарда, до и после выписки из стационара, для решения вопроса об установке ИКД. Сроки имплантации кардиовертера-дефибриллятора после инфаркта миокарда

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Ранняя (до выписки) оценка ФВЛЖ рекомендована всем пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда	I	C	300–302
Повторная оценка ФВЛЖ через 6–12 недель после инфаркта миокарда рекомендуется с целью оценки необходимости ИКД-терапии для первичной профилактики ВСС	I	C	297, 298

ВСС – внезапная сердечная смерть; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

лация, дополнительно оценивают индукцию и тип индуцируемой аритмии (мономорфная ЖТ, полиморфная ЖТ, ФЖ) [288, 289].

Функцию левого желудочка (ФВЛЖ) оценивают через 6–12 недель после инфаркта миокарда для определения возможных показаний к профилактической установке ИКД. Пациент должен находиться в стабильном состоянии и получать оптимальную терапию для коррекции ХСН. Такое обследование должно проходить в организованном порядке и предлагаться всем пациентам [285, 300–302].

5.3. Стабильная ишемическая болезнь сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с сохранной функцией левого желудочка

Современные методы реваскуляризации и вторичной профилактики инфаркта миокарда позволяют сохранить функцию левого желудочка у большинства пациентов с острым инфарктом миокарда, если они своевременно обратились за медицинской помощью. Риск ВСС у таких пациентов значительно меньше по сравнению с пациентами, имеющими

значительное снижение ФВЛЖ, но все же абсолютное число жертв ВСС при сохранной ФВЛЖ остается высоким. В связи с этим необходимы более совершенные стратегии определения риска ВСС в группе пациентов среднего риска.

5.3.1. Стратификация риска у пациентов с ишемической болезнью сердца в стабильном состоянии после инфаркта миокарда с сохранной функцией левого желудочка (табл. 23)

Большинство исследований, в которых оценивали целесообразность неинтервенционных способов стратификации риска, проводились на пациентах с выраженным снижением ФВЛЖ ($< 40\%$) или в смешанных группах. Результаты для пациентов с ФВЛЖ $> 40\%$ либо не сообщались, либо подгруппы таких пациентов были настолько малы, что не позволяли выполнить достоверный анализ и интерпретировать полученные данные. В настоящий момент нет достаточно специфичных и чувствительных неинвазивных методов стратификации риска ВСС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих нормальную ФВЛЖ.

Существуют ограниченные данные, полученные в подгруппах больших исследований, что ЭФИ с программируемой желудочковой стимуляцией может применяться для стратификации риска после инфаркта миокарда у пациентов с умеренно сниженной ФВЛЖ или ФВЛЖ > 40% [294—296]. Этот метод сейчас оценивают в рамках продолжающегося исследования PRESERVE-EF [303] по стратификации риска у пациентов с сохранной ФВЛЖ.

5.3.2. Рекомендации по выбору оптимальной стратегии (табл. 24)

В существующих Российских [306] и Европейских [15] клинических рекомендациях по реваскуляризации коронарных артерий детально описаны алгоритмы принятия решения о реваскуляризации и методы ведения данных пациентов. Для получения более подробной информации необходимо ознакомиться с этими документами.

У пациентов с ИБС и ЖА важное значение имеет оценка обструктивного поражения коронарных артерий и степени ишемии. Хирургическая реваскуляризация может улучшить выживаемость и предотвратить ВСС. Однако установка ИКД с эпикардальными электродами во время аортокоронарного шунтирования не сопровождается снижением смертности от всех причин в ближайшем и отдаленном периодах. Известно, что чрескожное коронарное вмешательство способствует существенному сниже-

нию сердечной смертности за счет уменьшения числа смертей от инфаркта миокарда и числа внезапных смертей.

Поскольку адекватная реваскуляризация миокарда сопровождается увеличением ФВЛЖ более чем на 5—6% у 15—65% пациентов в стабильном состоянии, в том числе у пациентов с ишемическим поражением миокарда или «спящим» миокардом [307, 308], а у большинства пациентов с выраженным снижением ФВЛЖ после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST наблюдают значимое улучшение систолической функции через 3 месяца [300], то для определения показаний к профилактической установке ИКД необходима повторная оценка ФВЛЖ через 6—12 недель после коронарной реваскуляризации.

У пациентов, переживших внезапную остановку сердца, реваскуляризация снижает частоту повторных угрожающих жизни аритмий и вероятность ВСС, а также улучшает исходы лечения, особенно если у пациента были признаки ишемии до остановки сердца. С другой стороны, наличие устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, снижает вероятность того, что данная аритмия отреагирует на реваскуляризацию. Также маловероятно, что реваскуляризация позволит предотвратить повторную остановку сердца у пациентов с большим постинфарктным рубцом и выраженным снижением ФВЛЖ.

Таблица 23. Стратификация риска у пациентов с ишемической болезнью сердца в стабильном состоянии после инфаркта миокарда с сохранной функцией левого желудочка

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Следует рассмотреть выполнение ЭФИ с целью индукции ЖТ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, имеющих сохранную функцию ЛЖ и обмороки неясного происхождения	IIa	CC	294–296

ЖТ — желудочковая тахикардия; ЛЖ — левый желудочек; ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 24. Выполнение реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца в стабильном состоянии после инфаркта миокарда с сохранной функцией левого желудочка

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Реваскуляризация коронарных артерий рекомендуется для снижения риска ВСС у пациентов с ФЖ и предшествующими ей признаками ишемии миокарда	I	B	304, 305

ВСС — внезапная сердечная смерть; ФЖ — фибрилляция желудочков.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 25. Применение антиаритмических препаратов

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Можно рассмотреть применение амиодарона для профилактики эпизодов симптоматических ЖА после инфаркта миокарда, однако такая терапия не влияет на выживаемость данных пациентов	IIb	B	309, 310
Лечение блокаторами натриевых каналов (класс IC) не рекомендовано для профилактики внезапной смерти у пациентов с ИБС и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	III	B	146

ЖА — желудочковая аритмия; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

5.3.3. Применение антиаритмических препаратов (табл. 25)

Возможности антиаритмических препаратов в профилактике ВСС после инфаркта миокарда у пациентов с сохранной функцией левого желудочка достаточно ограничены. Основные данные по этому вопросу были получены в исследовании CAST [144], согласно которому применение блокаторов натриевых каналов (препараты классов IA и IC) повышает смертность после инфаркта миокарда. Препараты II класса (β -адреноблокаторы) уменьшают смертность после инфаркта миокарда среди пациентов со сниженной фракцией выброса, и этот протективный эффект может также распространяться на пациентов с сохранной ФВЛЖ, однако влияние такой терапии на ВСС еще не изучено. Препарат III класса амиодарон не уменьшает частоту случаев ВСС после инфаркта миокарда у пациентов с сохранной ФВЛЖ. Однако его применение может быть целесообразно для облегчения симптомов и снижения частоты эпизодов аритмии в этой группе.

При наличии аритмий с клинической симптоматикой, но не угрожающих жизни пациента (ЖЭ или медленная неустойчивая ЖТ) амиодарон является препаратом выбора, поскольку может подавлять аритмию без ухудшения общего прогноза [309, 310].

5.3.4. Катетерная аблация

У 1—2% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в отдаленном периоде развивается ЖТ, обычно это происходит через несколько лет. Рецидивирующая ЖТ хорошо поддается лечению с помощью катетерной аблации, что выражается в существенном снижении частоты повторных эпизодов ЖТ при условии лечения в специализированных центрах. Дальнейшие исследования позволят определить пользу первичной аблации устойчивой гемодинамически стабильной мономорфной ЖТ при ФВЛЖ > 40% без последующей установки ИКД. Пока же установку ИКД следует рассматривать у всех пациентов, перенесших ИМ и страдающих устойчивой ЖТ или ФЖ при отсутствии

признаков острой ишемии, даже при условии успешной катетерной аблации [275—279].

6. Лечение пациентов с дисфункцией левого желудочка в сочетании с хронической сердечной недостаточностью или без нее

Желудочковые аритмии в той или иной степени сопровождают ХСН у большинства пациентов. Поэтому в этой популяции внезапная смерть происходит достаточно часто [1, 10, 311, 312]. Частота развития и тяжесть ЖА возрастают по мере утяжеления ХСН, однако прогностическое значение ЖА для оценки риска внезапной смерти пока неясно [313—316]. Определение риска внезапной смерти у пациентов с ХСН представляет особенно сложную задачу, и единственным постоянным и независимым фактором на сегодняшний момент является выраженность дисфункции ЛЖ и наиболее часто используемый ее показатель: ФВЛЖ.

6.1. Первичная профилактика внезапной сердечной смерти

6.1.1. Медикаментозная терапия (табл. 26)

Медикаментозная терапия пациентов с ХСН и сердечной дисфункцией (ФВЛЖ \leq 35—40%) включает ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы и АМР, которые снижают общую смертность и предотвращают внезапную смерть [10] (см. раздел 5).

Ингибиторы АПФ уменьшают общую смертность на 15—25% и рекомендованы всем пациентам со сниженной ФВЛЖ [10, 321]. Бета-адреноблокаторы уменьшают смертность почти на 35%, обладают противоишемическими свойствами, которые обуславливают их специфическое антиаритмическое действие, и снижают частоту внезапной смерти [10].

Однако последнее сообщение Рабочей группы по применению β -адреноблокаторов при сердечной недостаточности поставило под сомнение тот факт, что эти препараты улучшают прогноз у пациентов с ХСН и ФП, и рекомендовало учитывать это при назначении терапии пациентам с ХСН [322]. Для прояснения этого вопроса, по заявлению Рабочей группы, «в срочном порядке необходимы исследования с участием пациентов с ХСН и ФП» [323].

