

КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

4'2016

Том 56

Журнал "Кардиология" осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
Тел. (факс): (495) 332-02-47,
(моб. тел.) 8-926-203-82-02
E-mail: kruglova@bionika-media.ru,
kruglova-cardio@mail.ru,
www.cardio-journal.ru

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
www.idbionika.ru

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская
Генеральный директор: Д.А. Огурцов

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милоянина В.В.
Руководитель отдела рекламы:

Корнеев А.С.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,

Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев,
А.П. Голиков, С.П. Голицын,
Н.А. Грацианский, Д.А. Затейщиков, В.И. Капелько,
Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,
В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков
Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,
М.Я. Руда, Е.И. Соколов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)
В.А. Азизов (Баку)
О.Ю. Атьков (Москва)
Ю.В. Белов (Москва)
А.К. Джусипов (Алма-Ата)
Д.Г. Иоселиани (Москва)
Р.С. Карпов (Томск)
Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)
В.Н. Коваленко (Киев)
Р.Д. Курбанов (Ташкент)
Ю.М. Лопатин (Волгоград)
М.И. Попович (Кишинев)
Н.М. Савина (Москва)
Е.И. Чазов (Москва)
С.В. Шалаев (Тюмень)
И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 12. Отпечатано в ОА «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 25.04.2016. Тираж 5000 экз.

Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Бионика Медиа»

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

4'2016
Tom 56

The journal «KARDIOLOGIJA» provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal «KARDIOLOGIJA»
founded in 1961 year
Scientific peer-reviewed medical journal
The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications
of the Supreme Examination Board
The journal «KARDIOLOGIJA»
is cited and indexed:
Web of Science и Scopus

Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific and medical
literature «Cardiomag»

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 5 000 copies

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2013) 0,883

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

Archive: www.cardio-journal.ru

Reprint is possible only with permission
of publishing house

Editorial address:
st. Profsouznayay, 57
117420 Moscow, Russia
E-mail: kruglova@bionika-media.ru
kruglova-cardio@mail.ru,
Tel.(fax): (495) 332-02-47;
8-926-203-82-02

Head of editorial board:
Irina Kruglova

Scientific editors:
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,
Igor Yavelov

Publisher: «Bionica Media»
www.idbionica.ru

Chairman of the Board: Irina Krasivskaya
General Director: D.A. Ogurtsov
Design and imposition: Marina Grigorieva,
Marina Polyakova, Irina Panova,
Anton Smirnov

Subscription and distribution:
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Catalog PRESSA ROSSII:
71440 — Personal, 71441 — Corporate

Editor in Chief of journal: *Yu.N. Belenkov*
Deputy Chief Editor: *B.A. Sidorenko*
Responsible secretarial: *A.A. Liakishev*

EDITORIAL BOARD

M.N. Alekhin, A.V. Ardashev,
T.A. Batyraliev (Bishkek, Kyrgyzstan),
A.P. Golikov, S.P. Golitsyn,
N.A. Gratsiansky, D.A. Zateyschikov, V.I. Kapelko,
Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, M.N. Mamedov,
V.Yu. Mareev, R.G. Oganov, N.R. Paleev, I.V. Pershukov,
N.V. Pogosova, A.V. Pokrovsky, L.V. Rozenshtraukh,
M.Ya. Ruda, E.I. Sokolov

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Armenia, Yerevan)
V.A. Aziz (Baku, Azerbaijan)
O.Yu. Atkov (Moscow, Russia)
Y.V. Belov (Russia, Moscow)
A.K. Dzhusipov (Kazakhstan, Almaty)
D.G. Iosseliani (Moscow, Russia)
R.S. Karpov (Russia, Tomsk)
N.N. Kipshidze (Tbilisi, Georgia)
V.N. Kovalenko Ukraine (Kiev)
R.D. Kurbanov (Uzbekistan, Tashkent)
Yu.M. Lopatin (Russia, Volgograd)
M.I. Popovich (Moldova, Chisinau)
N.M. Savina (Russia, Moscow)
E.I. Chazov (Moscow, Russia)
S.V. Shalaev (Russia, Moscow)
I.S. Yavelov (Moscow, Russia)

Printed: «IPK Chuvashiya», pr. Yakovleva, 13, 428019 Cheboksary, Russia

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Козлов С.Г., Габбасов З.А., Бязрова С.В., Сабурова О.С., Масенко В.П.

Уровень растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования у пациентов с рестенозом после стентирования коронарных артерий

Бабочкин В.Е., Шипулин В.М., Минин С.М., Баталов Р.Е., Гутор С.С., Лышманов Ю.Б., Попов С.В., Ильинов В.Н., Андреев С.Л., Карпов Р.С.

Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3

Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара

Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В., Груздева О.В., Зыков М.В., Калаева В.В., Кашталап В.В., Шафранская К.С., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л.

Связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А.

Угрожающие жизни осложнения у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от реперфузионных вмешательств (по данным Федерального Регистра больных острым коронарным синдромом)

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Глезер М.Г. от лица участников программы ОПТИМУМ

Оценка антигипертензивной эффективности и приверженности пациентов к лечению при использовании новой лекарственной формы периндоприла аргинина в общей клинической практике: программа ОПТИМУМ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С.

Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

АРИТМИИ СЕРДЦА

Фонякин А.В. от имени рабочей группы исследователей

Применение ривароксана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar

CARDIAC ISCHEMIA

5 *S.G. Kozlov, Z.A. Gabbasov, S.V. Byazrova, O.S. Saburova, V.P. Masenko*

Level of Soluble Receptor for Glycation End-Products in Patients With Restenosis After Coronary Artery Stenting

11 *V.E. Babokin, V.M. Shipulin, S.M. Minin, R.E. Batalov, S.S. Gutor, U.B. Lishmanov, S.V. Popov, V.N. Ilyinov, S.L. Andreev, R.S. Karpov*

Interrelation of Electrophysiological and Perfusion Changes in Patients With Left Ventricular Aneurysm

ACUTE CORONARY SYNDROME

16 *A.D. Erlich, N.A. Gratsiansky on behalf of RECORD-3 participants*
Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization

25 *V.N. Karetnikova, A.V. Osokina, M.V. Evseeva, O.V. Gruzdeva, M.V. Zykov, V.V. Kalaeva, V.V. Kashtalap, K.S. Shafranskaya, O.N. Khryachkova, O.L. Barbarash*

Relationship Between Blood Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST Elevation Myocardial Infarction

32 *E.V. Oshchepkova, V.V. Dmitriev*

Life Threatening Complications in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Dependence on Reperfusion Interventions (Data of Federal Register of Patients With Acute Coronary Syndrome)

ARTERIAL HYPERTENSION

36 *M.G. Glezer on behalf of the OPTIMUM program participants*
Evaluation of Antihypertensive Efficacy and Patient Adherence to Treatment With the New Formulation Perindopril Arginine (Orally Disintegrating Tablet) in General Clinical Practice: OPTIMUM Program

CHRONIC HEART FAILURE

42 *A.T. Teplyakov, E.Yu. Pyshnikova, A.V. Andriyanova, V.V. Kalyuzhin, T.E. Suslova, E.N. Nikonova, R.S. Karpov*
Myocardial and Arterial Stiffness — Important Determinant of NT-ProBNP at Development of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction

CARDIAC ARRHYTHMIAS

49 *A.V. Fonyakin on behalf of the working group of researchers*
APPLICATION Rivaroxaban for Secondary Stroke Prevention in Clinical Practice. RESULTS OF RUSSIAN Prospective, Multicenter, Observational Study NEURO-XAR

РАЗНОЕ

Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С.

Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Бураков А.Ю.

Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой

ОБЗОР

Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Головина А.Е., Сайганов С.А.

Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца: следует ли изменить подход?

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ**Приложение для практических врачей****КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ**

Явелов И.С.

Практические аспекты использования перорального антикоагулянта ривароксабана для профилактики неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома

Баринев Э.Ф.

Тромбоксан А2: механизмы образования и внутриклеточные сигнальные системы реализации

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Потешкина Н.Г., Трошина А.А.

Ишемическая болезнь сердца у пациента с метаболическим синдромом: тактика антиангинальной терапии

MISCELLANEOUS

54 *A.A. Boshchenko, A.V. Vrublevsky, R.S. Karpov*

Coronary Flow Reserve in the Left Anterior and Posterior Descending Arteries as an Additional Option to Dipyridamole Stress Echocardiography for Detection of Stenosis

BRIEF COMMUNICATIONS

64 *I.A. Soloveva, E.A. Sobko, I.V. Demko, A.Yu. Kraposhina, N.V. Gordeeva, N.S. Eydemiller, A.Yu. Burakov*

Early Diagnostics and Mathematical Prediction Models Remodeling of the Heart at Patients With Atopic Bronchial Asthma

OVERVIEW

66 *L.L. Bershtein, N.O. Katamadze, A. E. Golovina, S.A. Sayganov*

Revascularization in Stable Ischemic Heart Disease: Whether to Change the Approach?

CARDIOLOGY PRACTICE**Application for practitioners****CLINICAL SEMINARS**

75 *I.S. Yavelov*

Practical Aspects of the Use of Oral Anticoagulant Rivaroxaban for the Prevention of Adverse Outcomes After Acute Coronary Syndrome

83 *E.F. Barinov*

Thromboxane A2: Mechanisms of Synthesis and Intracellular Signaling System of Realization

CASE REPORTS

91 *N.G. Poteshkina, A.A. Troshina*

Coronary Heart Disease at the Patient With Metabolic Syndrome: Strategy of Antianginal Therapy

Уровень растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования у пациентов с рестенозом после стентирования коронарных артерий

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.5-10>

¹С.Г. КОЗЛОВ, ²З.А. ГАББАСОВ, ²С.В. БЯЗРОВА, ²О.С. САБУРОВА, ¹В.П. МАСЕНКО

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ, ²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва Контактная информация: Козлов С.Г. E-mail: bestofall@inbox.ru

Цель исследования — изучение уровня растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (КПГ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стенокардией, у которых возник рестеноз после имплантации стентов с лекарственным покрытием. **Материал и методы.** Измерены уровни растворимого рецептора к КПГ и галектина-3 в крови больных ИБС со стабильной стенокардией ($n=126$), которым в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с помощью стентов с лекарственным покрытием была проведена повторная коронарография. Уровень растворимого рецептора к КПГ в крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для растворимого рецептора к КПГ на микропланшетном фотометре. По результатам коронарографии пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 53 больных, у которых возник рестеноз, во 2-ю группу — 73 пациента без рестеноза. У пациентов обеих групп было проведено сопоставление уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови. **Результаты.** Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови составила 1,15 (0,93; 1,44) нг/мл, в то время как в крови пациентов без рестеноза — 1,46 (1,12; 1,73) нг/мл ($p<0,001$). Различия по уровню растворимого рецептора к КПГ в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза было обусловлено различием уровня растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом (СД) с рестенозом и без рестеноза. У больных СД с рестенозом медиана уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови составила 1,08 (0,91; 1,19) нг/мл, в крови пациентов с СД без рестеноза — 1,27 (0,99; 1,58) нг/мл ($p=0,04$). Различия по уровню растворимого рецептора к КПГ в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза, не имевших СД, не выявлены. **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить наличие связи между возникновением рестеноза и уровнем растворимого рецептора к КПГ у пациентов ИБС и СД после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

Ключевые слова: коронарное стентирование, сахарный диабет, рестеноз, растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования.

Level of Soluble Receptor for Glycation End-Products in Patients With Restenosis After Coronary Artery Stenting

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.5-10>

¹S.G. KOZLOV, ²Z.A. GABBASOV, ²S.V. BYAZROVA, ²O.S. SABUROVA, ¹V.P. MASENKO

¹Institute of Cardiology, ²Institute of Experimental Cardiology of Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Contact information: Kozlov S.G. E-mail: bestofall@inbox.ru

The purpose of research — the study of the level of soluble receptor for advanced glycation end products (CNG) in patients with coronary heart disease (CHD) with angina pectoris who have emerged restenosis after implantation of drug-eluting stents. **Material and methods.** We measured the levels of soluble receptor to the CPG and galectin-3 in the blood of patients with ischemic heart disease with stable angina ($n=126$), which in the first year after endovascular revascularization using stents repeated coronary angiography was performed with drug-coated. The level of soluble receptor to the KPD in the blood was determined by enzyme immunoassay (ELISA) using the kits of the soluble receptor of the KKE («R&D Systems», USA) microplate photometer Sunrise («Tecan», Austria). According to the results of coronary angiography, patients were divided into 2 groups. In Group 1 included 53 patients in whom there was restenosis, in group 2 — 73 patients without restenosis. Patients in both groups were compared to the levels of the soluble receptor of the KKE in the blood plasma. **Results.** The median (25th percentile, 75th percentile) of soluble receptor to the CPG in plasma was 1.15 (0.93; 1.44) ng/ml, while in the blood of patients without restenosis — 1.46 (1.12; 1.73) ng/ml ($p<0,001$). The difference in the level of soluble receptor to the KPD in the blood of patients with restenosis and no restenosis was determined by the difference in the level of soluble receptor to the KPD in patients with diabetes mellitus (DM) with restenosis and without restenosis. DM patients with restenosis median level of soluble receptor in the blood plasma CPG was 1.08 (0.91; 1.19) ng/ml in the blood of patients with diabetes without restenosis — 1.27 (0.99; 1.58) ng/ml ($p=0,04$). Differences in the level of soluble receptor to the KPD in the blood of patients with restenosis and without restenosis, who did not have diabetes, have been identified. **Conclusion.** These data suggest an association between the occurrence of restenosis and the level of soluble receptor to the KPD in patients of CHD and diabetes after implantation of drug-eluting stents.

Key words: coronary stenting; diabetes; restenosis; soluble receptor for advanced glycation end products.

В ряде исследований были получены свидетельства того, что рестеноз у пациентов, подвергшихся стентированию коронарных артерий (КА), связан с уровнем в крови конечных продуктов гликирования (КПГ), накопление которых в организме человека отмечается с возрастом и у больных

сахарным диабетом — СД [1, 2]. Одним из объяснений существования подобной связи является то, что образование КПГ сопровождается изменением структуры белков, входящих в состав сосудистой стенки и приводящих к нарушению их функции [3]. Наряду с этим появилось множество свидетельств того, что взаимодействие КПГ с рецепторами к ним на поверхности клеточных мембран может приводить к нарушению функции клеток и способствовать возникновению разнообразных патологических процессов, включая рестеноз [4].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 3: 5—10

Данные, подтверждающие участие рецепторов к КПП в возникновении рестеноза, были получены в экспериментах на животных, у которых развитие рестеноза предотвращалось блокадой взаимодействия рецепторов к КПП с их лигандами с помощью растворимого рецептора к КПП [5–7].

Существует несколько изоформ рецептора к КПП, которые могут быть продуктами альтернативного сплайсинга мРНК, кодирующих синтез полноценных рецепторов к КПП, а также получаться в результате протеолитического отщепления внеклеточной части рецепторов к КПП под действием ADAM-протеаз — семейства белковых пептидаз, отщепляющих внеклеточный фрагмент мембранных белков [8–12]. Одна из изоформ (esRAGE), образующаяся в результате альтернативного сплайсинга, а также другая изоформа (сRAGE), образующаяся в результате протеолитического отщепления внеклеточной части рецепторов к КПП, являются растворимыми изоформами и обозначаются термином «растворимый рецептор к КПП» (sRAGE). У обеих изоформ в отличие от полноценного рецептора к КПП отсутствует трансмембранный и цитоплазматический домены. Растворимый рецептор к КПП может выступать в качестве рецептора-ловушки для лигандов к рецептору к КПП, тем самым блокируя взаимодействие лигандов с рецепторами к КПП [13]. Результатом этого блокирования является предотвращение нежелательных последствий взаимодействия лигандов с рецепторами к КПП.

Результаты ряда исследований позволили предложить определение уровня растворимого рецептора к КПП для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе рестеноза после стентирования КА [14]. Однако эти исследования немногочисленны, а их результаты носят противоречивый характер.

Целью настоящего исследования была оценка связи между уровнем растворимого рецептора к КПП и возникновением рестеноза у больных стенокардией, подвергшихся стентированию КА с помощью стентов с лекарственным покрытием.

Материал и методы

Под наблюдением находились 126 мужчин и женщин с хроническими формами ИБС в возрасте от 40 до 75 лет, которым в течение первого года после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием была проведена коронарография (КГ).

В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, в первые 2 мес после перенесенного инфаркта миокарда, с острым нарушением мозгового кровообращения, операцией коронарного шунтирования в анамнезе, ангиопластикой по поводу рестеноза в анамнезе, снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%, застойной сердечной недостаточностью, повышением уровня креатинина в крови более 150 мкмоль/л, системными заболеваниями (ревматизм, ревматоидный артрит и др.), клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания, тяжелыми хроническими заболеваниями (онкологические, гематологические и др.).

По результатам КГ, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 53 больных, у которых возник рестеноз, во 2-ю группу — 73 пациента без рестеноза. У пациентов обеих групп было проведено сравнение клинической и ангиографической характеристик (число поражен-

ных магистральных артерий, окклюзий, бифуркационных стенозов, протяженных стенозов, артерий малого диаметра). гемоглобинассоциированные макрофаги. Всем пациентам было проведено измерение уровня растворимого рецептора к КПП, а также сопоставление его уровня у пациентов с рестенозом и без рестеноза.

При определении уровня растворимого рецептора к КПП кровь для исследования брали перед КГ из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания в пробирку S-Monovette EDTA KE, SARSTEDT. Для получения плазмы образец крови, стабилизированный ЭДТА, центрифугировали в течение 15 мин при температуре 4 °С при 2500 оборотах. Плазму отбирали в отдельные микропробирки и хранили при температуре -70 °С. Определение уровня растворимого рецептора к КПП в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов для растворимого рецептора к КПП («R&D Systems», США). Измерение проводили на микропланшетном фотометре Sunrise («Tecan», Австрия). Чувствительность метода при измерении уровня растворимого рецептора к КПП составляла 16,14 пг/мл, а диапазон измерений — 78–5000 пг/мл.

Статистический анализ проведен с помощью программного пакета Statistica 6. Собранные в ходе исследования количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального, в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали *W*-тест Шапиро—Уилка. Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали точный критерий Фишера и *U*-критерий Манна—Уитни. Связь изучаемых показателей с возникновением рестеноза оценивали методом бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки клинической значимости исследуемых показателей в прогнозировании развития рестеноза использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой).

Результаты

В исследование вошли 126 больных хроническими формами ИБС, которым было имплантировано 217 стентов, покрытых лекарственным препаратом. По результатам ангиографического исследования, проведенного через 6–12 мес после стентирования КА, пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 53 больных, у которых в течение первого года после стентирования был отмечен рестеноз в месте установки, по крайней мере, одного стента, 2-ю группу составили 73 пациента, у которых рестеноз не возник. Пациенты с рестенозом и больные без рестеноза на момент осуществления коронарного стентирования не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, курящих и некурящих, а также наличию гиперлипидемии (табл. 1). Число больных стенокардией I–IV функционального класса (ФК) было сопоставимым в обеих группах. Одинаковое число пациентов имели постинфарктный кардиосклероз и артериальную гипертензию. Пациенты с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза чаще страдали СД 2-го типа — соответственно в 57 и 34% случаев ($p = 0,01$).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Пациенты с рестенозом (n=53)	Пациенты без рестеноза (n=73)
Возраст, годы	62±10	63±11
Мужчины/женщины	43 (81)/10 (19)	52 (71)/21 (29)
Стенокардия:		
I ФК	6 (11)	7 (10)
II ФК	21 (40)	38 (52)
III ФК	22 (41)	24 (33)
IV ФК	4 (8)	4 (5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	30 (57)	48 (66)
Артериальная гипертония	49 (92)	70 (96)
Курение	28 (53)	34 (47)
СД	30 (57)*	25 (34)
Гиперлипидемия	53 (100)	70 (96)
Поражение МКА:		
1	9 (17)	18 (25)
2	19 (36)	30 (41)
3	25 (47)	25 (34)

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). СД — сахарный диабет; МКА — магистральная коронарная артерия; ФК — функциональный класс. * — $p=0,01$ по сравнению с пациентами без рестеноза.

Ангиографическая характеристика больных представлена в табл. 2. Число стентов, которое в среднем было имплантировано одному пациенту с рестенозом, составило $2,0 \pm 0,8$, что было больше, чем у пациентов без рестеноза, которым

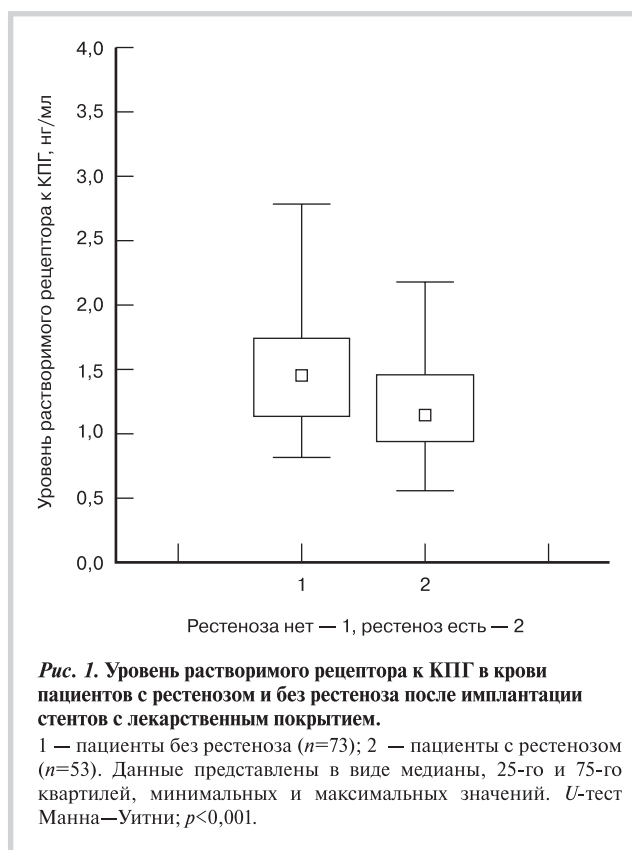


Рис. 1. Уровень растворимого рецептора к КПП в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

1 — пациенты без рестеноза ($n=73$); 2 — пациенты с рестенозом ($n=53$). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей, минимальных и максимальных значений. *U*-тест Манна—Уитни; $p<0,001$.

в среднем было имплантировано $1,5 \pm 0,8$ стента одному пациенту ($p=0,001$). У больных обеих групп одинаково часто осуществляли стентирование передней нисходящей (ПНА), огибающей (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА), а также окклюзий и протяженных (>20 мм) стенозов. У пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза чаще осуществляли стентирование артерий малого ($\leq 2,75$ мм) диаметра — соответственно в 55 и 29% случаев ($p=0,003$).

Таблица 2. Ангиографическая характеристика больных

Показатель	Пациенты с рестенозом (n=53)	Пациенты без рестеноза (n=73)
Число стентов	107**	110
ПНА	36 (68)	41 (56)
ОА	13 (25)	23 (32)
ПКА	25 (47)	31 (42)
Бифуркационный стеноз	0	0
Окклюзии	12 (23)	16 (22)
Протяженность стеноза >20 мм	29 (55)	44 (60)
Диаметр артерии $\leq 2,75$ мм	29 (55)*	21 (29)

Примечание. ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия. * — $p=0,003$; ** — $p=0,001$ по сравнению с больными без рестеноза.

Уровень растворимого рецептора к КПП в крови больных, у которых развился рестеноз после имплантации стентов, покрытых лекарственным препаратом, оказался значительно ниже, чем в крови пациентов без рестеноза (рис. 1). У пациентов с рестенозом медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) уровня растворимого рецептора к КПП в плазме крови составила 1149 (925; 1443) пг/мл, в то время как

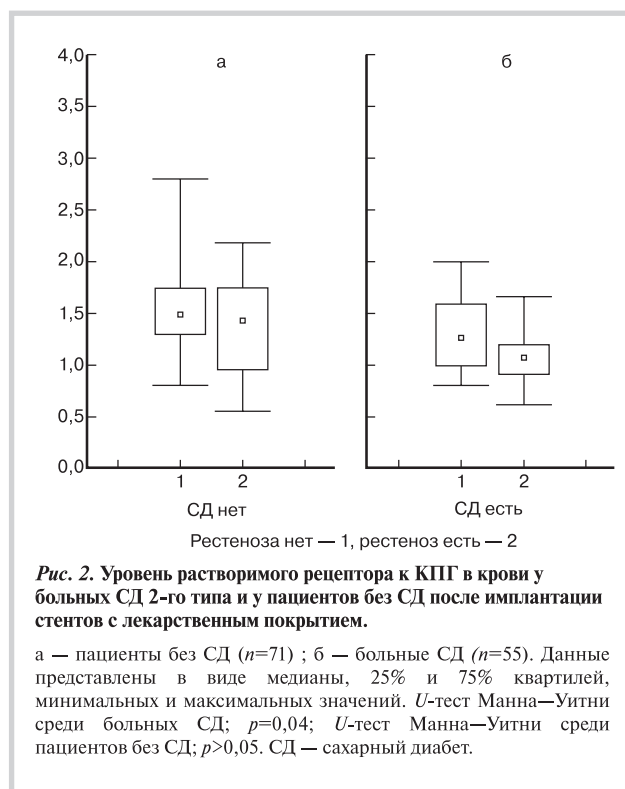


Рис. 2. Уровень растворимого рецептора к КПП в крови у больных СД 2-го типа и у пациентов без СД после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

а — пациенты без СД ($n=71$); б — больные СД ($n=55$). Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей, минимальных и максимальных значений. *U*-тест Манна—Уитни среди больных СД; $p=0,04$; *U*-тест Манна—Уитни среди пациентов без СД; $p>0,05$. СД — сахарный диабет.