АМР снижают смертность и частоту ВСС у пациентов с ХСН, которые уже получают лечение ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами [158, 324, 325]. В последнем исследовании с применением эплеренона у 20% пациентов имелось имплантированное устройство (ИКД или СРТ), однако препарат был одинаково эффективен у всех пациентов, независимо от наличия имплантированного устройства [325]. Такое положительное влияние АМР на частоту ВСС у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ было подтверждено в метаанализе по данным шести исследований, где на фоне лечения АМР отмечали снижение риска ВСС на 23% по сравнению с контролем (отношение рисков (ОР) 0,77 [95% ДИ 0,66, 0,89], $p = 0,001$) [326]. Многим пациентам с ХСН все еще назначают диуретики и дигоксин, которые, однако, не уменьшают общую смертность или частоту внезапной смерти. Лечение блокаторами рецепторов ангиотензина и ивабрадином рекомендовано только для отдельных групп пациентов с ХСН [10]. Амиодарон не влияет на исход лечения у пациентов с ХСН [147], и ввиду высокой токсичности [10] его не рекомендуется использовать рутинно для всех больных ХСН. Однако в случае наличия симптоматики при желудочковых тахикардиях у пациентов с ХСН (в том числе у пациентов, страдающих от срабатываний дефибриллятора или от неустойчивой симптоматической ЖА) амиодарон является препаратом выбора для антиаритмической терапии, так как не ухудшает исход лечения у таких пациентов [147]. Другие антиаритмические препараты для пациентов с ХСН не рекомендованы из соображений безопасности [10].

За последние 10 лет все чаще стали появляться сообщения о достаточно большом числе больных

ХСН с нормальной или сохранной ФВЛЖ [10, 327]. Многие методы лечения, которые позволяют улучшить выживаемость при ХСН со сниженной ФВЛЖ, не так эффективны у пациентов с сохранной ФВЛЖ. Немало таких пациентов имеют сопутствующие заболевания с поражением других органов и систем, и хотя внезапная смерть в этой группе встречается часто [328], до сих пор нет исследований достаточной информативности по применению ИКД или СРТ у таких пациентов. Почти все большие исследования на пациентах с ХСН проводились до получения положительных результатов важнейших исследований по эффективности ИКД [70, 71] и СРТ [329, 330] в 2005 г. Результаты этих исследований привели к пересмотру рекомендаций по лечению ХСН и способствовали более частому применению ИКД и СРТ в клинической практике [9, 331].

6.1.2. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (табл. 27)

Ранние исследования по применению ИКД при дисфункции ЛЖ проводились у пациентов, перенесших остановку сердца (т. е. вторичная профилактика), или у пациентов, для которых была нужна дополнительная информация относительно индуцируемости ЖТ [1]. В двух больших исследованиях оценивали первичную профилактику ВСС с помощью ИКД у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ: исследование SCD-HeFT [71] и исследование MADIT-II [70, 335]. В исследовании SCD-HeFT применение ИКД было сопряжено с уменьшением риска смерти на 23% (отношение рисков (ОР) 0,77 [95% ДИ 0,62, 0,96], $p = 0,007$) и с абсолютным снижением смертности на 7% через 5 лет (с 29 до 22%). В группе ИКД также отмечали снижение частоты внезапной смерти на 60% [336]. Влияние ИКД-терапии на общую смертность не зависело от причин ХСН (ишемические или неишемические), но было разным в зависимости от функционального класса по NYHA: применение ИКД было очень эффективно у пациентов с ФК II, но практически не влияло на смертность среди пациентов с ФК III. В исследовании MADIT-II применение ИКД сопровождалось уменьшением об-

Таблица 26. Медикаментозная терапия у больных с дисфункцией левого желудочка

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Оптимальная медикаментозная терапия ингибиторами АПФ (или БРА при непереносимости ингибиторов АПФ), β -адреноблокаторами или АМР рекомендована для снижения общей смертности и риска ВСС пациентам с ХСН и систолической дисфункцией (ФВЛЖ ≤ 35 –40%)	I	A	317–320

АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; ВСС – внезапная сердечная смерть; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 27. Применение ИКД-терапии у больных с дисфункцией левого желудочка

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
ИКД-терапия рекомендована для уменьшения риска ВСС у пациентов с симптоматической ХСН (II–III ФК NYHA) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ после трех и более месяцев оптимальной медикаментозной терапии с ожидаемой продолжительностью жизни с хорошим функциональным статусом не менее 1 года: – с ишемической этиологией (через 40 дней после инфаркта миокарда)	I	A	70, 71
Следует рассмотреть возможность применения ИКД-терапии для уменьшения риска ВСС у пациентов с симптоматической ХСН (II–III ФК NYHA) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ после трех и более месяцев оптимальной медикаментозной терапии с ожидаемой продолжительностью жизни с хорошим функциональным статусом не менее 1 года: – с неишемической этиологией	IIa	A	71, 332, 333, 334

ВСС – внезапная сердечная смерть; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

^a Класс рекомендации.

^b Уровень доказательности.

^c Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

щей смертности на 31% (ОР 0,69 [95% ДИ 0,51, 0,93], $p = 0,016$). Последующий анализ результатов этого исследования показал, что эффект ИКД в этой популяции зависел от времени [335] и что самая большая польза лечения отмечалась у пациентов, перенесших учетный ИМ ранее остальных.

Существуют данные по уменьшению общей и аритмической смертности у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (с неишемической этиологией), хотя доказательная база по применению ИКД у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (т. е. с ишемической этиологией) намного больше. В основу современных показаний к ИКД-терапии у пациентов с неишемической кардиомиопатией (КМП), дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью положены результаты исследований: CAT [337], AMIOVIRT [338], DEFINITE [332], SCD-HeFT [71] и крупного метаанализа [333] рандомизированных контролируемых исследований. В исследовании CAT [337] показатели кумулятивной выживаемости в группе ИКД и группе контроля были сходными и не имели статистически достоверных различий после двух и четырех лет наблюдения. По результатам исследования AMIOVIRT [338], общая смертность и качество жизни у пациентов с неишемической КМП и неустойчивыми ЖТ в группе амиодарона и в группе ИКД не имели статистически достоверных различий. Наконец, по данным исследования DEFINITE [332], у той же категории пациентов снижение риска смерти от всех причин вследствие применения ИКД-терапии не имело статистически достоверного подтверждения. Только снижение риска аритмической смерти (по сути — ВСС) от ИКД-терапии было статистически достоверным. Исследование SCD-HeFT [71] про-

демонстрировало, что у пациентов с ХСН II и III ФК по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$ ИКД-терапия статистически достоверно снижает смертность от всех причин на 23%. Но следует учитывать, что в исследовании изучалась смешанная группа пациентов, состоящая на 52% из пациентов с ишемической КМП и на 48% с неишемической КМП.

Обращает на себя внимание одно из последних значительных исследований DANISH [334], в котором изучалась эффективность ИКД-терапии у пациентов с неишемической КМП. В рандомизированном контролируемом исследовании 556 пациентам с симптоматической систолической сердечной недостаточностью (ФВЛЖ $\leq 35\%$) неишемического генеза были установлены ИКД. Контрольную группу составили 560 пациентов, получавшие обычную медикаментозную терапию, соответствующую таковой в первой группе. В обеих группах 58% участников получали СРТ. Первичной конечной точкой являлась смерть от любой причины, вторичной — ВСС и смерть от сердечно-сосудистых причин. Период наблюдения составил 67,7 месяца, первичной конечной точки достигли 120 пациентов (21,6%) в группе ИКД и 131 пациент (23,4%) в контрольной группе (ОР 0,87 [95% ДИ 0,68—1,12] $p = 0,28$). Внезапная сердечная смерть была отмечена у 24 пациентов (4,3%) в группе ИКД и у 46 пациентов (8,2%) в контрольной группе (ОР 0,50 [95% ДИ 0,31—0,82] $p = 0,005$). Таким образом, в данном исследовании различия в смертности от всех причин и сердечно-сосудистых причин не были статистически достоверными, и только показатель ВСС в группе ИКД статистически достоверно отличался от показателя в контрольной группе.

Крупный метаанализ [333] объединил пять упомянутых исследований (CAT [337], AMIOVIRT [338], DEFINITE [332], SCD-HeFT [71], COMPANION [329]) с общим количеством пациентов, равным 1854. Анализ показал достоверное снижение показателя общей смертности среди пациентов с ИКД и СРТ-Д устройствами по сравнению с группой медикаментозной терапии (ОР 0,69 [95% ДИ 0,55—0,87] $p = 0,002$). Данные метаанализа показывают, что группа пациентов была достаточно однородна и даже при исключении пациентов с СРТ показатель снижения смертности сохранял статистическую достоверность. Вероятно, в самих исследованиях количество включенных пациентов не позволяло достичь статистической достоверности в снижении показателя смертности от всех причин, а метаанализ, объединив значительное число наблюдений, подвел этот показатель к статистической достоверности. Однако в целом нельзя оставлять без внимания то, что четыре исследования (CAT [337], AMIOVIRT [338], DEFINITE [332], DANISH [334]), посвященные изучению эффективности ИКД-терапии у пациентов с ишемической КМП и дисфункцией ЛЖ, не продемонстрировали достоверного снижения смертности от всех причин среди пациентов с ИКД в сравнении с контрольной группой.