в крови пациентов без рестеноза — 1458 (1121; 1727) пг/мл ($p < 0,001$). Однако различие по уровню растворимого рецептора к КПП в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза было обусловлено различием уровня растворимого рецептора к КПП у больных СД с рестенозом и у пациентов с СД без рестеноза (рис. 2). У больных СД с рестенозом медиана уровня растворимого рецептора к КПП в плазме крови составила 1083 (914; 1194) пг/мл, в крови пациентов с СД без рестеноза — 1268 (993; 1581) пг/мл ($p = 0,04$). Различия по уровню растворимого рецептора к КПП в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза, не имевших СД, не были выявлены. Медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) уровня растворимого рецептора к КПП в крови пациентов без СД с рестенозом и у пациентов без СД и без рестеноза составила соответственно 1432 (948; 1748) и 1485 (1290; 1735) пг/мл ($p > 0,05$).

Согласно результатам ROC-анализа, при равной точке отсечения уровня растворимого рецептора к КПП 1205 пг/мл у больных СД достигается оптимальное сочетание чувствительности и специфичности: 56 и 77% соответственно (рис. 3, а). ROC-анализ не подтвердил диагностическую ценность уровня растворимого рецептора к КПП как фактора риска рестеноза у пациентов без СД (рис. 3, б). Площадь под ROC-кривой $0,59 \pm 0,08$ (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 0,75; $p = 0,21$).

Факторами риска рестеноза, согласно результатам логистического регрессионного анализа, являлись в порядке убывания: стентирование артерий малого ($\leq 2,75$ мм) диаметра (отношение шансов — ОШ 3 при 95% ДИ от 1,43 до 6,29; $p = 0,004$), СД (ОШ 2,54 при 95% ДИ от 1,21 до 5,18; $p = 0,013$), число одномоментно имплантированных одному больному стентов (ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,19 до 2,23; $p = 0,002$) и уровень растворимого рецептора к КПП в крови (ОШ 0,2 при 95% ДИ от 0,07 до 0,54; $p = 0,002$) (табл. 3).

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ факторов риска рестеноза после стентирования КА

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Диаметр артерии $\leq 2,75$ мм	3,00	От 1,43 до 6,29	0,004
СД	2,54	От 1,21 до 5,18	0,013
Число стентов	1,63	От 1,19 до 2,23	0,002
Растворимый рецептор к КПП, нг/мл	0,20	От 0,07 до 0,54	0,002

Примечание. КА — коронарные артерии; КПП — конечные продукты гликирования; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Обсуждение

Рестеноз остается одной из основных проблем у больных, подвергшихся ангиопластике КА. В связи с этим выявление клеточных механизмов рестеноза является важной задачей, так как их понимание способствует разработке способов предотвращения этого неблагоприятного явления. В последние годы были получены свидетельства того, что рестеноз может быть связан с избыточным образованием в организме КПП [1, 2]. В экспериментах на животных было показано, что рестеноз может быть предотвращен блокадой рецепторов к КПП с помощью растворимого рецептора к КПП [5–7]. Кроме того, результаты ряда исследований позволили предложить определение уровня растворимого рецептора к КПП для прогнозирования рестеноза после стентирования КА [14]. Согласно результатам настоящего исследования, более низкий уровень растворимого рецептора к КПП в плазме крови у больных ИБС сопровождается более частым развитием рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Однако различие по уровню растворимого рецептора к КПП в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза было обусловлено различием уровней растворимого рецептора к КПП у больных обеих групп, имевших СД. У пациентов без СД

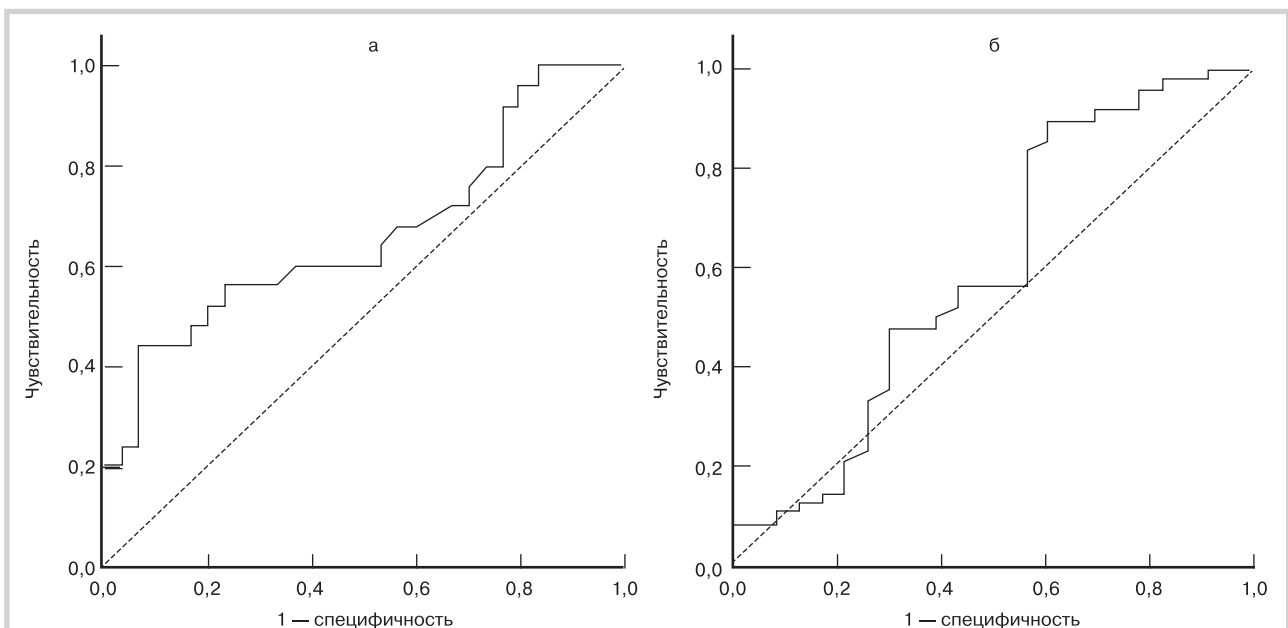


Рис. 3. ROC-кривая для уровня растворимого рецептора к КПП в прогнозировании рестеноза у больных СД (а) и без СД (б).

а — площадь под ROC-кривой $0,67 \pm 0,08$ (при 95% ДИ от 0,52 до 0,81; $p = 0,04$); при уровне растворимого рецептора к КПП 1,205 нг/мл чувствительность 56%, специфичность 77%; б — площадь под ROC-кривой $0,59 \pm 0,08$ (при 95% ДИ от 0,44 до 0,75; $p = 0,21$). КПП — конечные продукты гликирования; ДИ — доверительный интервал.

подобного различия по уровню растворимого рецептора к КПП обнаружено не было.

Результаты исследований, касающиеся как связи между уровнем растворимого рецептора к КПП и развитием рестеноза после стентирования КА, так и уровня растворимого рецептора к КПП у больных СД 2-го типа по сравнению с пациентами без СД, носят противоречивый характер. Сообщается как о более высоком [15], так и о более низком уровне [16] растворимого рецептора к КПП у больных СД по сравнению с пациентами без СД. Согласно результатам исследования Y. Shen и соавт., более низкий уровень растворимого рецептора к КПП связан с менее благоприятными клиническими результатами коронарного стентирования у пациентов с СД 2-го типа [17]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [18]. Однако в исследовании H.J. Park и соавт. была выявлена прямая связь между уровнем растворимого рецептора к КПП и возникновением рестеноза у больных СД 2-го типа [19]. В отличие от настоящего исследования E.D. McNair и соавт. в исследовании, в которое не были включены пациенты с СД, обнаружили различие по уровню растворимого рецептора к КПП в крови у пациентов с рестенозом и у пациентов без рестеноза [14]. В это проспективное исследование вошли больные инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Пациенты подверглись стентированию КА с помощью стентов без лекарственного покрытия. Больные, у которых возник рестеноз, имели более низкий уровень растворимо-

го рецептора к КПП в крови по сравнению с пациентами, у которых рестеноз не развился.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об участии растворимого рецептора к КПП в формировании рестеноза у больных СД 2-го типа. Однако определение его уровня в крови больных для прогнозирования риска рестеноза не представляется целесообразным в связи с недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью точки отсечения уровня растворимого рецептора к КПП, согласно результатам проведенного ROC-анализа. По данным логистического регрессионного анализа, более важными, чем низкий уровень растворимого рецептора к КПП, факторами риска рестеноза являются стентирование артерий малого ($\leq 2,75$ мм) диаметра, СД и число одновременно имплантированных одному больному стентов.

Выводы

Возникновение рестеноза у больных хроническими формами ишемической болезни сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, подвергшихся стентированию коронарных артерий с помощью стентов с лекарственным покрытием, связано с уровнем растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования в крови. Обнаружение подобной связи позволяет предположить участие избыточного образования конечных продуктов гликирования у больных этой категории в патогенезе рестеноза.

Сведения об авторах:

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Козлов С.Г. – д.м.н., ст.н.с. отдела атеросклероза.

Масенко В.П. – д.м.н., руков. отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований.

Институт экспериментальной кардиологии

Лаборатория стволовых клеток человека

Габбасов З.А. – д.биол.н., вед.н.с. лаборатории.

Бязрова С.В. – мл.н.с. лаборатории.

Сабурова О.С. – к.биол.н., ст.н.с. лаборатории.

E-mail: bestofall@inbox.ru

Information about the authors:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Atherosclerosis department

Kozlov S.G. – MD.

E-mail: bestofall@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Choi E.Y., Kwon H.M., Ahn C.W., Lee G.T., Joung B., Hong B.K., Yoon Y.W., Kim D., Byun K.H., Kang T.S., Yoon S.J., Kwon S.W., Lee S.J., Park J.K., Kim H.S. Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients. *Yonsei Med J* 2005;46:78–85.
- Spadaccio C., Patti G., De Marco F., Coccia R., Di Domenico F., Pollari F., Zanzonico R., Pettinari M., Lusini M., Di Sciascio G., Covino E., Chello M. Usefulness of preprocedural levels of advanced glycation end products to predict restenosis in patients with controlled diabetes mellitus undergoing drug-eluting stent implantation for stable angina pectoris (from the Prospective ARMYDA-AGEs Study). *Am J Cardiol* 2013; 112:21–26.
- Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835–1843.
- Nawroth P., Bierhaus A., Marrero M., Yamamoto H., Stern D.M. Atherosclerosis and restenosis: is there a role for RAGE? *Curr Diab Rep* 2005;5:11–16.
- Sakaguchi T., Yan S.F., Yan S.D., Belov D., Rong L.L., Sousa M., Andrassy M., Marso S.P., Duda S., Arnold B., Liliensiek B., Nawroth P.P., Stern D.M., Schmidt A.M., Naka Y. Central role of RAGE-dependent

- neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest* 2003; 111:959–972.
6. Zhou Z., Wang K., Penn M.S., Marso S.P., Lauer M.A., Forudi F., Zhou X., Qu W., Lu Y., Stern D.M. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation* 2003;107:2238–2243.
 7. Tae H.J., Kim J.M., Park S., Tomiya N., Li G., Wei W., Petrashevskaya N., Ahmet I., Pang J., Cruschwitz S., Riebe R.A., Zhang Y., Morrell C.H., Browe D., Lee Y.C., Xiao R.P., Talan M.I., Lakatta E.G., Lin L. The N-glycoform of sRAGE is the key determinant for its therapeutic efficacy to attenuate injury-elicited arterial inflammation and neointimal growth. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:1369–1381.
 8. Kalea A.Z., Schmidt A.M., Hudson B.I. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:621–637.
 9. Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., Petrova R.G., Abedin M.D. J., Li H., Yasui K., Takeuchi M., Makita Z., Takasawa S., Okamoto H., Watanabe T., Yamamoto H. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370:1097–1109.
 10. Raucci A., Cugusi S., Antonelli A., Barabino S.M., Monti L., Bierhaus A., Reiss K., Saftig P., Bianchi M.E. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J* 2008;22:3716–3727.
 11. Zhang L., Bukulin M., Kojro E., Roth A., Metz V.V., Fahrenholz F., Nawroth P.P., Bierhaus A., Postina R. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases. *J Biol Chem* 2008;283:35507–35516.
 12. Schlueter C., Hauke S., Flohr A.M., Rogalla P., Bullerdiek J. Tissue-specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble forms—a result of regulated alternative splicing? *Biochim Biophys Acta* 2003;1630:1–6.
 13. Collison K.S., Parhar R.S., Saleh S.S., Meyer B.F., Kwaasi A.A., Hammami M.M., Schmidt A.M., Stern D.M., Al-Mohanna F.A. RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). *J Leukoc Biol* 2002;71:433–444.
 14. McNair E.D., Wells C.R., Mabood Qureshi A., Basran R., Pearce C., Orvold J., Devilliers J., Prasad K. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010;33:678–685.
 15. Nakamura K., Yamagishi S., Adachi H., Kurita-Nakamura Y., Matsui T., Yoshida T., Sato A., Imaizumi T. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:368–371.
 16. Tam X.H.L., Shiu S.W.M., Leng L., Bucala R., Betteridge D.J., Tan K.C.B. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:81–89.
 17. Shen Y., Pu L.J., Lu L., Zhang Q., Zhang R.Y., Shen W.F. Serum advanced glycation end-products and receptors as prognostic biomarkers in diabetics undergoing coronary artery stent implantation. *Can J Cardiol* 2012;28:737–743.
 18. Lu L., Jin Pu L., Chen Q.J., Wang L., Peng W., Yan X., Zhang Q., Yan Zhang R., Gong P.H., Qiu J.P., Shen W.F. Increased glycated albumin and decreased esRAGE concentrations are associated with in-stent restenosis in Chinese diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2008; 396:33–37.
 19. Park H.J., Seo S.M., Shin W.S., Kim H.Y., Choi Y.S., Koh Y.S., Youn S.G., Park M.W., Chang K., Kim P.J., Jung H.O., Baek S.H., Chung W.S., Seung K.B., Yoo K.D. Soluble receptor for advanced glycation end products is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes with drug-eluting coronary stents. *Coron Artery Dis* 2011;22:12–17.

Поступила 28.12.15 (Received 28.12.15)

Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.11-15>

¹В.Е. БАБОКИН, ²В.М. ШИПУЛИН, ²С.М. МИНИН, ²Р.Е. БАТАЛОВ, ³С.С. ГУТОР,
²Ю.Б. ЛИШМАНОВ, ²С.В. ПОПОВ, ²В.Н. ИЛЬИНОВ, ²С.Л. АНДРЕЕВ, ²Р.С. КАРПОВ

¹ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; ²ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск; ³ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск

Контактная информация: Бабокин В.Е. E-mail: babokin@bk.ru

В работе определяли взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ишемической болезнью сердца. В исследование были включены пациенты с постинфарктной аневризмой и желудочковой тахикардией. До операции в дополнение к стандартному набору клинического обследования кардиохирургических больных выполняли внутрисердечное электрофизиологическое исследование и перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом. Пациентам было выполнено хирургическое лечение в виде коронарного шунтирования и реконструкции ЛЖ. При оценке данных отмечено, что электрофизиологическое состояние ЛЖ зависело от перфузии миокарда. Электрофизиологически нормальный миокард с электрическим потенциалом более 1,5 мВ, переходная зона (0,5—1,5 мВ) и зона с потенциалом менее 0,5 мВ достоверно различались между собой по проценту перфузии: 61, 45 и 35% соответственно. Зоны замедленного проведения и двойного потенциала преимущественно находились в переходной зоне проведения электрического потенциала с амплитудой тока 0,5—1,5 мВ с перфузией миокарда от 35 до 61%. Зона двойного потенциала формировалась в более перфузируемом участке миокарда с дефектом перфузии 55% с сохранным метаболизмом, в отличие от зоны замедленного проведения, где дефект перфузии был равен 40% при низком уровне метаболической активности. Полученные данные доказали наличие корреляции между электрофизиологией и перфузией миокарда, что дало возможность диагностировать электрически нестабильные зоны миокарда с помощью специфической компьютерной томографии миокарда.

Ключевые слова: электрофизиология, аневризма левого желудочка, реконструкция левого желудочка, электрофизиологическое исследование миокарда.

Interrelation of Electrophysiological and Perfusion Changes in Patients With Left Ventricular Aneurysm

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.11-15>

¹V.E. BABOKIN, ²V.M. SHIPULIN, ²S.M. MININ, ²R.E. BATALOV, ³S.S. GUTOR, ²U.B. LISHMANOV, ²S.V. POPOV,
²V.N. ILYINOV, ²S.L. ANDREEV, ²R.S. KARPOV

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ²Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia; ³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact information: Babokin V.E. E-mail: babokin@bk.ru

The study was aimed at identification of relations between perfusion and electrophysiological changes in left ventricular (LV) myocardium in patients with ischemic heart disease (IHD) with postinfarction LV aneurysm and ventricular tachycardia. The study enrolled 23 patients with the aforementioned disease. Preoperatively, apart from standard clinical examination of cardiosurgical patients, intracardiac electrophysiological study and perfusion single-photon emission computed tomography of myocardium with ^{99m}Tc-Technetrit were performed. The patients were subjected to coronary artery bypass grafting and left ventricular reconstruction. Assessment of the outcomes showed that electrophysiological condition of left ventricle was dependent on myocardial perfusion. Electrophysiologically normal myocardium with electric potential > 1.5 mV, transient zone (0.5—1.5 mV) and zones with the potential < 0.5 mV differed significantly by the percentage of perfusion: 61, 45, and 35%, respectively. Zones of delayed conduction and those of double potential were located mostly in transient zone of electrical potential conduction with the current amplitude of 0.5—1.5 mV and myocardial perfusion from 35 to 61%. Double potential zone was formed in the area of myocardium with better perfusion (perfusion defect of 55% with preserved metabolism) as opposed to the zone of delayed conduction, where perfusion defect was 40% with low level of metabolic activity. The obtained data has proven the presence of correlation between electrophysiology and perfusion of myocardium. This provides an opportunity to identify electrically unstable myocardial zones with the help of specific computer tomography of myocardium.

Key words: electrophysiology; left ventricle; left ventricular aneurysm; surgical reconstruction; myocardium; electrophysiological study.

Электрофизиология миокарда, измененная перенесенным инфарктом, приводит к развитию желудочковой тахикардии (ЖТ). Желудочковая аритмия в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде служит причиной смерти у больных с ремоделированным левым желудочком (ЛЖ) в половине всех

случаев смерти [1–3]. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВС ЭФИ) дает возможность выявлять потенциально аритмогенные зоны, способные приводить к развитию желудочковых нарушений ритма сердца, что может значительно облегчить задачу дальнейшего хирургического лечения больных с данной патологией [3, 4]. Кроме того, оценка перфузии миокарда у пациентов данной категории вносит огромный вклад в диагностику жизнеспособности миокарда и прогноз послеоперационной выживаемости пациентов [5,

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 4: 11—15

6]. Жизнеспособным является миокард, который в результате длительного угнетения кровотока утрачивает свою контрактную функцию. Метаболические процессы при этом могут оставаться сохранными [7]. Наличие ЖТ может быть обусловлено перфузионными и электрофизиологическими повреждениями миокарда, приведшими к функциональным нарушениям [8, 9].

Мы решили оценить два метода диагностики и дать сравнительную характеристику патологически измененному миокарду ЛЖ из-за перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Целью работы явилось определение взаимосвязи перфузионных и электрофизиологических изменений миокарда ЛЖ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с постинфарктной аневризмой ЛЖ и ЖТ.

Материал и методы

В исследование вошли 35 мужчин и 1 женщина (средний возраст $58,6 \pm 6,9$ года), госпитализированных с диагнозом: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хроническая аневризма ЛЖ. Диагноз во всех случаях был верифицирован на основании комплексного клинико-инструментального обследования, включавшего анализ электрокардиограммы, эхокардиографию, коронароангиографию (КВГ) по методу Judkins. У 17% пациентов была диагностирована стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), у 69% больных — III ФК, и у 14% пациентов — IV ФК. Сердечная недостаточность была выявлена у всех больных, из них I ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца у 14% пациентов, II ФК — у 36%, III ФК — у 36%, IV ФК — у 14%.

Все пациенты в анамнезе имели указание на перенесенные в течение последних 5 лет ИМ: 27 человек — однократно, 7 — дважды, 2 — трижды. У всех пациентов была диагностирована постинфарктная аневризма ЛЖ. Наиболее часто аневризма локализовалась в переднеперегородочной области ($n=32$) и в области задней стенки ($n=5$), а также с захватом боковой стенки ЛЖ ($n=6$). У 23 больных диагностированы желудочковые нарушения ритма сердца, у 9 из них ЖТ была документирована до исследования, у 14 ЖТ была индуцирована во время ВС ЭФИ.

По данным КВГ, поражение бассейна одной коронарной артерии было выявлено у 14%, двух артерий — у 30% и трех артерий — у 56% пациентов.

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии у 36%, сахарный диабет 2-го типа у 11% пациентов.

Реконструкция ЛЖ в сочетании с аортокоронарным шунтированием (АКШ) в условиях искусственного кровообращения была выполнена 33 пациентам: из них 21 выполнена операция Дора [10], 9 пациентам — операция Дора в модификации Мениканти [11], троим пациентам выполнена линейная аневризмэктомия по Кули. Троим больным выполнено только АКШ. Реконструкция ЛЖ с эндокардэктомией по радиочастотным меткам, нанесенным во время ВС ЭФИ на границе между патологически измененным и здоровым миокардом ЛЖ, проведена 25 пациентам [3]. Троим пациентам выполнена пластика фиброзного кольца митрального клапана опорным кольцом и пластика трикуспидального клапана по Де Вега. Одному пациенту проведено протезирование митрального клапана искусственным клапаном серд-

ца. АКШ выполнено у всех пациентов, наложено от одного до трех шунтов. Длительность искусственного кровообращения составила в среднем $132,5 \pm 68,3$ мин, пережатия аорты $92,5 \pm 40,1$ мин.

В обследование больных перед операцией аневризмэктомии и АКШ было включено ВС ЭФИ с трехмерной электроанатомической реконструкцией ЛЖ [4], определяли амплитуду электрического потенциала, зоны замедленного проведения (ЗЗП), зоны двойного потенциала (ЗДП) (рис. 1, см. цв. вклейку). ЭФИ проводили с помощью оборудования Elcart II, электроанатомическую реконструкцию с помощью CARTO III. Обработку полученных электрограмм выполняли при помощи пакетов прикладных программ Elcart II.

Анализ локальных зон миокарда ЛЖ с нарушением проведения электрического потенциала оценивали по амплитуде электрического потенциала: 1) зона с нормальной амплитудой электрического потенциала — более 1,5 мВ (фиолетовый цвет на рис. 1, см. цв. вклейку); 2) переходная зона с амплитудой электрического потенциала 0,5–1,5 мВ (желто-зелено-синий цвет на рис. 1, см. цв. вклейку); 3) зона низкоамплитудного электрического потенциала — менее 0,5 мВ (электрический рубец) (красный цвет на рис. 1, см. цв. вклейку); 4) отсутствие электрического потенциала (серый цвет на рис. 1, см. цв. вклейку). Кроме того, были отмечены ЗЗП (розовые точки на рис. 1, см. цв. вклейку) и ЗДП (голубые точки на рис. 1, см. цв. вклейку).

Всем больным была также выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое. Исследование проводили через 1 час после инъекции радиофармпрепарата (РФП).

Все радионуклидные исследования были выполнены на гамма-камере Forte. В процессе сбора данных детекторы устанавливали под углом 90° друг к другу. Угол поворота детекторов составлял 90° . Для каждого детектора регистрировали 16 проекций (всего 32 проекции) по 30 с каждая в матрицу размером 64×64 пикселя с использованием параллельного высокоразрешающего коллиматора для низких энергий и настройкой гамма-камеры на фотопик ^{99m}Tc — 140 кэВ, 1231 — 159 кэВ с шириной окна дифференциального дискриминатора 20%.

Обработку полученных скинтиграмм проводили при помощи пакетов прикладных программ JetStream Workspace Release 3. Реконструкцию сечений сердца по короткой и длинным осям осуществляли при помощи программы AutoSPECT+, анализ полученной информации с использованием специализированной программы AutoQuant.

Анализ локальных нарушений перфузии и метаболизма ЛЖ выполняли в двух вариантах. Первый вариант: в количественной шкале, представленной в процентах от максимального включения РФП в миокард. Второй вариант: в полуколичественной шкале, где: 0 — нормальная перфузия/сохранный метаболизм (захват РФП более 70% от максимального включения индикатора в миокард), 1 — гипоперфузия/сохранный метаболизм (55–69%), 2 — гипоперфузия/сниженный метаболизм (45–54%), 3 — аперфузия/сниженный метаболизм (31–44%), 4 — аперфузия/отсутствие метаболической активности (аккумуляция РФП менее 30% от максимального включения в миокард).

Оценку зон с нарушением электрического проведения миокарда ЛЖ и включения РФП в миокард проводили с

использованием 17-сегментарной модели ЛЖ и системы полярных координат («бычий глаз») [12].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 17 for Windows. Нормальность закона распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Параметры, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_{25} ; Q_{75}). Качественные данные описывали частотой выявления или его процентом. Для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали критерий U Манна—Уитни. Для проверки достоверности различия количественных данных использовали методы χ^2 или критерий Z Фишера с поправкой Бонферрони в случаях, когда ожидаемые частоты меньше 5. Сравнение нескольких групп проводили с помощью критерия Крускала—Уоллиса. Все статистические показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По данным ЭФИ, зоны миокарда с нормальным электрическим потенциалом более 1,5 мВ были отмечены в 103 из 170 проанализированных сегментов, переходная зона миокарда от 0,5 до 1,5 мВ — в 38 сегментах, зона с потенциалом менее 0,5 мВ — в 19 сегментах, отсутствие электрического потенциала зафиксировано в 10 сегментах ЛЖ. ЗЗП в 41 сегменте, ЗДП зафиксированы в 28 сегментах.