6.1.3. Применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН IV ФК (NYHA), ожидающих трансплантации сердца (табл. 28)

В настоящее время не существует рандомизированных исследований, которые доказывали бы пользу ИКД у пациентов с ХСН IV ФК (NYHA). Как правило, ИКД не рекомендован пациентам с тяжелыми симптомами, не отвечающим на медикаментозную терапию и не подходящим для СРТ, имплантации устройств механической поддержки левого желудочка или трансплантации сердца [10, 13]. Однако ситуация может быть иной в случае пациентов с амбулаторной ХСН IV ФК (NYHA), ожидающих трансплантации сердца. Такие пациенты чаще всего ждут трансплантации не менее года и находятся в группе высокого риска в отношении внезапной смерти.

Результаты двух обсервационных исследований с общей выборкой почти 2000 пациентов — одно достаточно новое [339], второе более старое (с редким назначением β -адреноблокаторов) [340] — свидетельствуют о росте выживаемости в этой группе пациентов после установки ИКД.

6.1.4. Применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН в сочетании с сердечной ресинхронизирующей терапией

Известно, что сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) снижает риск смерти от всех причин у пациентов с ХСН (II, III, IV ФК по NYHA) и широким комплексом QRS (более 120—130 мс), однако данные о ее влиянии на риск внезапной сердечной смерти противоречивы (табл. 29). Достоверно доказано, что СРТ в сочетании с ИКД снижает риск смерти от всех причин, в том числе риск внезапной сердечной смерти. Сочетание данных видов терапии в одном устройстве, называемом «СРТ-Д», по сути расширяет применение ИКД-терапии, повышая класс показаний для пациентов с ХСН II ФК по NYHA и открывая возможность использования ИКД-терапии у пациентов с амбулаторной ХСН IV ФК (NYHA).

6.2. Желудочковая экстрасистолия у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией левого желудочка

Желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и эпизоды неустойчивой ЖТ (НУЖТ) достаточно часто наблюдаются у пациентов с дисфункцией ЛЖ и могут быть как следствием, так и причиной дисфункции ЛЖ. ЖЭ и НУЖТ у пациентов со структурной патологией сердца сопряжены с повышенным риском смерти, причем число ЖЭ, превышающее 10 в час, и эпизоды НУЖТ являются общепринятыми маркерами высокого риска [357]. Если на фоне ЖЭ или НУЖТ у пациента возникают симптомы либо снижается ФВЛЖ («тахикардическая кардиомиопатия»), следует рассмотреть назначение амиодарона или выполнение катетерной абляции (табл. 30).

Таблица 28. Применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН ФК IV по NYHA, ожидающих трансплантации сердца

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Следует рассмотреть возможность применения ИКД-терапии для первичной и вторичной профилактики ВСС у пациентов, ожидающих трансплантации сердца вне лечебного учреждения	IIa	СС	339, 340

ВСС — внезапная сердечная смерть; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 29. Сердечная ресинхронизирующая терапия с ИКД^а в первичной профилактике внезапной смерти у пациентов с синусовым ритмом и ХСН II ФК (NYHA)

Рекомендация	Класс ^б	Уровень ^с	Ссылка ^д
СРТ-Д рекомендована для уменьшения морбидности, предупреждения прогрессирования заболевания, снижения риска госпитализаций, общей и внезапной смертности пациентам с ХСН ФК II по NYHA, ФВЛЖ $\leq 30\%$, QRS ≥ 130 мс, по типу БЛНПГ, с синусовым ритмом и оптимальной медикаментозной терапией, когда прогнозируемый срок их жизни с хорошим функциональным статусом превышает 1 год	I	A	163, 341–348
СРТ-Д можно рассматривать для уменьшения морбидности, предупреждения прогрессирования заболевания, снижения риска госпитализаций, общей и внезапной смертности, пациентам с ХСН ФК II по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс, по типу не БЛНПГ, с синусовым ритмом и оптимальной медикаментозной терапией, когда прогнозируемый срок их жизни с хорошим функциональным статусом превышает 1 год	IIb	A	163, 346–349
СРТ-Д рекомендована для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН, снижения риска внезапной и общей смертности у пациентов с ХСН III–IV (амбулаторный) ФК по NYHA, синусовым ритмом, длительностью QRS ≥ 130 мс, при БЛНПГ, ФВЛЖ $\leq 35\%$ и оптимальной медикаментозной терапией, когда прогнозируемый срок их жизни с хорошим функциональным статусом превышает 1 год	I	A	341–345
СРТ-Д следует рассматривать для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН, снижения риска внезапной и общей смертности у пациентов с ХСН III–IV (амбулаторный) ФК по NYHA, синусовым ритмом, длительностью QRS ≥ 150 мс, по типу не БЛНПГ, ФВЛЖ $\leq 35\%$ и оптимальной медикаментозной терапией, когда прогнозируемый срок их жизни с хорошим функциональным статусом превышает 1 год	IIa	A	342–345
СРТ-Д следует рассматривать для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН, снижения риска внезапной и общей смертности у пациентов, нуждающихся в длительной постоянной желудочковой стимуляции, с ХСН II–IV (амбулаторный) ФК по NYHA, длительностью QRS ≥ 120 мс, ФВЛЖ $\leq 35\%$ и оптимальной медикаментозной терапией, когда прогнозируемый срок их жизни с хорошим функциональным статусом превышает 1 год	IIa	C	350–353

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

^а Настоящие рекомендации касаются только СРТ-Д, так как исследования эффектов ресинхронизирующей терапии у пациентов с II ФК (NYHA) проводились только с использованием СРТ-Д.

^б Класс рекомендации.

^с Уровень доказательности.

^д Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 30. Лечение пациентов с дисфункцией левого желудочка и желудочковыми экстрасистолами

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
У пациентов с частыми симптоматическими ЖЭ или НУЖТ:			
– следует рассмотреть лечение амиодароном	IIa	B	71
– следует рассмотреть выполнение катетерной аблации	IIa	B	354–356
– следует рассмотреть выполнение катетерной аблации у пациентов с дисфункцией ЛЖ на фоне ЖЭ	IIa	B	354–356

ЖЭ – желудочковая экстрасистола; ЛЖ – левый желудочек; НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Высокая частота ЖЭ (> 24%) у пациентов с дисфункцией ЛЖ и короткий интервал сцепления ЖЭ (< 300 мс) свидетельствуют о развитии кардиомиопатии, вызванной ЖЭ [355]. У таких пациентов катетерная абляция помогает подавить ЖЭ и восстановить функцию ЛЖ [354].

6.3. Устойчивая желудочковая тахикардия

6.3.1. Медикаментозная терапия

Лечение пациентов с дисфункцией ЛЖ и устойчивой ЖТ в сочетании с ХСН или без нее проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН, так же как и пациентов с дисфункцией ЛЖ без ЖТ [10]. Медикаментозная терапия устойчивой ЖТ должна быть направлена на максимальную блокаду симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему (табл. 31). В исследовании MADIT-II у пациентов с ИКД, получавших максимальные дозы β-адреноблокаторов, наблюдали существенное уменьшение числа повторных эпизодов ЖТ или ФЖ, требовавших включения ИКД, по сравнению с пациентами, которые не получали β-адреноблокаторов (ОР 0,48 [95% ДИ 0,26, 0,89], $p = 0,02$) [10]. В исследовании OPTIC сравнивали лечение β-адреноблокаторами, соталолом и β-адреноблокаторами в сочетании с амиодароном для профилактики разрядов ИКД, связанных с ЖТ и ФЖ [171]. Лечение амиодароном в сочетании с β-адреноблокаторами сопровождалось существенным уменьшением частоты разрядов ИКД по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами (ОР 0,27 [95% ДИ 0,14, 0,52], $p < 0,001$) и с монотерапией соталолом (ОР 0,43 [95% ДИ 0,22, 0,85], $p = 0,02$). Однако в группе соталолола и в группе комбинированной терапии амиодароном и β-адреноблокаторами частота отмены препаратов в связи с нежелательными эффектами была существенно выше. Так, частота отмены через 1 год от начала лечения составила 18,2%

для амиодарона, 23,5% для соталолола и лишь 5,3% для β-адреноблокаторов.

В исследовании SCD-HeFT пациенты с дисфункцией ЛЖ и ХСН ФК II или III по NYHA в соответствии условиями рандомизации в 3 группах терапии получали: 1) стандартную терапию ХСН; 2) стандартную терапию ХСН в сочетании с амиодароном; 3) стандартную терапию ХСН в сочетании с однокамерным ИКД [71]. По результатам исследования дополнение лечения амиодароном не оказало влияния на показатели летальности в группе комбинированной терапии по сравнению с группой, где пациенты получали только стандартную терапию ХСН.

6.3.2. Катетерная абляция (табл. 32)

У пациентов со структурной патологией сердца катетерная абляция устойчивой ЖТ может привести к резкому прекращению или уменьшению частоты повторных эпизодов ЖТ, в зависимости от субстрата аритмии.

6.3.2.1. Пациенты с дисфункцией левого желудочка

У пациентов с дисфункцией ЛЖ и устойчивой ЖТ патофизиологический механизм аритмии зачастую заключается в формировании круга реинтри на фоне рубцовых изменений, и целью абляции является критический перешеек в этом круге реинтри. ЖТ у таких пациентов чаще всего имеет мономорфный характер. Выявить ЖТ при ЭФИ помогают данные ЭКГ в 12 отведениях, записанной во время клинической ЖТ, а при ее отсутствии у пациентов с ИКД следует опираться на длину цикла во время ЖТ в архивированных электрограммах. Чаще всего для абляции применяют орошаемые катетеры, которые дают более глубокое повреждение и на которых реже образуется нагар во время доставки энергии.