По данным скинтиграфии миокарда; в покое до операции нормальная перфузия миокарда отмечалась в 75 из 170 сегментов, гипоперфузия с сохранным метаболизмом (55–69%) — в 31 сегменте, гипоперфузия со сниженным метаболизмом (45–54%) — в 22 сегментах, аперфузия со сниженным метаболизмом (31–44%) — в 20 сегментах, аперфузия и отсутствие метаболической активности — в 22 сегментах миокарда ЛЖ.

При сравнительном анализе результатов ВС ЭФИ и ОФЭКТ было получено, что у $\frac{2}{3}$ (67%) от общего числа сегментов с нормальной электрической проводимостью (1-я группа ЭФИ) перфузия миокарда была нормальной, оставшиеся сегменты находились в зоне гипоперфузии (45–69%). Треть сегментов (33%) переходной зоны (2-я группа ЭФИ) находились в зонах нормоперфузии, другая треть (33%) — в зоне гипоперфузии с нормальным метаболизмом, 17% сегментов — в зоне гипоперфузии со сниженным метаболизмом, 17% сегментов — в зоне аперфузии. Половина (50%) сегментов «электрофизиологического рубца» (3-я группа ЭФИ) находилась в зоне аперфузии без метаболизма, треть (33%) сегментов — в аперфузии со сниженным метаболизмом, 17% сегментов — в гипоперфузии со сниженным метаболизмом. Оставшаяся 4-я группа ЭФИ с нулевой проводимостью была полностью в зоне аперфузии, 20% сегментов из нее — в зоне аперфузии со сниженным метаболизмом.

Кроме того, при оценке процента перфузии каждого сегмента в отдельности были получены следующие данные (рис. 2). Сегменты 1-й группы ЭФИ перфузируются на уровне 61% (48–71) от максимального значения перфузии миокарда, сегменты 2-й группы ЭФИ перфузируются в зоне 45% (34–56), сегменты 3-й группы ЭФИ — в зоне перфузии 35% (30–46), сегменты 4-й группы ЭФИ — в зоне аперфузии 26% (21–31). Все электрофизиологические группы сегментов

миокарда ЛЖ были достоверно связаны с перфузией миокарда как в полуколичественной шкале ($p < 0,001$), так и в количественной шкале с обратным коэффициентом корреляции ($r = -0,56$; $p < 0,001$). Таким образом, чем больше процент перфузии сегмента, тем выше вероятность его нахождения в 1-й группе с нормальной электрической проводимостью.

При статистической обработке результатов выявлены достоверные отличия по проценту перфузии между всеми группами, кроме одной пары: группа «электрофизиологического рубца» и группа с нулевой проводимостью.

Во время проведения ЭФИ были выявлены зоны с нарушением проведения: ЗЗП в 41 сегменте и ЗДП в 28 сегментах. Большая часть их находилась в переходной зоне с амплитудой электрического потенциала от 0,5 до 1,5 мВ. Причем процент перфузии в них достоверно различался ($p < 0,001$) и был равен в ЗЗП 40% (35–40), а в ЗДП — 55% (48–61).

Обсуждение

Перенесенный ИМ ЛЖ может привести не только к образованию аневризмы, но и к появлению источников фатальных желудочковых нарушений ритма. Эта проблема беспокоит ученых всего мира несколько десятилетий [13–16]. Выявление электрофизиологических изменений отдельных областей миокарда у больных ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ и ЖТ чрезвычайно важно для определения тактики ведения пациентов и прогноза хирургического лечения [3]. Современные исследования показали, что источником ЖТ является зона миокарда, пограничная к рубцовой ткани аневризмы ЛЖ [17]. Эпикардальное картирование дает информацию о наличии зон возбуждения в ЛЖ и их локализации для дальнейшего хирургического лечения [13]. Проведенное до операции эндокардиальное ЭФИ с электроанатомической реконструкцией ЛЖ наглядно демонстрирует нарушения в проводящей системе сердца (см. рис. 1 на цв. вклейке). При изучении результатов эндокардиального ЭФИ нами выявлена закономерность поражения миокарда и изменения его электрофизиологических свойств. У больных, перенесших передний обширный ИМ, осложнившийся

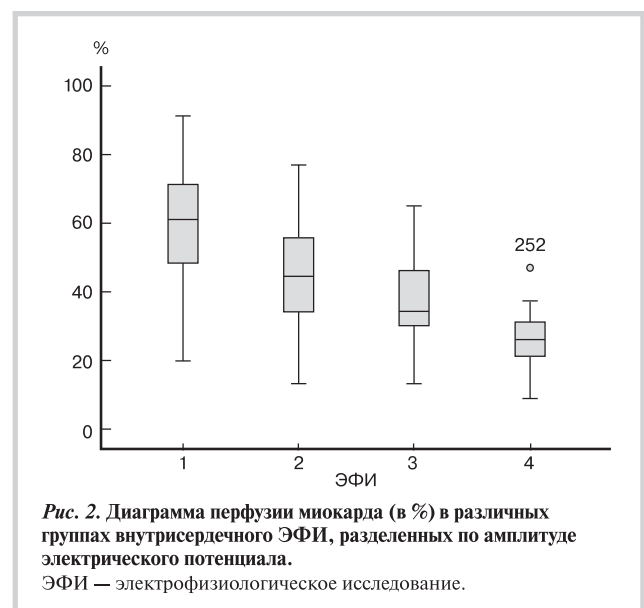


Рис. 2. Диаграмма перфузии миокарда (в %) в различных группах внутрисердечного ЭФИ, разделенных по амплитуде электрического потенциала. ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

аневризмой, определяются зоны низкоамплитудного желудочкового потенциала менее 0,5 мВ — это зона рубца, чаще всего анатомически это верхушка ЛЖ с захватом части передней стенки и межжелудочковой перегородки. Здоровый миокард имеет амплитуду потенциала выше 1,5 мВ. Интерес представляет переходная зона от 0,5 до 1,5 мВ, расположенная между рубцом и здоровым миокардом, где и фиксируются двойной потенциал и/или замедленное проведение, способные привести к возможным *re-entry* и ЖТ. В свою очередь, ОФЭКТ с радиоизотопными препаратами позволяет выявить патологические зоны перфузии миокарда. В нашем Институте больным до операции реконструкции ЛЖ выполняется как ЭФИ, так и ОФЭКТ. Но ЭФИ является инвазивным методом, имеющим противопоказания (наличие тромба в полости ЛЖ, выраженный стеноз или окклюзия бедренных артерий). Поэтому мы решили сопоставить эти 2 метода исследования. Полученные результаты дали перфузионную оценку электрофизиологическим нарушениям миокарда. Было выявлено, что зона с нормальной электрофизиологией имеет миокардиальную перфузию 48—71%, переходная зона — 34—55,5%, «электрический рубец» — 30—46%, отсутствие электрического импульса возникает на участке менее 31% от максимального значения перфузии миокарда ЛЖ, т.е. в зоне аперфузии. В то же время охарактеризованы зоны миокарда, способствующие запустить ЖТ. Так, ЗЗП находится в зоне с аперфузией миокарда, но с присутствующей метаболической активностью 35—40%, что и объясняет саму возможность проведения электрического потенциала через данный участок миокарда, но с запозданием, что способствует возникновению *re-entry*. В свою очередь, ЗДП возникает в гипоперфузируемых участках миокарда с сохранным метаболизмом (48—61%),

расположенных вокруг зон без электрического потенциала, что также вызывает *re-entry*. Хотя эти участки выявлены в переходной электрофизиологической зоне миокарда, все же достоверно отличаются между собой. Это может объясняться и различием морфологических свойств миокарда и служить источником дальнейшего изучения. Но в любом случае эти участки миокарда должны быть изолированы от общей массы миокарда ЛЖ в целях предотвращения фатальных желудочковых нарушений ритма.

Таким образом, наличие корреляций между электрофизиологией и перфузией миокарда дает возможность диагностировать электрически нестабильные зоны миокарда с помощью ОФЭКТ.

Заключение

Показатели электрофизиологического состояния миокарда левого желудочка достоверно зависят от показателей перфузии миокарда. Электрофизиологически нормальный миокард с электрическим потенциалом более 1,5 мВ находится в зоне перфузии, равной 61%, переходная зона (0,5—1,5 мВ) — в зоне гипоперфузии, равной 45%, зона с потенциалом менее 0,5 мВ — в зоне аперфузии 35%, и достоверно различаются между собой. Зоны замедленного проведения и двойного потенциала находятся в переходной зоне проведения электрического потенциала с амплитудой тока 0,5—1,5 мВ с перфузией миокарда от 35% до 61%. Зона двойного потенциала формируется в более перфузируемом участке миокарда с дефектом перфузии 55% с сохранным метаболизмом, в отличие от зоны замедленного проведения, где дефект перфузии равен 40% при низком уровне метаболической активности

Сведения об авторах:

ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Бабочкин В.Е. - к.м.н., руков. отделения кардиохирургии.

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Шипулин В.М. - д.м.н., проф., руков. отделения сердечно-сосудистой хирургии.

Минин С.М. - к.м.н., ст.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования.

Баталов Р.Е. - к.м.н., ст.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

Лишманов Ю.Б. - д.м.н., проф., член-корр. РАН, руков. лаборатории радионуклидных методов исследования.

Попов С.В. - д.м.н., проф., член-корр. РАН, руков. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

Ильинов В.Н. - аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии.

Андреев С.А. - к.м.н., ст.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии.

Карпов Р.С. - д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск

Гутор С.С. - к.м.н., ассистент кафедры морфологии и общей патологии

E-mail: babokin@bk.ru

Information about the author:

M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Babokin V.E. - PhD.

E-mail: babokin@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА

- DiDonato M., Sabatier M., Dor V., Buckberg G. Ventricular arrhythmias after LV remodelling: surgical ventricular restoration or ICD? *Heart Fail Rev* 2004;9(4):299–306.
- Sosa E., Jatene A., Kaeriyama J.V., Scanavacca M., Marcial M.B., Bellotti G., Pileggi F. Recurrent ventricular tachycardia associated with postinfarction aneurysm: results of left ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:855–860.
- Babokin V., Shipulin V., Batalov R., Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1133–1138.
- Kautzner J. Clinical application of electro-anatomical mapping in the treatment of arrhythmias: In: Kautzner J., Kirstein Pedersen A., Peichl P., editors. *Electro-anatomical mapping of the heart*. Remedica Publishing 2006;3.8–3.14.
- Okuneva G.N., Chernyavskiy A.M., Bulatetskaya L.M., Voronova I.P., Vlasov Yu.A., Boboshko A.V., Mironenko S.P. Myocardial blood flow in various regions of the heart in patients with CAD before and after revascularization. *Cardiology* 2002;42(5):52–56. Russian (Окунева Г.Н., Чернявский А.М., Булатецкая Л.М., Воронова И.П., Власов Ю.А., Бобошко А.В., Мироненко С.П. Миокардиальный кровоток на разных участках сердца у больных ишемической болезнью сердца до и после ревааскуляризации. *Кардиология* 2002;42(5):52–56).
- Cuocolo A., Acampa W., Nicolai E., Pace L., Petretta M., Salvatore M. Quantitative thallium-201 and technetium 99m sestamibi tomography at rest in detection of myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiology* 2000;7(1):8–15.
- Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–221.
- Babokin V.E., Shipulin V.M., Antonchenko I.V., Batalov R.E., Lukyanenok P.I., Aimanov R.V., Popov S.V. Radiofrequency labels in surgical treatment of left ventricle postinfarction aneurysms and ventricular tachycardias. *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;5:23–28. Russian (Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Антонченко И.В., Баталов Р.Е., Лукьяненко П.И., Айманов Р.В., Попов С.В. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2011;5:23–28).
- Dor V., DiDonato M., Civaia F. Post myocardial infarct left ventricular remodeling: role of magnetic resonance imaging for the assessment of its pathophysiology after left ventricular reconstruction. *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;3:14–27. Russian (Дор В., Ди Донато М., Сивая Ф. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: магнитно-резонансная томография для оценки патофизиологии после реконструкции левого желудочка. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014;3:14–27).
- Dor V., Sabatier M., Montiglio F., Civaia F., DiDonato M. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. A single center with 20 years experience. Advantages of magnetic resonance imaging assessment. *Heart Fail Rev* 2004;9:269–286.
- Menicanti L., Castelvechio S., Ranucci M., Frigiola A., Santambrogio C., de Vincentiis C., Brankovic J., Di Donato M. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:433–441.
- PereztoI-Valdés O., Candell-Riera J., Santana-Boado C., Angel J., Aguadé-Bruix S., Castell-Conesa J., Garcia E.V., Soler-Soler J. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *Eur Heart J* 2005;26(24):2637–2643.
- Moran J.M. Postoperative Ventricular Arrhythmia. *Ann Thorac Surg* 1984;38:312–313.
- Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
- Shipulin V., Babokin V., Andreev S., Usov V., Aimanov R., Bogunetsky A., Batalov R., Popov S. Diagnostics and Surgical Treatment of Left Ventricular Aneurysm with Ventricular Tachycardia. *Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery* edited by Michael S.Firstenberg. Croatia: InTech 2013:321–328.
- Pavlov A.V., Gordeev M.L., Tereshchenko V.I. Types of surgical treatment for postinfarction left ventricular aneurysms. *Almanac of Clinical Medicine* 2015;38:105–112. Russian (Павлов А.В., Гордеев М.Л., Терешченко В.И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. *Альманах клинической медицины* 2015;38:105–112).
- Marrouche N.F., Verma A., Wazni O., Schweikert R., Martin D.O., Saliba W., Kilicaslan F., Cummings J., Burkhardt J.D., Bhargava M., Bash D., Brachmann J., Guenther J., Hao S., Beheiry S., Rossillo A., Ravele A., Themistoclakis S., Natale A. Mode of initiation end ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1715–1720.