В настоящее время нет идеальной стратегии абляции. Не существует рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали бы катетерную абляцию и воздействие на субстрат аритмии

Таблица 31. Лечение пациентов с дисфункцией левого желудочка и повторными эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Всем пациентам с дисфункцией ЛЖ и устойчивой ЖТ рекомендуется оптимизация медикаментозной терапии ХСН в соответствии с современными рекомендациями	I	C	10
Следует рассмотреть вопрос о назначении амиодарона для профилактики ЖТ у пациентов с ИКД и без него	IIa	C	71

ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЛЖ – левый желудочек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

^a Класс рекомендации.

^b Уровень доказательности.

^c Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 32. Предотвращение повторных эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с дисфункцией левого желудочка и устойчивой желудочковой тахикардией

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Экстренная катетерная абляция в специализированном и имеющем достаточный опыт центре рекомендована пациентам с непрерывно рецидивирующей ЖТ или электрическим штормом, приводящим к частым повторным разрядам ИКД	I	B	197
Назначение амиодарона или катетерная абляция показаны пациентам с частыми повторными разрядами ИКД, обусловленными устойчивой ЖТ. При отсутствии эффекта от амиодарона возможно назначение препаратов I-V класса [фениитоин, мексилетин]	I I	B C	71, 171, 198–200
Пациентам, направленным на катетерную абляцию, рекомендуется установка ИКД вне зависимости от результатов абляции	I	C	Мнение экспертов, участвовавших в подготовке данных рекомендаций
У пациентов с ИКД вопрос о назначении амиодарона или о проведении катетерной абляции должен быть рассмотрен после первого разряда ИКД по поводу устойчивой ЖТ	IIa	B	71, 198–200

ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

у пациентов с ЖТ. Также нет единого мнения о надлежащей конечной точке этой процедуры. Без сомнения, следует стремиться к устранению всех клинических ЖТ, однако более предпочтительной конечной точкой может быть отсутствие любых индуцируемых ЖТ.

В случае электрического шторма катетерная абляция способна быстро прекратить это угрожающее жизни явление, а также снизить частоту повторных эпизодов электрического шторма по сравнению с медикаментозной терапией без других вспомогательных средств [197]. У пациентов с ЖТ на фоне постинфарктного рубца исход катетерной абляции обычно лучше, чем у пациентов с ЖТ при неишемической кардиомиопатии. Роль катетерной абляции в лечении устойчивой ЖТ оценивали в рамках пяти проспективных исследований [198–202]. В многоцентровом исследовании Multicenter Thermocool частота непосредственного успеха процедуры, под которым понимали исчезновение любой индуцируемой ЖТ, составила 49%, а среднесрочная свобода от ЖТ через 6 месяцев наблюдения — 53% [199]. В многоцентровом исследовании Cooled RF частота непосредственного успеха процедуры, под которым понимали исчезновение любой индуцируемой ЖТ, составила 41% [198]. Свобода от повторных эпизодов ЖА была зафиксирована у

46% пациентов при продолжительности наблюдения 8 ± 5 месяцев. В проспективном исследовании Euro-VT непосредственный успех абляции был достигнут у 81% пациентов, а свобода от повторной ЖТ — у 51% пациентов [200]. В исследовании SMASH-VT оценивали роль катетерной абляции у пациентов, ранее перенесших ИМ и имевших сниженную ФВЛЖ [201]. Всем пациентам с ФЖ, ЖТ с нарушениями гемодинамики, а также пациентам с обмороками и индуцируемой ЖТ устанавливали ИКД во время эндокардиального ЭФИ. В контрольной группе пациентам только устанавливали ИКД. В этом исследовании пациенты не получали антиаритмических препаратов. Катетерную абляцию выполняли в соответствии с характером субстрата с целевым воздействием на патологические желудочковые потенциалы при синусовом ритме, без необходимости индукции ЖТ. В период наблюдения (средняя продолжительность 23 ± 6 месяцев) отмечали существенное уменьшение частоты эпизодов ЖТ: от 33% в контрольной группе до 12% в группе абляции. Частота обоснованных срабатываний ИКД также снизилась после катетерной абляции с 31 до 9%.

В проспективном рандомизированном исследовании VTACHN сравнивали катетерную абляцию и отсутствие дополнительной терапии, за исключением

ИКД, у пациентов с перенесенным ИМ, сниженной ФВЛЖ ($\leq 50\%$) и ЖТ со стабильной гемодинамикой [202]. Первичной конечной точкой было время до первого рецидива ЖТ или ФЖ. Выживаемость без повторной ЖТ в течение 24 месяцев была выше в группе аблации по сравнению с контрольной группой (47 против 29%, ОР 0,61 [95% ДИ 0,37, 0,99], $p = 0,045$). Среднее число обоснованных срабатываний ИКД в пересчете на одного пациента в год снизилось после катетерной аблации с $3,4 \pm 9,2$ до $0,6 \pm 2,1$ ($p = 0,018$). Катетерная аблация в этом исследовании не влияла на смертность.

В целом успех катетерной аблации ЖТ в каждом конкретном случае зависит от размеров постинфарктного рубца, который можно оценить по областям низкого вольтажа при электроанатомическом картировании [223]. Эффективность аблаций значительно повышается, если они выполняются в специализированных центрах [224].

6.3.2.2. Тахикардия с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса (табл. 33)

Тахикардия с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса — редкий вариант тахикардии с механизмом макрорентри, где антеградным путем обычно служит правая ножка, а ретроградным путем — левая ножка. На поверхностной ЭКГ в 12 отведениях у таких пациентов имеются признаки блокады левой ножки. Тахикардия с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса часто сопряжена с кардиомиопатией [360]. Катетерная аблация одной из ножек пучка Гиса обычно позволяет полностью излечить заболевание, при этом правая ножка является более удобной мишенью благодаря простому доступу при аблации [360]. Так как эта процедура не влияет на органическое заболевание, рекомендуется одновременная установка ИКД [360].

6.3.3. Имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор

Установка ИКД пациентам с устойчивой ЖТ сопровождается увеличением выживаемости по сравнению с антиаритмической терапией. На сегодняшний день нет исследований, в которых бы сравнивали

установку ИКД и катетерную аблацию без ИКД у пациентов с устойчивой ЖТ. Учитывая небольшой объем данных и высокую частоту рецидивов устойчивой ЖТ после катетерной аблации, установка ИКД целесообразна всем пациентам с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $< 45\%$) и устойчивой ЖТ.

7. Кардиомиопатии

Кардиомиопатии — группа заболеваний миокарда, общим для которых является нарушение структуры и функции миокарда желудочков, не имеющее связи с гемодинамически значимым стенозом коронарной артерии или чрезмерной перегрузкой миокарда [361]. Кардиомиопатии классифицируют в соответствии с морфологическими и функциональными признаками и далее распределяют на наследственные и ненаследственные варианты. В большинстве случаев кардиомиопатии сопряжены с ЖА и повышенным риском ВСС, причем риск ВСС зависит от нозологической формы кардиомиопатии и тяжести заболевания.

7.1. Дилатационная кардиомиопатия

7.1.1. Определение, эпидемиология и выживаемость

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением и систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии чрезмерной перегрузки миокарда или ИБС, по своей степени достаточной для глобального нарушения систолической функции [361]. Некоторые генетические дефекты, которые лежат в основе ДКМП, также могут провоцировать развитие систолической дисфункции без дилатации ЛЖ или формирование рубцов миокарда, которые можно выявить только при МРТ сердца.

ДКМП развивается вне зависимости от возраста и национальности. Во взрослом возрасте ДКМП чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Общая распространенность ДКМП составляет 1:2500, а приблизительная заболеваемость — 7 случаев на 100 000 в год [362]. В детском возрасте заболеваемость ДКМП составляет 0,57 на 100 000 в год [363].

Таблица 33. Предотвращение повторных эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Катетерная аблация рекомендуется в качестве метода первого выбора при желудочковой тахикардии у пациентов с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса	I	C	358, 359

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

По меньшей мере у 20% взрослых с ДКМП обнаружены потенциально патогенные генетические мутации, и у 10—20% родственников больных ДКМП при скрининговом обследовании также выявляется данное заболевание [364]. Чаще всего находят мутации гена саркомера и гена белка десмосом, а у пациентов с нарушением проведения часто обнаруживают мутации гена ламина А/С (LMNA) и гена десмина [365, 366]. У небольшой доли пациентов выявляют X-связанное заболевание, которое вызывается мутациями гена дистрофина. ДКМП может также быть следствием многих приобретенных заболеваний, в том числе воспалительных, инфекционных и системных, а также может быть обусловлена некоторыми лекарственными препаратами и токсинами. Некоторые пациенты имеют генетическую предрасположенность к ДКМП, которая в таких случаях развивается под воздействием внешних причин, включая инфекционные заболевания, цитотоксические препараты, алкоголь или беременность.

7.1.2. Принципы стратификации риска и лечение (табл. 34)

Показатель общей смертности в общей выборке взрослых пациентов с ДКМП значительно снизился, благодаря применению нейрогормональных модуляторов (антагонистов) и антиаритмических устройств [370]. У детей с ДКМП в течение первого года жизни смертность достаточно высока, однако в дальнейшем во многих случаях функция сердца восстанавливается либо дети остаются в клинически стабильном состоянии [371]. Основными причинами сердечно-сосудистой смертности при ДКМП являются прогрессирующая ХСН и ВСС на фоне ЖА или, реже, брадиаритмии. Множество неинтервенционных показателей рассматривались в качестве предикторов внезапной смерти, однако последний метаанализ 45 исследований с общей выборкой 6088 пациентов показал, что функциональные и электрокардиографические показатели лишь умеренно различаются для групп высокого и среднего риска. Самое высокое отношение шансов (ОШ) было установлено для фрагментированного QRS и альтернации зубца Т, однако ни один из данных тестов не имел существенной прогностической значимости [131]. Роль МРТ сердца оценивали в рамках метаанализа девяти исследований на пациентах с неишемической кардиомиопатией [372], согласно которому позднее гадолиниевое усиление связано с повышенным риском смерти от любых причин, госпитализации по поводу ХСН и ВСС. Однако дополнительную ценность позднего гадолиниевого усиления в сравнении с другими прогностическими маркерами еще предстоит определить.

Эндокардиальное ЭФИ с программируемой желудочковой стимуляцией с целью индукции аритмий также может играть определенную роль у пациентов с ДКМП [131].

7.1.2.1. Исследования по применению имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора при дилатационной кардиомиопатии

В ряде исследований сравнивали применение ИКД, в сочетании с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ) или без нее, с плацебо или амиодароном у пациентов с ДКМП [71, 166—169, 329, 332—334, 338]. Большинство этих исследований проводились уже в то время, когда оптимальная медикаментозная терапия включала ингибиторы АПФ, β -блокаторы и АМР [370]. Первые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по применению ИКД были недостаточно мощными для выявления клинически значимых различий в выживаемости, а в некоторых исследованиях (например, исследование DEFINITE) общая смертность была ниже, чем предполагалось до набора пациентов. Продолжительность наблюдения в некоторых исследованиях была относительно небольшой; кроме того, до сих пор не установлено, какое значение имеют обоснованные срабатывания ИКД для прогноза. Ни в одном исследовании не выполняли проспективную оценку пользы ИКД в отдельных этиологических подгруппах ДКМП.

7.1.2.2. Первичная профилактика

В четырех рандомизированных исследованиях (CAT [337], AMIOVIRT [338], DEFINITE [332] и SCD-HeFT [71]) оценивали результаты применения ИКД для первичной профилактики ВСС в отсутствие какой-либо иной терапии. Еще в одном исследовании, COMPANION [329], сравнивали ИКД, бивентрикулярный электрокардиостимулятор и терапию амиодароном у пациентов с последней стадией ХСН (III или IV ФК NYHA) и длительностью QRS > 120 мс. Эти исследования различались по дизайну: в исследованиях CAT, AMIOVIRT и DEFINITE включали только пациентов с неишемической ДКМП, тогда как в исследованиях SCD-HeFT и COMPANION включали пациентов с ишемической и неишемической дисфункцией ЛЖ. Только в исследовании COMPANION было показано статистически достоверное снижение показателя внезапной смерти при использовании ИКД по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией. Показатель общей смертности был ниже в группе ИКД по сравнению с группой оптимальной медикаментозной терапии (ОР 0,50 [95% ДИ 0,29, 0,88], $p = 0,015$), однако в группе ИКД отмечали достоверно более высокий риск нежелательных явлений средней или тяжелой степени по любой причине (69 против 61% в группе оптимальной медикаментозной терапии, $p = 0,03$). Анализ объединенных данных пяти исследований, посвященных первичной профилактике (общая выборка 1854 пациентов с неишемической ДКМП), показал статистически достоверное снижение общей смертности на 31% при использовании ИКД по

Таблица 34. Стратификация риска и ведение пациентов с дилатационной кардиомиопатией

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Пациентам с ДКМП рекомендована оптимальная медикаментозная терапия (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и АМР) для уменьшения риска ВСС и прогрессирующей ХСН	I	A	10
Пациентам с ДКМП и ЖА рекомендовано быстрое выявление и устранение аритмогенных факторов (например, прием аритмогенных препаратов, гипокалиемия) и сопутствующих заболеваний (например, заболевания щитовидной железы)	I	C	10
Пациентам с ДКМП в стабильном состоянии со средним риском ИБС и впервые возникшей ЖА рекомендована коронарная ангиография	I	B	10
Пациентам с ДКМП и желудочковыми аритмиями (ЖТ/ФЖ) с ожидаемой продолжительностью жизни > 1 года и хорошим функциональным статусом рекомендована ИКД-терапия	I	A	166–169
Пациентам с ДКМП, ХСН (II–III ФК NYHA) и ФВЛЖ ≤ 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию продолжительностью ≥ 3 месяцев, с ожидаемой продолжительностью жизни > 1 года и хорошим функциональным статусом следует рассмотреть применение ИКД-терапии	IIa	A	71, 332, 333, 334
Пациентам с ДКМП и ЖТ, связанной с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса, при отсутствии ответа на медикаментозную терапию рекомендована катетерная абляция	I	B	10, 222, 358, 359
У пациентов с ДКМП и подтвержденной патогенной мутацией LMNA при наличии клинических факторов риска следует рассмотреть возможность применения ИКД-терапии ^д	IIa	B	79
У пациентов с повторяющимися обоснованными срабатываниями ИКД, несмотря на оптимальное программирование устройства, следует рассмотреть назначение амиодарона	IIa	C	243
У пациентов с ДКМП и ЖА, не связанной с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса, при отсутствии ответа на медикаментозную терапию можно рассмотреть катетерную абляцию	IIb	C	367
Для стратификации по риску ВСС можно рассмотреть выполнение ЭФИ с ПСЖ с целью индукции аритмии	IIb	B	131
Не рекомендуется назначать амиодарон для лечения бессимптомной НУЖТ у пациентов с ДКМП	III	A	329, 338
Не рекомендуется назначать блокаторы натриевых каналов и дронедазон для лечения ЖА у пациентов с ДКМП	III	A	144, 368, 369

АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ВСС – внезапная сердечная смерть; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ЖА – желудочковая аритмия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ПСЖ – программируемая стимуляция желудочков; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФЖ – фибрилляция желудочков; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭФИ – электрофизиологическое исследование; LMNA – ламин А/С; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

^д Факторы риска у пациентов с подтвержденной мутацией LMNA: НУЖТ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, ФВЛЖ < 45% при первом обследовании, мужской пол и не-миссенс мутации (вставка, делеция, укорочение или мутации, влияющие на механизм сплайсинга).

сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОР 0,69 [95% ДИ 0,55, 0,87], $p = 0,002$) [333]. Этот эффект сохранялся и при исключении из анализа результатов исследования COMPANION (ОР 0,74 [95% ДИ 0,58, 0,96], $p = 0,02$) [333]. Последним является исследование DANISH [334]. В рандомизированном, контролируемом исследовании 556 пациентам с симптоматической систолической сердечной недостаточностью (ФВЛЖ $\leq 35\%$) неишемического генеза были установлены ИКД. Контрольную группу составили 560 пациентов, получавшие обычную медикаментозную терапию, соответствующую таковой в первой группе. В обеих группах 58% пациентов получали СРТ. В данном исследовании различия в смертности от всех причин (ОР 0,87 [95% ДИ 0,68—1,12], $p = 0,28$) и от сердечно-сосудистых причин не были статистически достоверными и только показатели ВСС в группе ИКД и в контрольной группе обладали статистически достоверными различиями (ОР 0,50 [95% ДИ 0,31—0,82], $p = 0,005$). Результаты данного исследования, как и некоторых предыдущих исследований, не могли не сказаться на уровне показаний и степени доказанности. Комитет экспертов посчитал необходимым снизить класс показаний до IIa для ИКД-терапии как средства первичной профилактики ВСС у пациентов с ДКМП, ХСН (II—III ФК NYHA) и фракцией выброса $\leq 35\%$ относительно текущих Европейских клинических рекомендаций [2].

7.1.2.3. Вторичная профилактика

В трех исследованиях (AVID [168], CASH [167] и CIDS [166]) оценивали применение ИКД для вторичной профилактики у пациентов с остановкой сердца или симптоматическими ЖА в анамнезе. В исследовании CASH пациенты по результатам рандомизации получали ИКД или один из трех препаратов: амиодарон, метопролол или пропафенон, однако исследование в группе пропафенона было досрочно прекращено в связи с ростом смертности. В окончательный анализ были включены данные по группам амиодарона и метопролола. В целом в этих трех исследованиях приняли участие 1963 пациента, из которых только у 292 (14,8%) была неишемическая кардиомиопатия. Исследования AVID и CIDS не показали значимого снижения общей смертности при использовании ИКД у пациентов с неишемической кардиомиопатией; в исследовании CASH результаты для этой подгруппы не сообщались. Исследование CASH отличалось от исследований AVID и CIDS еще и тем, что в нем была выше средняя ФВЛЖ, и более половины пациентов получили эпикардиальные ИКД. Последующий метаанализ по объединенным данным исследований AVID и CIDS показал статистически недостоверное снижение общей смертности на 31% по сравнению с медикаментозной терапией [169].

7.1.2.4. Смертность от конкретных причин

В нескольких исследованиях оценивали лечение отдельных подтипов ДКМП и прогноз при них. Лучшее всего изучена ДКМП, вызванная мутациями гена LMNA, на долю которой приходится 5—10% случаев [79, 365]. Для заболеваний сердца, связанных с мутациями гена LMNA, характерна пенетрантность, зависящая от возраста, с ранним развитием предсердных аритмий и последующими нарушениями проведения с высоким риском внезапной смерти, при этом дилатация ЛЖ и систолическая дисфункция выражены незначительно. Многопараметрический анализ по данным многоцентрового регистра, включившего 269 носителей мутации гена LMNA, показал, что НУЖТ по данным суточного мониторинга ЭКГ, ФВЛЖ $< 45\%$ при первом обследовании, мужской пол и не-миссенс мутации (вставка, делеция, укорочение или мутации, влияющие на механизм сплайсинга) являются независимыми факторами риска злокачественной ЖА [79]. Злокачественная ЖА развивалась только у пациентов, имевших по меньшей мере два из перечисленных факторов риска, и при добавлении каждого последующего фактора отмечалось повышение кумулятивного риска.