Поступила 02.12.14 (Received 02.12.14)

Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>

А.Д. ЭРЛИХ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ от имени участников регистра РЕКОРД-3

ФГБУН Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Контактная информация: Эрлих А.Д. E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Регистры острых коронарных синдромов (ОКС) РЕКОРД и РЕКОРД-2 (2007–2011 гг.) дали важную информацию о лечении ОКС. Регистр РЕКОРД-3 выполнен в марте–апреле 2015 г. *Цель:* охарактеризовать пациентов, включенных в РЕКОРД-3, представить данные об их лечении в период госпитализации. *Материал и методы.* Включались пациенты с подозрением на ОКС, последовательно госпитализированные в стационары-участники ($n=47$; «инвазивные» – 55%) в течение 1 мес. *Результаты.* Включены 2370 человек (средний возраст 64,6 года, 39% женщин), 72% поступили в «инвазивные» стационары, 37% с ОКС с подъемом ST (ОКСпST). Медиана времени «начало симптомов – первое обращение» 3,4 ч (1,0–16,8), «первое обращение – поступление» – 1,5 ч (1,0–3,1). Тропонин определен у 76% пациентов. Коронарная ангиография (КАГ) выполнена у 70% (ОКСпST) и 46% – с ОКС без подъема ST (ОКСбпST). Из «неинвазивных» стационаров в «инвазивные» для КАГ переведены 16% пациентов. У 39% пациентов с ОКСпST проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). Доля пациентов с временем «дверь–пЧКВ» ≤ 90 мин 65%. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 32% пациентов (у 51% догоспитально). У 52% после ТЛТ выполнено ЧКВ. Всего реперфузионное лечение при ОКСпST получили 68% пациентов. При ОКСбпST ЧКВ проведено у 20% пациентов, из них у 32% в первые 2 ч, еще у 32% от 2 до 24 ч, у 26% от 24 до 72 ч от времени поступления. Ацетилсалициловая кислота в стационаре назначена 88%, клопидогрел – 71%, тикагрелор – 14%, двойная антитромбоцитарная терапия (АТ) – 86%, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента сартан – 81%, β -адреноблокатор – 84%, статины – 87%, нефракционированный гепарин (НФГ) – 47% (из них 81% подкожно), эноксапарин – 13%, фондапаринукс – 10% пациентов. За время госпитализации (медиана 10 дней) умерли 10% больных ОКСпST и 5% – с ОКСбпST. *Заключение.* Госпитальное лечение пациентов в РЕКОРД-3 характеризовалось относительно низкой частотой пЧКВ, реперфузионной терапии при ОКСпST и срочной ЧКВ при ОКСбпST, предпочтением НФГ другим антикоагулянтам с непредусмотренным рекомендациями его подкожным введением. Частоты применения других стандартных медикаментов представляются удовлетворительными.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, лечение, исходы, регистр, RECORD.

Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>

A.D. EHRLIKH, N.A. GRATSIANSKY on behalf of participants RECORD-3 REGISTERS

Research Institute for Physicochemical Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Erlikh A.D. E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Acute Coronary Syndrome (ACS) Registries RECORD 1–2 (2007–2001) gave valuable information on management of ACS patients in Russia. RECORD-3 was carried out in March–April, 2015. Here we present characteristics of included patients (pts) and data on their treatment during initial hospitalization. *Material and methods.* RECORD-3 recruited pts with suspected ACS consecutively hospitalized in participating hospitals ($n=47$, 55% «invasive») during 1 month. *Results.* Number of included pts was 2370 (39% women, mean age 64.6 years), 72% were admitted to invasive hospitals, 37% had ST-elevation ACS (STEACS). Median «onset of symptoms – first medical contact» time was 3.4 (1.0–16.8) hours, «first medical contact – hospital admission» time – 1.5 (1.0–3.1) hours. Cardiac troponin was determined in 76% of pts. Coronary angiography was carried out in 70 and 46% of pts with STE and non-STE ACS, respectively. (16% of all patients hospitalized in «noninvasive» centers were transferred for angiography to invasive ones). Primary percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 39% of patients with STEACS (in 65% of them with «door to pPCI» time ≤ 90 min). Thrombolytic therapy (TLT) was administered to 32% of pts (in half of them prehospitally). Overall reperfusion therapy received 68% of pts. Among non-STEACS pts rate of PCI was 20% (1/3 of procedures within 2, 1/3 – > 2 –24 hours). Inhospital antiplatelet therapy (APT) included aspirin (88%), clopidogrel (71%), ticagrelor (14%); 86% of pts received dual APT. Other medications were: unfractionated heparin (UFH, 47% [81% subcutaneously]), enoxaparin (13%), fondaparinux (10%), angiotensin converting enzyme inhibitors/sartans (81%), β -adrenoblockers (84%), statins (87%). Mortality during hospitalization (median 10 days) was 10% in STE, and 5% in non-STE ACS. *Conclusion.* Inhospital management of RECORD-3 population was characterized by relatively low rates of pPCI, reperfusion therapy in STEACS, urgent PCI in non-STEACS. Preponderance of UFG including its subcutaneous use is of note. Use of other standard therapies appears satisfactory.

Key words: non-ST elevation acute coronary syndrome; ST elevation acute coronary syndrome; treatment; registry; RECORD.

Наиболее достоверную информацию о характеристиках пациентов с той или иной патологией, а также о том, как проводится их лечение в повседневной клинической практике,

предоставляют специально организованные наблюдательные клинические исследования — регистры. Регистры острого коронарного синдрома (ОКС) очень важны для изучения этого состояния, связанного с высоким риском для жизни пациентов. Данные различных регистров помогают повысить качество лечения пациентов, а также позволяют правильно распределять средства и ресурсы.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 16–24

Проведенные несколько лет назад российские регистры ОКС РЕКОРД (2007—2008) [1] и РЕКОРД-2 (2009—2011) [2, 3] стали источником ценной информации о лечении пациентов с ОКС в российских стационарах. Со времени их проведения в России произошли важные изменения, касающиеся организации лечения ОКС: внедрена «Сосудистая программа» Министерства здравоохранения, стационары во многих регионах оборудованы аппаратурой для проведения инвазивных коронарных процедур. Кроме того, претерпели изменения некоторые подходы к лечению больных ОКС, а Европейское общество кардиологов (ЕОК) приняло новые руководства по лечению ОКС без подъема сегмента ST (ОКбпST) [4] и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [5].

Все это предопределило актуальность организации и проведения нового российского регистра ОКС — регистра РЕКОРД-3.

Перед новым регистром стояли следующие цели: 1) описать анамнестические, демографические и клинические характеристики пациентов с ОКС, госпитализированных в российские стационары; 2) охарактеризовать лечение от момента начала ОКС до выписки из стационара; 3) оценить исходы ОКС за время пребывания больных в стационаре, а также через 6 и 12 мес от начала ОКС; 4) оценить степень следования руководствам ЕОК; 5) сравнить полученные результаты с результатами предыдущих российских регистров ОКС и попытаться оценить последствия произошедших организационных изменений.

В настоящей работе будут описаны клинические характеристики пациентов, включенных в регистр, а также их лечение до выписки из стационара.

Материал и методы

Организационные мероприятия. Основные принципы организации регистра РЕКОРД-3 были похожи на предыдущие регистры серии РЕКОРД и описаны в печати [1]. Регистр РЕКОРД-3 также был независимой (от административного и финансового влияния) программой, организованной самими ее участниками по инициативе сотрудников Лаборатории клинической кардиологии НИИ Физико-химической медицины ФМБА России.

Для распространения информации о будущем регистре использованы интернет-ресурсы: сайт регистра РЕКОРД www.acs-registry.ru, сайт Лаборатории клинической кардиологии www.athero.ru, а также создана страница в социальной сети Facebook. На основании информации электронного каталога медицинских организаций, работающих в системе ОМС (www.omdir.ru), во все российские стационары (>1500) были разосланы информационные письма о предстоящем регистре.

Помимо этого проведение регистра было поддержано Российским кардиологическим обществом.

Сотрудники каждого стационара самостоятельно принимали решение о своем участии в регистре. Предполагалось, что включение пациентов в регистр начнется одновременно во всех участвующих центрах (в 0:00 11 марта 2015 г.), однако в одном центре начало регистрации пациентов было отложено на 8 дней по техническим причинам. Включение во всех центрах продолжалось 1 мес.

Так как регистр РЕКОРД-3 был наблюдательной программой и включение в него не предполагало для пациента никаких изменений в его стандартном лечении, принятом в каждом учреждении, дополнительные согласительные документы, помимо тех, что подписывает каждый пациент, поступающий на стационарное лечение, в связи с участием в регистре не оформлялись.

Критерии включения и отказа от включения. В регистр РЕКОРД-3 включали всех последовательно госпитализированных пациентов с подозрением на ОКСПST или ОКСбпST на момент поступления в стационар. Симптомы, заставляющие предполагать ОКС, должны были появиться или сохраняться в ближайшие 24 ч до госпитализации. Решение о наличии или отсутствии у пациента ОКС принималось врачом/врачами того стационара, в который пациент госпитализировался. Пациент должен быть жив на момент поступления в стационар.

Критериями отказа от включения в регистр были острый инфаркт миокарда, ставший осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования, а также предыдущее включение в регистр РЕКОРД-3.

Характеристика центров — участников регистра. Для участия в регистре зарегистрировалось 52 стационара. Данные о включенных пациентах получены из 49 стационаров. Данные 2 стационаров признаны полностью непригодными для обработки, и они исключены из дальнейшего анализа. В итоге в окончательный анализ регистра РЕКОРД-3 включены данные, полученные из 47 стационаров 37 городов из 21 региона России.

Шестнадцать (34%) стационаров являлись районными больницами (из них 11 — в Краснодарском крае), 14 (30%) — больницами городского, а 12 (26%) областного, краевого или республиканского подчинения. Еще 5 (8%) стационаров-участников имели статус научных учреждений, а 1 (2%) являлся специализированным центром федерального подчинения. Другие важные характеристики стационаров представлены в табл. 1.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Сравнение непрерыв-

Таблица 1. Некоторые данные о стационарах — участниках регистра РЕКОРД-3

Показатель	Абс. число	%
Возможность выполнить ЭхоКГ	45	96
Возможность выполнить ЭхоКГ 24 ч в сутки	18	38
Наличие коронарного блока (БИТ/БКР)	39	83
Возможность выполнить КГ, ЧКВ	26	55
Возможность выполнить КГ, ЧКВ 24 ч в сутки	24	51
Наличие кардиохирургии	17	36
Примерное число пациентов с ОКС за 1 мес	72 (от 7 до 325)	
Примерное среднее число жителей, обслуживаемое стационаром	382 тыс (от 20 до 1700)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ЭхоКГ — эхокардиография; БИТ — блок интенсивной терапии; БКР — блок кардиореанимации; КГ — коронарография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ОКС — острый коронарный синдром.

ных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью *t*-критерия. Для сравнения непрерывных величин при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Сравнение дискретных величин проводили с использованием χ^2 -критерия с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовали двусторонний критерий Фишера (*F*-критерий). Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха — *Me* (1-й и 3-й квартили). Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Общие характеристики включенных пациентов. За время проведения регистра в электронную базу данных внесены записи о 2504 пациентах. В дальнейшем данные о 87 пациентах признаны непригодными к обработке и удалены (в основном из-за отсутствия данных об исходах). Данные еще 47 пациентов удалены из-за того, что они были включены в регистр повторно после перевода из одного стационара в другой.

Таким образом, основную группу анализа регистра ОКС РЕКОРД-3 составили 2370 пациентов. В стационарах, имеющих возможность выполнять коронарографию (КГ) и ЧКВ — «инвазивные» стационары — включены 1718 (72%) пациентов, а в стационарах, не имеющих такой возможности — «неинвазивных» — 652 (28%) пациентов.

Среди включенных пациентов были 61% мужчин, 39% женщин. Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 12,0$ лет (от 25 до 94 лет). Доля пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 48%, пациентов 75 лет и старше — 24%. Доля пациентов с ОКСпСТ составила 37%, доля пациентов с ОКСбпСТ — 63%.

Характеристики пациентов с ОКСпСТ. Основные демографические и анамнестические показатели пациентов с ОКСпСТ представлены в табл. 2.

В общей группе пациентов с ОКСпСТ медиана времени от начала симптомов до первого обращения составила 2,2 (0,7; 10,2) ч, медиана времени от первого обращения до госпитализации — 1,6 (1,0; 4,2) ч, а медиана времени от начала симптомов до госпитализации — 6 (2,7; 16,4) ч. У пациентов с ОКСпСТ, которые были госпитализированы, обратившись в «Скорую медицинскую помощь» (СМП), эти интервалы времени составили 2 (0,7; 8), 1,4 (0,9; 2,1) и 4 (2,2; 11) ч соответственно.

Данные пациентов с ОКСпСТ, полученные на момент госпитализации, представлены в табл. 3.

У 847 (87%) пациентов с ОКСпСТ в стационаре выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), а низкая ($\leq 40\%$) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выявлена у 115 (15%). У 31 (4%) пациента выполнена компьютерная томография коронарных артерий (КТ-КГ).

Вмешательства на коронарных артериях. Инвазивная КГ выполнена у 70% пациентов с ОКСпСТ и у 84% пациентов, госпитализированных в инвазивные стационары.

Любое ЧКВ в связи с ОКСпСТ выполнено 474 (55%) пациентам (среди тех, кто изначально был госпитализирован

Таблица 2. Анамнестические данные включенных пациентов

Показатель	Все пациенты (<i>n</i> =2370)	ОКСпСТ (<i>n</i> =868)	ОКСбпСТ (<i>n</i> =1502)	<i>p</i>
Демографические данные				
Женщины	927 (39)	274 (32)	650 (44)	<0,0001
Средний возраст, годы	$64,6 \pm 12,0$	$62,5 \pm 12,4$	$65,8 \pm 11,6$	<0,0001
Возраст ≥ 65 лет	1133 (48)	371 (43)	760 (51)	0,0002
Перенесенные заболевания/состояния				
Инфаркт миокарда	781 (33)	216 (25)	562 (38)	<0,0001
Стенокардия	1463 (62)	384 (44)	1075 (72)	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность	1129 (48)	290 (33)	836 (56)	<0,0001
Артериальная гипертензия	2035 (86)	692 (80)	1336 (89)	<0,0001
Хроническая почечная недостаточность: из них на диализе, %	86 (4) 4	30 (3) 0	56 (4) 0	0,82
Инсульт/ТИА	165 (7)	57 (7)	108 (7)	0,62
Известные коронарные стенозы $\geq 50\%$	373 (16)	96 (11)	277 (19)	<0,0001
ЧКВ/КШ	262 (11)	58 (7)	204 (14)	<0,0001
Наследственность по ИБС	491 (21)	165 (19)	326 (22)	0,13
Фибрилляция предсердий: из них пароксизмальная, % постоянная/неизвестной давности, %	313 (13) 54 46	92 (11) 52 48	219 (15) 56 44	0,005
Известная гиперлипидемия	618 (26)	159 (18)	456 (31)	<0,0001
Курение: из них продолжают курить, % отказались от курения <1 мес назад, %	647 (27) 85 12	313 (36) 88 9	332 (22) 82 14	<0,0001
Сахарный диабет: лечение инсулином, % лечение пероральными препаратами, % только диета, % без лечения, %	446 (19) 27 57 7 4	150 (17) 27 58 5 5	296 (20) 27 57 8 4	0,16

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$, если не указано другое. ТИА — транзиторная ишемическая атака; КШ — коронарное шунтирование; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

в инвазивные стационары — 65%). Первичное ЧКВ выполнено 339 (39%) пациентам (госпитализированным в инвазивные стационары — 47%).

Медиана времени от поступления до начала первичного ЧКВ составила 1,1 (0,7; 1,8) ч. Первичное ЧКВ в первые 60 мин от поступления выполнено 45% пациентам, а в первые 90 мин от поступления — 65%. Среди пациентов, которым в связи с ОКСпСТ проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), 52% затем выполнено ЧКВ. Среди пациентов, которым выполнена ЧКВ, у 42% использовался бедренный доступ, а у 58% — радиальный.

ТЛТ. В связи с настоящим эпизодом ОКСпСТ ТЛТ выполнена 279 (32%) пациентам, из них 49% в стационаре, а 51% на догоспитальном этапе. В качестве препарата для ТЛТ у 22% использовалась стрептокиназа, у 16% — альтеп-

лаза, у 24% — тенектеплаза, у 26% — пууролаза, у 6% — фортелизин. Еще в 6% случаев применялись другие препараты.

Доля пациентов, которые в связи с ОКСпСТ получили любое реперфузионное лечение (первичная ЧКВ или ТЛТ), составила 68,4%.

Медикаментозное лечение. Данные о медикаментозном лечении пациентов с ОКСпСТ представлены в табл. 4.

Характеристики пациентов с ОКСбпСТ. Основные демографические и анамнестические показатели пациентов с ОКСбпСТ представлены в табл. 2, а основные данные, полученные на момент госпитализации, в том числе интервалы времени — в табл. 3.

ЭхоКГ за время пребывания в стационаре выполнена 1374 (91%) пациентам с ОКСбпСТ, низкая (<40%) ФВ ЛЖ выявлена у 119 (8%).

Таблица 3. Основные показатели, полученные при поступлении больных в стационар

Показатель	Все пациенты (n=2370)	ОКСпСТ (n=868)	ОКСбпСТ (n=1502)	p
Симптомы ОКС				
Боль/дискомфорт в грудной клетке	2153 (91)	801 (92)	1352 (90)	0,077
Одышка	1035 (44)	306 (35)	729 (49)	<0,0001
Слабость	1285 (54)	501 (58)	784 (52)	0,01
«Перебои»/сердцебиение	376 (16)	113 (13)	263 (18)	0,005
Тошнота	141 (6)	75 (9)	66 (4)	<0,0001
Синкопе/остановка кровообращения	42 (2)	27 (3)	15 (1)	0,0003
Бессимптомное течение	16 (1)	4 (<1)	12 (1)	0,48
Организационные показатели				
Время от начала симптомов до первого обращения	3,4 (1,0; 16,8)	2,2 (0,7; 10,2)	4,5 (1,3; 23,0)	<0,0001
Время от первого обращения до госпитализации*	1,5 (1,0; 3,1)	1,6 (1,0; 4,2)	1,5 (0,9; 2,8)	0,0003
Время от первого обращения до госпитализации по «Скорой»	1,3 (0,9; 2,0)	1,4 (0,9; 2,1)	1,3 (0,9; 2,0)	0,12
Время от начала симптомов до госпитализации	6,8 (2,9; 22,9)	6,0 (2,7; 16,4)	7,7 (3,0; 28,0)	0,0002
Канал госпитализации				
по СМП	1460 (62)	594 (69)	866 (58)	<0,0001
через поликлинику	367 (15)	53 (6)	314 (21)	<0,0001
самотек	138 (6)	16 (2)	122 (8)	<0,0001
перевод из другой больницы	360 (15)	196 (22)	164 (11)	<0,0001
из них для срочной КГ	287 (80)	165 (84)	122 (75)	0,084
Поступление в инвазивный стационар	1718 (72)	709 (82)	1009 (67)	<0,0001
Место госпитализации: БИТ/БКР				
рентгеноперационная*	291 (17)	188 (27)	103 (10)	<0,0001
общая палата	591 (25)	36 (4)	555 (37)	<0,0001
Клинические данные на момент госпитализации				
Класс Killip: I				
II	1709 (73)	605 (70)	1104 (74)	0,052
III	207 (9)	86 (10)	121 (8)	0,14
IV	89 (4)	45 (5)	44 (3)	0,007
IV	75 (3)	53 (6)	22 (1)	<0,0001
Значение ?? шкалы GRACE >140 ? для смерти в стационаре	839 (35)	447 (51)	392 (26)	<0,0001
Новые или предположительно новые ишемические изменения на первой ЭКГ				
Подъем сегмента ST на исходной ЭКГ	-	766 (88)	-	
Снижение сегмента ST на исходной ЭКГ	-	-	470 (31)	
Исходные лабораторные данные				
Доля тех, у кого определялся МВ-КФК	1797 (76)	707 (81)	1090 (73)	<0,0001
Из них МВ-КФК выше ВГН	871 (48)	521 (60)	350 (23)	<0,0001
Доля тех, у кого определялся тропонин	1794 (76)	717 (83)	1077 (72)	<0,0001
Тропонин выше ВГН	940 (52)	556 (64)	384 (26)	<0,0001
Маркер некроза миокарда не определялся	157 (7)	51 (6)	105 (7)	<0,0001

Примечание. Данные представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль), если не указано другое. * — только в «инвазивных» стационарах; СМП — скорая медицинская помощь; ЭКГ — электрокардиограмма; МВ-КФК — фракция МВ креатинфосфокиназы; ВГН — верхняя граница нормы.

Таблица 4. Медикаментозная терапия на разных этапах догоспитального и стационарного лечения

Показатель	Все пациенты (n=2370)	ОКСпСТ (n=868)	ОКСбпСТ (n=1502)	p
Регулярное лечение дома (последние 7 дней до развития ОКС):				
АСК	923 (39)	236 (27)	687 (46)	<0,0001
Клопидогрел	184 (8)	34 (4)	150 (10)	<0,0001
Тикагрелор	8 ?(<1)	2 ?(<1)	6 ?(<1)	0,75
Варфарин/НОАК	42 (2)	7 (1)	35 (2)	0,01
Ингибитор АПФ/БРА	879 (37)	226 (26)	653 (43)	<0,0001
β-Адреноблокатор	773 (33)	187 (22)	586 (39)	<0,0001
Петлевой диуретик	74 (3)	18 (2)	56 (4)	0,034
Нитрат	393 (17)	94 (11)	299 (20)	<0,0001
Статин	447 (19)	95 (11)	352 (23)	<0,0001
В первые 24 ч в стационаре:				
АСК	2072 (87)	741 (85)	1331 (89)	0,002
Из них в нагрузочной дозе:				
Клопидогрел	1675 (71)	644 (74)	1031 (69)	0,0002
Из них в нагрузочной дозе:				
Тикагрелор	353 (15)	145 (17)	208 (14)	0,046
Блокатор рецепторов Пв/Ша	37 (2)	23 (3)	14 (1)	0,007
НФГ внутривенно капельно	862 (36)	418 (48)	444 (30)	<0,0001
НФГ подкожно	582 (25)	150 (17)	432 (29)	<0,0001
Эноксапарин	265 (11)	103 (12)	162 (11)	0,045
Фондапаринукс	222 (9)	62 (7)	160 (11)	0,011
Бивалирудин	15 (1)	6 (<1)	9 (<1)	0,67
Варфарин	40 (2)	9 (1)	31 (2)	0,09
НПОАК	17 (1)	1 (<1)	16 (1)	0,005
Ингибитор АПФ/БРА	1846 (78)	623 (72)	1223 (81)	<0,0001
β-Адреноблокатор	1907 (80)	662 (76)	1245 (83)	<0,0001
Нитрат	1154 (49)	414 (48)	740 (49)	0,052
Петлевой диуретик	399 (17)	136 (16)	263 (18)	0,17
Прессорный препарат	102 (4)	78 (9)	24 (2)	<0,0001
Статин	2025 (85)	735 (85)	1290 (86)	0,07
В стационаре после первых 24 ч:				
АСК	2096 (88)	761 (88)	1335 (89)	0,16
Клопидогрел	1691 (71)	630 (73)	1061 (71)	0,15
Тикагрелор	325 (14)	136 (16)	189 (13)	0,07
Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия	1980 (86)	753 (89)	1227 (84)	0,0009
Блокатор рецепторов Пв/Ша	16 (<1)	4 (<1)	12 (<1)	0,41
НФГ внутривенно капельно	212 (9)	95 (11)	120 (8)	0,023
НФГ подкожно	912 (38)	297 (34)	615 (41)	0,001
НФГ	1051 (44)	360 (41)	691 (46)	0,036
Эноксапарин	297 (13)	120 (14)	177 (12)	0,19
Фондапаринукс	243 (10)	75 (9)	168 (11)	0,048
Варфарин	79 (3)	25 (3)	54 (4)	0,27
НПОАК	33 (1)	7 (1)	26 (2)	0,10
Ингибитор АПФ/БРА	1912 (81)	670 (77)	1242 (83)	0,0007
β-Адреноблокатор	1995 (84)	710 (82)	1285 (86)	0,008
Нитрат	792 (33)	214 (25)	578 (38)	<0,0001

Петлевой диуретик	451 (19)	165 (19)	286 (19)	0,99
Прессорный препарат	61 (3)	42 (5)	19 (1)	<0,0001
Статин	2069 (87)	750 (86)	1319 (88)	0,26
При выписке из стационара:				
АСК	1958 (87)	708 (90)	1250 (85)	0,002
Клопидогрел	1554 (69)	590 (75)	964 (66)	<0,0001
Тикагрелор	254 (11)	116 (15)	138 (9)	0,0008
Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия	1800 (83)	701 (92)	1099 (78)	<0,0001
Варфарин	74 (3)	21 (3)	53 (4)	0,46
НПОАК	48 (2)	11 (1)	37 (3)	0,15
Ингибитор АПФ/БРА	1861 (83)	652 (83)	1209 (83)	0,64
β-Адреноблокатор	1879 (84)	662 (85)	1217 (83)	0,58
Нитрат	637 (28)	161 (21)	476 (32)	<0,0001
Петлевой диуретик	314 (14)	112 (14)	202 (14)	0,93
Статин	1895 (84)	679 (87)	1216 (83)	0,025

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота НПОАК — новый пероральный антикоагулянт; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II; НФГ — нефракционированный гепарин.