7.1.2.5. Лечение желудочковых аритмий при дилатационной кардиомиопатии

Пациентам с ДКМП и рецидивирующей ЖА показана оптимальная медикаментозная терапия, которая включает ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы и АМР в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [10]. По возможности рекомендуется выявить и устранить явные факторы, провоцирующие ЖА (например, аритмогенные препараты, гипокалиемия), или сопутствующие заболевания (например, заболевания щитовидной железы). У пациентов с ДКМП в стабильном состоянии со средним и высоким риском ИБС и впервые возникшей ЖА следует рассмотреть выполнение коронарной ангиографии. У пациентов с повторяющимися обоснованными срабатываниями ИКД на фоне оптимального программирования устройства следует рассмотреть назначение амиодарона [243]. Однако не рекомендуется назначать амиодарон для лечения бессимптомных эпизодов НУЖТ. Не рекомендуется назначать блокаторы натриевых каналов и дронадарон пациентам с дисфункцией левого желудочка, учитывая их аритмогенное действие [144, 167, 369, 373, 374].

7.1.2.6. Аблация при желудочковой тахикардии

Субстрат ЖТ при ДКМП отличается большей сложностью, что отражает полиэтиологичный характер заболевания. Исследования по применению разных стратегий аблации при ДКМП показывают в лучшем случае умеренную эффективность метода, которая не возрастает при использовании эпикардиального и эндокардиального картирования. В одном из по-

следних исследований сравнивали 63 пациентов с неишемической кардиомиопатией и 164 пациента с ишемической дисфункцией ЛЖ [222], при этом абляция клинической ЖТ была успешна только у 18,3% пациентов с неишемической кардиомиопатией. В связи с этим катетерная абляция ЖТ у пациентов с ДКМП должна выполняться только при наличии определенного механизма ЖТ (например, циркуляция возбуждения по ножкам пучка Гиса) и только в медицинских учреждениях с достаточным опытом подобных процедур.

7.2. Гипертрофическая кардиомиопатия

7.2.1. Определение, эпидемиология и выживаемость

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется утолщением стенки ЛЖ, которое невозможно объяснить только перегрузкой ЛЖ [132]. Это определение в равной степени применимо к детям и взрослым и не содержит никаких отсылок к этиологии заболевания. Однако в рамках этого документа все рекомендации по профилактике ВСС при ГКМП касаются пациентов без метаболических, инфильтративных или других заболеваний, которые имеют очень специфическое течение и требуют особого лечения.

По результатам исследований, проводившихся в Северной Америке, Европе, Азии и Африке, распространенность необъяснимой гипертрофии ЛЖ среди взрослого населения составляет от 0,02 до 0,23% и очень редко встречается до 25 лет [132]. ГКМП в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя в большинстве исследований отмечали небольшую перевес по заболеваемости в сторону мужского пола; частота ГКМП в разных этнических группах была сходной [132].

Смертность от аритмий и частота обоснованных срабатываний ИКД в связи с ЖТ/ФЖ в общей популяции пациентов с ГКМП составляет 1—2 и 0,81% соответственно [375, 376]. Другими частыми причинами в структуре сердечно-сосудистой смертности являются ХСН, тромбоемболии и АВ-блокада.

7.2.2. Принципы стратификации риска, лечение и профилактика ВСС (табл. 35)

7.2.3. Желудочковые аритмии на фоне гипертрофической кардиомиопатии

Во время суточного мониторирования ЭКГ НУЖТ отмечаются почти у 25% пациентов [384, 385]. Их распространенность увеличивается с возрастом и коррелирует с толщиной стенки ЛЖ и наличием позднего гадолиниевого усиления на МРТ [386]. НУЖТ при суточном мониторировании ЭКГ сопряжена с повышенным риском ВСС [384]. Появление НУЖТ во время или сразу после физических нагруз-

зок отмечается очень редко, но также может быть связано с повышенным риском ВСС [387].

Подтвержденная устойчивая мономорфная ЖТ (≥ 30 с) не характерна для этой группы пациентов, хотя может встречаться среди пациентов с аневризмами ЛЖ апикальной локализации. У пациентов с длительными эпизодами ЖТ или с появлением симптоматики следует исключить ИБС, если присутствуют факторы риска атеросклероза коронарных артерий [388]. Если устойчивая ЖТ переносится плохо, следует рассмотреть установку ИКД и терапию β -адреноблокаторами или амиодароном для профилактики последующих эпизодов. При наличии признаков очагового происхождения ЖТ можно рассмотреть проведение ЭФИ и абляции.

7.2.4. Принципы стратификации риска и лечение взрослых

Изначально риск ВСС у пациентов с ГКМП оценивали с помощью простой шкалы с небольшим числом клинических параметров [378, 389, 390]. Впоследствии было предложено несколько дополнительных клинических параметров, в том числе фиброз миокарда (по данным МРТ с контрастным усилением), аневризмы ЛЖ апикальной локализации и множественные мутации гена белка саркомера, которые можно использовать для принятия решения об установке ИКД у пациентов в группе среднего риска, при этом база доказательных данных по этим параметрам относительно невелика. В Европейских клинических рекомендациях по ГКМП предлагается использовать специальный калькулятор (HCM Risk-SCD), который позволяет оценить 5-летний риск ВСС [132].

Все прогностические переменные, использованные в этой модели, связаны с повышенным риском ВСС, что подтверждается хотя бы одним опубликованным многопараметрическим анализом (<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Калькулятор разработан специально для пациентов в возрасте от 16 лет и не предназначен для применения у профессиональных спортсменов или пациентов с метаболическими или инфильтративными заболеваниями (например, болезнь Фабри) и синдромами (например, синдром Нунан). В этой модели не учитываются градиенты на ВТЛЖ при физических нагрузках. Калькулятор непригоден также для пациентов, перенесших миктимию или этаноловую абляцию межжелудочковой перегородки.

Инвазивное ЭФИ с ПСЖ не играет значимой роли в стратификации риска ВСС при ГКМП и не рекомендовано для рутинного применения у пациентов с обмороками или симптомами, указывающими на аритмию [132].

В отличие от Европейских клинических рекомендаций по ГКМП [132], мы не включили в настоящий документ рекомендацию III класса для пациентов с расчетным риском $< 4\%$ за

Таблица 35. Профилактика внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Больным ГКМП рекомендуют воздержаться от участия в соревновательных видах спорта ^д	I	C	377
ИКД-терапия рекомендована пациентам, пережившим остановку сердца на фоне ЖТ или ФЖ, а также пациентам с обмороками или нарушениями гемодинамики на фоне спонтанной устойчивой ЖТ, при ожидаемой продолжительности жизни свыше 1 года	I	B	132, 378–383
Стратификация риска с помощью калькулятора HCM Risk-SCD рекомендована для оценки 5-летнего риска у пациентов в возрасте от 16 лет без реанимации вследствие ЖТ или ФЖ в анамнезе и без спонтанной устойчивой ЖТ, сопровождающейся обмороками или нарушениями гемодинамики	I	B	132, 376
Пятилетний риск ВСС рекомендуется оценивать при первичном обследовании и затем регулярно с интервалами 1–2 года либо при изменении клинического состояния	I	B	132, 376
Следует рассмотреть применение ИКД у пациентов с 5-летним риском ВСС $\geq 6\%$ и ожидаемой продолжительностью жизни свыше 1 года после тщательного обследования с учетом риска отдаленных осложнений, а также влияния ИКД на образ жизни, социально-экономический статус и психическое здоровье пациента	IIa	B	132, 379
Можно рассмотреть применение ИКД у пациентов с 5-летним риском ВСС $\geq 4\%$ и $< 6\%$ и ожидаемой продолжительностью жизни свыше 1 года после тщательного обследования с учетом риска отдаленных осложнений, а также влияния ИКД на образ жизни, социально-экономический статус и психическое здоровье пациента	IIb	B	132, 376, 379
Можно рассмотреть применение ИКД у пациентов с 5-летним риском ВСС $< 4\%$ при наличии прогностических факторов и если оценка риска отдаленных осложнений, влияния ИКД на образ жизни, социально-экономический статус и психическое здоровье пациента предполагает пользу от применения ИКД	IIb	B	132, 376, 379
Инвазивное ЭФИ с ПСЖ не рекомендуется для стратификации по риску ВСС	III	C	132

ВСС – внезапная сердечная смерть; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ПСЖ – программируемая стимуляция желудочков; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭФИ – электрофизиологическое исследование; ESC – Европейское общество кардиологов.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

^д Согласно определению ESC, соревновательные виды спорта – любительская или профессиональная спортивная деятельность на регулярной основе с участием в организованных соревнованиях (подробнее смотри соответствующие рекомендации ESC).

5 лет, учитывая некоторые допуски по расчету риска, в связи с чем необходима особая осторожность при исключении этой категории пациентов из списка кандидатов на применение ИКД.

7.2.5. Принципы стратификации риска и лечение детей

Пациентам младше 16 лет после эпизода опасной для жизни ЖА рекомендуется установка ИКД. На сегодняшний день мало данных по использованию клинических маркеров риска для первичной профилактики, особенно у очень маленьких детей (младше 8 лет). Европейские клинические рекомендации

предлагают учитывать тяжелую гипертрофию ЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм или Z-балл ≥ 6), необъяснимые обмороки, НУЖТ и семейный анамнез внезапной смерти в качестве основных факторов риска ВСС у детей [132]. У детей с двумя или более из перечисленных факторов риска следует рассмотреть возможность применения ИКД-терапии. При наличии у ребенка одного фактора риска следует тщательно оценить пользу и риски от ИКД в каждом конкретном случае. В большинстве случаев достаточно установки однокамерного дефибриллятора, что позволяет снизить вероятность осложнений [132].

7.2.6. Профилактика внезапной смерти

7.2.6.1. Медикаментозная терапия и образ жизни

Больным ГКМП рекомендуют воздержаться от участия в соревновательных видах спорта и от интенсивных физических нагрузок, особенно при наличии факторов риска ВСС или градиента на выходном тракте ЛЖ. Применение антиаритмических препаратов для лечения ГКМП в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Амiodарон, вероятно, уменьшает частоту ВОС/ВСС у пациентов с НУЖТ, но во многих исследованиях профилактическая терапия амиодароном не демонстрировала эффективности в отношении профилактики ВСС у пациентов с ГКМП [391, 392]. Дизопирамид и β -адреноблокаторы применяются для лечения обструкции выходного тракта ЛЖ, но нет доказательств того, что они снижают риск ВСС [132]. Европейские клинические рекомендации по ГКМП не рекомендуют выполнение миоэктомии или этаноловой аблации пациентам с обструкцией выходного тракта ЛЖ для уменьшения риска ВСС [132].

7.2.6.2. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Вторичная профилактика. На сегодняшний день нет исследований по применению ИКД при ГКМП, но во многих обсервационных когортных исследованиях и метаанализах показано, что ВОС в анамнезе и устойчивая ЖТ сопряжены с высоким риском последующих смертельных аритмий [379]. Именно поэтому данной небольшой группе пациентов рекомендуется установка ИКД [132].

Первичная профилактика. Пациентам с ГКМП показано стандартное клиническое обследование в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по ГКМП [132]. Такое обследование включает сбор общего и семейного анамнеза, мониторингирование ЭКГ на протяжении 48 ч, трансторакальную эхокардиографию (или МРТ в случае недостаточных размеров акустического окна) и стресс-тест с ограничением по симптоматике. Решение об установке ИКД принимают на основании оценки 5-летнего риска ВСС по калькулятору HCM Risk-SCD и с учетом возраста и общего состояния здоровья пациента.

7.3. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка

7.3.1. Определение, эпидемиология и выживаемость

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) — прогрессирующее поражение сердечной мышцы с характерными проявлениями в виде ЖА, ХСН и ВОС/ВСС [393]. Отличительным гистологическим признаком данного заболевания

является замещение кардиомиоцитов жировой и фиброзной тканью [393, 394]. Клинически АКПЖ проявляется структурными и функциональными изменениями правого желудочка, однако более чем у половины пациентов страдает и левый желудочек [395]. С помощью рабочих критериев, которые включают гистологические, генетические, электрокардиографические показатели и результаты визуализационных исследований, пациентов делят на три диагностических категории: подтвержденное заболевание, пограничное состояние и возможное заболевание [393].

В большинстве случаев АКПЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутациями генов, кодирующих белки десмосом плакоглобин, десмоплакин, плакофилин-2, десмоглеин-2 и десмоколлин-2. В небольшом числе случаев заболевание связано с мутациями недесмосомных генов и с редкими рецессивными мутациями (например, синдром Карваяла и болезнь Наксоса), для которых также характерен кожный фенотип в виде гиперкератоза ладоней и стоп [59].

Распространенность АКПЖ в общей популяции колеблется от 1:1000 до 1:5000 и является частой причиной ВОС/ВСС у спортсменов и людей молодого возраста [396, 397]. Клинические проявления заболевания, включая учащенное сердцебиение, обмороки, ЖТ и ВОС, обычно развиваются между вторым и четвертым десятилетием жизни. Прогрессия заболевания может привести к правожелудочковой ХСН или одновременно к правожелудочковой и левожелудочковой ХСН. Показатели ежегодной смертности от АКПЖ были разными в разных исследованиях и зависели от характеристик исследуемых когорт. По результатам одного метаанализа годовые показатели смертности от сердечных причин, смертности от внесердечных причин и частоты трансплантации сердца составили 0,9, 0,8 и 0,9% соответственно [398].

7.3.2. Принципы стратификации риска и лечение (табл. 36)

7.3.3. Желудочковые аритмии при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Почти у двух третей пациентов с АКПЖ выявляются ЖА при суточном мониторингировании ЭКГ или при ЭКГ в покое, а также по результатам стресс-теста [407—410]. Эти ЖА обычно имеют правожелудочковое происхождение (т. е. морфология блокады левой ножки пучка Гиса), однако ось QRS во время ЖТ обычно отличается от таковой при тахикардии ВТПЖ [411], и во многих случаях отмечается несколько морфологий QRS. В последнем проспективном регистре пациентов с АКПЖ с преимущественным применением ИКД в большинстве случаев отмечали мономорфные ЖТ [412].

Таблица 36. Стратификация риска и лечение больных аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Больным АКПЖ рекомендуют воздержаться от участия в соревновательных видах спорта ^д	I	C	399
Бета-адреноблокаторы в максимальной переносимой дозе рекомендованы в качестве терапии первой линии для устранения симптомов у пациентов с частыми эпизодами ЖЭ и НУЖТ	I	C	Мнение экспертов, участвовавших в подготовке данных рекомендаций
ИКД рекомендован пациентам с внезапной остановкой сердца в анамнезе и ЖТ с нарушениями гемодинамики	I	C	400
Следует рассмотреть назначение амиодарона для устранения симптомов у пациентов с частыми эпизодами ЖЭ и НУЖТ, которые не переносят β-адреноблокаторы или имеют противопоказания к их применению	IIa	C	401, 402
Следует рассмотреть выполнение катетерной аблации в специализированном центре у пациентов с частыми эпизодами симптоматических ЖЭ или ЖТ, не отвечающих на медикаментозную терапию, с целью устранения симптомов и предотвращения срабатываний ИКД соответственно	IIa	B	197, 216, 221, 403, 404
Следует рассмотреть применение ИКД-терапии у пациентов с АКПЖ, имеющих устойчивую ЖТ без выраженных нарушений гемодинамики, с учетом рисков ИКД, включая риск отдаленных осложнений, и пользы такой терапии для пациента	IIa	B	398, 405, 406
Можно рассмотреть применение ИКД у взрослых пациентов с одним или более факторами риска ЖА при ожидаемой продолжительности жизни свыше 1 года после тщательного обследования с учетом риска отдаленных осложнений, а также влияния ИКД на образ жизни, социально-экономический статус и психическое здоровье пациента	IIb	C	Мнение экспертов, участвовавших в подготовке данных рекомендаций
Для стратификации по риску ВСС можно рассмотреть выполнение эндокардиального ЭФИ с ПСЖ	IIb	C	129, 130

АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; ЖА – желудочковая аритмия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистола; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ПСЖ – программируемая стимуляция желудочков; ЭФИ – электрофизиологическое исследование; ESC – Европейское общество кардиологов.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

^д Согласно определению ESC, соревновательные виды спорта – любительская или профессиональная спортивная деятельность на регулярной основе с участием в организованных соревнованиях (подробнее смотри соответствующие рекомендации ESC).

7.3.3.1. Лечение желудочковых аритмий

Объем систематических данных по эффективности антиаритмических препаратов при АКПЖ очень невелик, и неизвестно, как медикаментозная терапия влияет на смертность. Обычно в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с частыми эпизодами ЖЭ или неустойчивой ЖА применяют β-адреноблокатор, в частности соталол, главным

образом на основании исследований серии случаев с оценкой ПСЖ [402]. Однако в последнем обсервационном регистре не наблюдали уменьшения ЖА на фоне лечения β-адреноблокаторами и соталолом [401]; у небольшого числа пациентов для профилактики ЖА была более эффективна терапия амиодароном [401].

Для выявления участков жировой и фиброзной ткани и для планирования аблации ЖА целесообразно эндокардиальное ЭФИ с вольтажным картированием [216, 221, 403, 413]. У пациентов с одной или небольшим числом доминантных морфологий ЖТ чаще удается подавить ЖТ, причем эпикардиальная аблация в данном случае повышает вероятность успешного исхода. Тем не менее антиаритмические препараты и катетерная аблация не обеспечивают надежной защиты от ВСС, и аблация применяется только для уменьшения частоты эпизодов аритмии, но не позволяет улучшить общий прогноз у таких пациентов.

7.3.3.2. Ограничение физической активности

Тренировки на выносливость и участие в соревновательных видах спорта могут ухудшить фенотипические проявления АКПЖ [89, 414]. По этой причине, а также в связи с отсутствием контролируемых исследований, доказывающих пользу физических нагрузок при этом заболевании, пациентам рекомендуют избегать интенсивных физических нагрузок.

7.3.3.3. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Большинство исследований по стратификации риска и применению ИКД имеют ретроспективный одноцентровый дизайн и небольшие исследуемые популяции из тщательно отобранных пациентов с высоким риском. Во многих исследованиях очень поверхностно описаны показания к применению ИКД. В последнем систематическом обзоре (24 исследования) и метаанализе (18 исследований) с общей выборкой 610 пациентов и средней продолжительностью наблюдения 3,8 года [398] годовой показатель частоты обоснованных срабатываний ИКД составил 9,5%. Сложности с постановкой электродов ИКД отмечены в 18,4% случаев, отказ электродов в 9,8% случаев, инфекция в 1,4% случаев и дислокация электродов в 3,3% случаев. Годовой показатель частоты необоснованных срабатываний ИКД составил 3,7%.

Для пациентов, имеющих в анамнезе ВОС, плохо переносимую ЖТ и обмороки, характерен самый высокий риск ВСС (до 10% в год), в связи с чем им рекомендован ИКД [398]. Другими факторами риска ВСС или обоснованного срабатывания ИКД являются подтвержденная устойчивая ЖТ, необъяснимые обмороки, частые эпизоды НУЖТ, семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте, тяжелое поражение правого желудочка, выраженное удлинение QRS, наличие позднего гадолиниевого усиления на МРТ (в том числе с вовлечением ЛЖ), дисфункция ЛЖ и индукция ЖТ во время ЭФИ [129, 130, 398, 400, 406, 415—417]. Более чем у 10% носителей мутаций генов десмосомных белков отмечают сложную или дигенную гетерозиготность, которая может быть

фактором риска больших аритмических событий и ВСС [418]. Учитывая очень разнородные исследования по АКПЖ, сложно говорить о каких-либо определенных рекомендациях по применению ИКД для первичной профилактики в этой группе пациентов. По общему заключению на основании имеющихся данных, ИКД показан пациентам с необъяснимыми обмороками. При отсутствии у пациента обмороков решение об установке ИКД принимают на основании результатов клинического обследования с учетом семейного анамнеза, степени нарушения функции ПЖ и ЛЖ, риска осложнений на протяжении жизни и влияния ИКД на образ жизни пациента, его социально-экономический статус и психологическое здоровье.

7.4. Инфильтративные кардиомиопатии

7.4.1. Амилоидоз сердца

Выделяют два основных типа амилоидоза сердца: амилоидоз легких цепей, вызванный отложением моноклональных легких цепей гамма-глобулинов, и наследственный транстиретин-ассоциированный амилоидоз, при котором нормальный (дикого типа) или мутантный транстиретин откладывается в миокарде [424, 425]. До недавнего времени амилоидоз сердца был сопряжен с очень плохим прогнозом, и медиана выживаемости после появления симптомов ХСН составляла менее 1 года, однако прогресс в области лечения амилоидоза легких цепей способствовал улучшению выживаемости таких пациентов [426].

Почти половина больных амилоидозом сердца умирают внезапно [424, 427]. Причиной смерти обычно является электромеханическая диссоциация, однако описаны случаи устойчивой ЖА, остановленной с помощью ИКД [419]. По данным суточного мониторинга, ЖА присутствует более чем у 25% больных амилоидозом сердца [420—422], однако это, похоже, не является прогностическим фактором ВСС. Повышение уровня сердечных тропонинов и N-концевого натрийуретического пропептида В-типа являются чувствительными маркерами поражения миокарда и позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов с амилоидозом легких цепей, однако не доказано, что эти маркеры можно использовать для выявления кандидатов на установку ИКД. Учитывая ограниченные данные, применение ИКД следует рассматривать во всех случаях амилоидоза легких цепей и наследственного транстиретин-ассоциированного амилоидоза при наличии устойчивой ЖА и ожидаемой продолжительности жизни более 1 года (табл. 37). Для рекомендаций по первичной профилактике на данный момент недостаточно данных.

Таблица 37. Амилоидоз сердца

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Применение ИКД следует рассмотреть для пациентов с амилоидозом легких цепей и наследственным транстретин-ассоциированным амилоидозом при наличии устойчивой ЖА с нарушением гемодинамики и ожидаемой продолжительности жизни более 1 года с хорошим функциональным статусом	Ia	C	419–423

ЖА — желудочковая аритмия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

Таблица 38. Рестриктивная кардиомиопатия

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
ИКД рекомендован пациентам с рестриктивной кардиомиопатией и устойчивой ЖА с нарушениями гемодинамики при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года с хорошим функциональным статусом, с целью снижения риска ВСС	I	C	423, 428–431

ВСС — внезапная сердечная смерть; ЖА — желудочковая аритмия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

^а Класс рекомендации.

^б Уровень доказательности.

^с Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

7.5. Рестриктивная кардиомиопатия (табл. 38)

Под термином рестриктивная кардиомиопатия понимают состояние сердца с преобладанием рестриктивной физиологии, с нормальным или сниженным диастолическим объемом одного или обоих желудочков, нормальным или сниженным систолическим объемом и нормальной толщиной стенки желудочка. Рестриктивная кардиомиопатия — самая редкая из всех кардиомиопатий; она связана с рядом генетических и приобретенных нарушений [423]. В западных странах самой частой причиной рестриктивной кардиомиопатии является амилоидоз, на втором месте — мутации генов саркомерных белков и метаболические нарушения [432].

Клиническим проявлением рестриктивной кардиомиопатии зачастую являются симптомы правожелудочковой и левожелудочковой ХСН, и диагноз устанавливают на основании характерных признаков при неинвазивной визуализации и зондировании сердца. Для рестриктивной кардиомиопатии характерен плохой отдаленный прогноз. У детей выживаемость за 1 год, 2 года и 5 лет составляет 82, 80 и 68% соответственно [428—431]; соответствующая выживаемость без трансплантации сердца составляет 48, 34 и 22% соответственно. По взрослым больным рестриктивной кардиомиопатией данных меньше, но показатели выживаемости на 5 лет сход-

ны с таковыми в детском возрасте. Факторами риска смерти от любых причин являются функциональный класс по NYHA, размер левого предсердия и мужской пол [428—431]. Риск внезапной смерти у детей выше, особенно при наличии признаков ишемии миокарда на ЭКГ.

Лечение рестриктивной кардиомиопатии в основном паллиативное. Для устранения симптомов ХСН назначают диуретики и препараты для контроля частоты сердечных сокращений, чтобы улучшить заполнение левого желудочка. Всем пациентам с ФП назначают антикоагулянты. Проспективных данных по профилактическому применению ИКД у больных рестриктивной кардиомиопатией нет, поэтому показания к применению ИКД для этих пациентов с симптоматической устойчивой ЖА должны быть такими же, как и для других пациентов с заболеваниями миокарда, с учетом краткосрочного прогноза по ХСН. Необходимость первичной профилактики определяют на основании этиологии заболевания и наличия факторов риска ВСС.

7.6. Другие кардиомиопатии

7.6.1. Некомпактный миокард левого желудочка

Под некомпактностью понимают наличие выраженной трабекулярности и глубоких межтрабеку-

Таблица 39. Болезнь Чагаса

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Следует рассмотреть применение ИКД у пациентов с болезнью Чагаса и ФВЛЖ < 40% при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года с хорошим функциональным статусом	IIa	C	437–441

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

^a Класс рекомендации.

^b Уровень доказательности.

^c Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

лярных полостей в толще миокарда левого и/или правого желудочка, часто в сочетании со вторым тонким компактным слоем миокарда, соседствующим с эпикардом [433]. Во некоторых случаях некомпактность миокарда сопряжена с дилатацией желудочка и систолической дисфункцией. Некомпактный миокард левого желудочка может присутствовать как в сочетании с врожденными пороками сердца, так и в изолированной форме. Наследственный характер заболевания отмечается у 18–50% взрослых с изолированной некомпактностью ЛЖ, чаще всего с аутосомно-доминантным типом наследования. У таких больных описаны множественные мутации генов саркомерных белков, белков — переносчиков кальция и других генов, связанных с патогенезом кардиомиопатии, включая гены LMNA, LDB3 и тафазина [434].

Во многих случаях некомпактность ЛЖ не сопровождается какой-либо симптоматикой, но у некоторых больных возможны ХСН, тромбоэмболии, аритмии или ВСС. Факторами риска смертельного исхода являются пожилой возраст, конечный диастолический размер ЛЖ, наличие симптомов ХСН, постоянная или персистирующая ФП, блокада пучка Гиса и сопутствующие нервно-мышечные заболевания, однако очень мало данных указывают на то, что некомпактность ЛЖ сама по себе является показанием к установке ИКД [433—436]. Необходимость ИКД определяют с учетом тяжести систолической дисфункции ЛЖ и наличия устойчивой ЖА, по тем же критериям, что и для больных ДКМП.

7.6.2. Болезнь Чагаса (табл. 39)

Болезнь Чагаса — инфекционное заболевание, вызванное простейшим *Trypanosoma cruzi* и протекающее с поражением миокарда. В настоящее время в мире насчитывается порядка 8—10 млн людей, страдающих этим заболеванием, из них у 20—40% развивается хроническое поражение миокарда, иногда через десятки лет после первичной инфекции. Самыми ранними проявлениями болезни являются нарушения в проводящей системе сердца, включая блокаду правой ножки пучка Гиса и передне-верхний полублок, после чего появляются сегментарные изменения в движении стенки левого желудочка, сложные ЖА, дисфункция синусового узла и более тяжелые нарушения проведения. На поздних стадиях болезни отмечаются прогрессирующая дилатация ЛЖ и систолическая дисфункция [437—441].

Годовой показатель смертности при болезни Чагаса колеблется от 0,2 до 19,2% в зависимости от характера исследуемой популяции. Наиболее достоверные независимые прогностические факторы смертельного исхода — дисфункция ЛЖ, ФК (НУНА) и НУЖТ. При сочетании НУЖТ и дисфункции ЛЖ риск может возрастать в 15 раз.

Основным исследованием по применению ИКД при болезни Чагаса было исследование Gali et al. [441], в котором ИКД был наиболее эффективен при ФВЛЖ < 40%, хотя большинство пациентов с ИКД получали необходимое лечение, независимо от систолической функции ЛЖ.

Продолжение в следующем номере

С требованиями к рукописям, представленным в журнале «Неотложная кардиология Emergency cardiology», вы можете ознакомиться в предыдущих номерах и на сайте журнала <http://www.acutecardioj.ru>