Таблица 5. Госпитальные осложнения, исходы и окончательные диагнозы

Показатель	Все пациенты n=2370	ОКСнСТ n=868	ОКСбпСТ n=1502	p
Госпитальные осложнения и исходы:				
отек легких	115 (5)	61 (7)	54 (4)	0,001
кардиогенный шок	108 (5)	82 (9)	26 (2)	<0,0001
новый инфаркт миокарда	55 (2)	30 (3)	25 (2)	0,008
новое ОНМК	26 (1)	11 (1)	15 (1)	0,58
любое кровотечение	33 (1)	18 (2)	15 (1)	0,048
кровотечение, потребовавшее отмены препаратов	16 (<1)	5 (<1)	11 (<1)	0,03
смерть	122 (5)	85 (10)	36 (2)	<0,0001
выписаны домой	1819 (82)	543 (63)	1276 (85)	<0,0001
направлены на реабилитацию	226 (10)	153 (18)	73 (5)	<0,0001
переведены из неинвазивного стационара для срочной КГ	102 (16)	42 (26)	60 (12)	<0,0001
Окончательный диагноз:				
острый инфаркт миокарда	1304 (55)	796 (92)	508 (34)	<0,0001
нестабильная стенокардия	879 (37)	49 (6)	830 (55)	<0,0001
другой кардиологический	137 (6)	14 (2)	123 (8)	<0,0001
некардиологический	50 (2)	9 (1)	41 (3)	0,009

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Нагрузочный тест проведен у 126 (8%) пациентов с ОКСбпСТ. Из них у 20 (16%) пациентов выполнялась велоэргометрия, у 58 (46%) — тредмил-тест, у 48 (38%) — медикаментозная проба.

У 41 (3%) пациента выполнена КТ-КГ. Инвазивная КГ выполнена у 691 (46%) пациента с ОКСбпСТ, а из числа госпитализированных в инвазивные стационары — у 68%.

ЧКВ в связи с ОКСбпСТ проведено 301 пациенту (20% от всех пациентов с ОКСбпСТ, 30% от тех пациентов, которые были госпитализированы в инвазивные стационары). У 95 пациентов (32% от всех, кому проводилось ЧКВ) вмешательство расценено как экстренное (в первые 2 ч от поступления), еще у 95 (32%) — как срочное (в первые 24 ч от поступления), а у 78 (26%) — как выполненное в рамках инвазивной стратегии (в первые 72 ч от поступления).

Медиана времени от поступления в стационар до выполнения ЧКВ при ОКСбпСТ составила 4,7 (1,4; 23,3) ч.

Данные о медикаментозном лечении пациентов с ОКСбпСТ представлены в табл. 4.

Исходы и осложнения у пациентов, включенных в регистр.

Медиана длительности пребывания в стационаре при ОКСнСТ и ОКСбпСТ составила 12 (8; 14) и 10 (7; 12) дней соответственно ($p < 0,0001$). Данные о госпитальных осложнениях, исходах и окончательных диагнозах при выписке из стационара представлены в табл. 5.

Обсуждение

Начиная обсуждение российского регистра ОКС РЕКОРД-3, необходимо в первую очередь отметить, что

материал, представленный в настоящей статье, не отражает достижения всех целей, которые ставились перед этим исследованием. Оценка исходов через 6 и 12 мес после выписки, а также сравнение данных РЕКОРДа-3 с предыдущими регистрами серии РЕКОРД, степени следования клиническим руководствам — это задача будущих публикаций. В этой статье описаны процедуры организации регистра, дана характеристика включенных пациентов, описаны их лечение и исходы за время пребывания в стационаре.

Организация регистра РЕКОРД-3 основана на тех же принципах, что и организация предыдущих регистров РЕКОРД: добровольность, финансовая и административная независимость и непредвзятость. Организаторами эти принципы соблюдены. Даже помощь в организации регистра главного внештатного кардиолога Краснодарского края привлекла к участию в нем только те стационары этого региона, которые сами выразили желание участвовать.

В силу того, что предыдущие регистры РЕКОРД получили некоторую известность и признание, желание участвовать в третьем регистре этой серии изъявили сотрудники гораздо большего числа стационаров, чем в прошлые годы. Расширение числа участников позволило включить в регистр гораздо больше пациентов, чем в прошлые годы. Кроме того, важной особенностью регистра РЕКОРД-3 стало большое представительство в нем небольших районных больниц — 16 (34%). Так как этого не было ни в одном из предыдущих регистров РЕКОРД, то при сравнении результатов «старых» и «нового» регистров обязательно возникнет необходимость учитывать эту особенность. В то же время районные больницы напрямую не участвовали и в Федеральном регистре ОКС, поэтому данные о лечении в этих стационарах будут крайне интересны.

Среди стационаров, участвующих в регистре, была относительно небольшая доля тех, где ЭхоКГ выполнялась 24 ч в сутки. Нет оснований утверждать, что эта особенность могла быть напрямую связана с неравномерным отбором участников, так как отсутствие круглосуточной ЭхоКГ отмечалось в разных по оснащенности и подчинению центрах.

Важно отметить, что большое число пациентов, включенных в регистр РЕКОРД-3, были госпитализированы в «инвазивные» стационары — 72%. В регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2, проводившихся 5–8 лет назад, доля пациентов, госпитализированных в «инвазивные» стационары, составляла 57%. При этом доля «инвазивных» стационаров в разных регистрах РЕКОРД была приблизительно одинаковой. Таким образом, можно предполагать, что госпитализация большинства пациентов с ОКС в «инвазивные» стационары, по-видимому, является частью объективной реальности в подходах к лечению в России.

Обсуждение характеристик пациентов, включенных в РЕКОРД-3 можно ограничить тем, что и в этой группе пациенты с ОКСбпСТ по сравнению с пациентами с ОКСпСТ были значительно старше и среди них было больше женщин, а также тех, у кого были различные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и факторы риска (доля курильщиков традиционно выше в группе ОКСпСТ).

Говоря о временных показателях госпитализации, следует отметить, что вклад «задержки пациента» был более выражен у пациентов с ОКСбпСТ, тогда как почти 50% пациентов с ОКСпСТ обратились за медпомощью в первые 2 ч от нача-

ла симптомов. При этом большая часть времени от начала симптомов до госпитализации была обусловлена «задержкой» на уровне СМП — 1 ч и 20–25 мин для обоих типов ОКС.

Обращает на себя внимание, что многие пациенты с ОКСпСТ, госпитализированные в «инвазивные» стационары (27%), были направлены напрямую в рентгеноперационную. Однако более $\frac{1}{3}$ пациентов с ОКСбпСТ были помещены в общую палату, а не в отделение интенсивного лечения. Последний факт, по-видимому, обусловлен большой долей районных больниц среди участников регистра.

В первом регистре РЕКОРД выявлена очень низкая частота определения уровня тропонина у пациентов с ОКС — 27%. В регистре РЕКОРД-3 показано значительно более частое определение уровня тропонина — более 75%, однако при ОКСбпСТ это диагностическое исследование проводилось значительно реже, чем при ОКСпСТ (хотя клиническая необходимость определения тропонина при ОКСбпСТ более очевидна).

Обсуждая вопрос о выполнении реперфузионных процедур при ОКСпСТ, надо отметить, что в регистре РЕКОРД-3 почти $\frac{1}{3}$ пациентов с ОКСпСТ реперфузионное лечение не проводилось. При этом даже в «инвазивных» стационарах первичное ЧКВ было выполнено менее 50% пациентов. Важно отметить, что, согласно имеющимся данным, в большинстве стран Европы частота реперфузионного лечения, особенно первичного ЧКВ, гораздо выше [6].

Анализ интервалов времени от поступления в стационар до проведения первичного ЧКВ в регистре РЕКОРД-3 показал, что примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов это время было больше, чем допущенные клиническими руководствами 90 мин.

Частота выполнения ТЛТ в регистре РЕКОРД-3 не изменилась по сравнению с регистром, который проводился 8 лет назад (32%), но значительно выросла доля пациентов, которым ТЛТ была проведена на догоспитальном этапе — 51% против 24%.

Продолжая сравнение лечения с предыдущими регистрами РЕКОРД, следует отметить, что в РЕКОРД-3 пациентам значительно чаще были назначены клопидогрел и статины. Обращает на себя внимание довольно редкая частота госпитального назначения ацетилсалициловой кислоты в регистре РЕКОРД-3 по сравнению с предыдущими — 88% против 94%. Этот факт требует дополнительного анализа, но частота использования ацетилсалициловой кислоты не «выравнивается» даже после учета «пропусков» в базе данных и учета пациентов, которым были назначены пероральные антикоагулянты. Интересно было оценить частоту использования в клинической практике относительно нового антитромбоцитарного препарата тикагрелора. Доля пациентов, которым был назначен тикагрелор, составила 15%. Так как этот препарат появился в клинических руководствах в 2011 г., т.е. после регистра РЕКОРД-2, невозможно оценить динамику его использования. Оценивая косвенно, можно отметить, что в 2012 г. в Москве тикагрелор был назначен только 4,3% пациентов [7].

Обращает на себя внимание сохраняющаяся высокая частота использования нефракционированного гепарина (НФГ) в виде подкожных инъекций (так, как не предусмотрено никакими руководствами) — лечился каждый четвертый пациент в регистре РЕКОРД-3. При этом частота использования фондапаринукса (даже при ОКСбпСТ, где он первый по значимости среди других парентеральных антикоагулянтов) довольно

низкая — 10%, и она существенно не изменилась по сравнению с регистром РЕКОРД-2.

Обсуждая частоту неблагоприятных (в первую очередь смертельных) исходов за время пребывания в стационаре, надо отметить, что этот показатель во многом неоднозначен, так как всегда строго привязан к длительности этого периода. Поэтому относительно невысокий показатель летальности необходимо «увязывать» как со средней длительностью пребывания в стационаре (в регистре РЕКОРД-3 была всего 10 дней), так и с относительно большой частотой переводов пациентов из неинвазивных стационаров в инвазивные для выполнения КГ. В большинстве случаев эти переводы осуществлялись в первые сутки, что сокращало как длительность пребывания в стационаре, так и летальность. По-видимому, оценить летальность пациентов с ОКС в регистре РЕКОРД-3 и сравнить ее с данными других регистров можно будет, проанализировав 6- и 12-месячные исходы.

Сложно быть достаточно объективным, оценивая частоту кровотечений за время пребывания в стационаре, так как участникам регистра предлагалось отмечать любые случаи кровотечений на их усмотрение. При этом косвенными признаками тяжести кровотечений можно было считать изменения в лечении, к которым они привели. Следует отметить, что хотя случаи кровотечений, которые потребовали отмены препаратов, встречались редко, их частота при ОКС бпСТ была значительно выше, чем при ОКС пСТ.

Ограничения исследования. Как и любое наблюдательное нерандомизированное исследование, призванное оценить существующую клиническую практику, регистр РЕКОРД-3 имел некоторые особенности, ограничивающие распространение его результатов на общую популяцию пациентов с ОКС в России.

Во-первых, хотя география регистра РЕКОРД-3 и была довольно обширна, он проводился не по всей России, а лишь в 21 регионе. Впрочем, это ограничение свойственно не только регистру РЕКОРД-3 — самый крупный в России Федеральный регистр ОКС, как следует из доклада Ю.А. Карпова 16 декабря 2013 г., проводился в 23 субъектах России, т.е. по распространности вполне сравним с регистром РЕКОРД-3.

Во-вторых, участие в регистре большого числа районных больниц (тем более что большая их часть была из одного региона), с одной стороны, является достижением — до этого ни в одном из исследований не было возможности оценить лечение ОКС в этих небольших стационарах, а с другой, может считаться и ограничением регистра, так как при срав-

нении его результатов с предыдущими регистрами РЕКОРД и другими регистрами, этот фактор «маленьких больниц» иногда придется учитывать.

В-третьих, другой особенностью, ограничивающей сравнение разных регистров РЕКОРД, является то, что не все центры, которые участвовали в «старых» регистрах, стали участниками «нового».

В-четвертых, на момент написания этого материала организаторы регистра РЕКОРД-3 не провели даже частичного аудита. И хотя некоторой гарантией достоверности полученных данных является то, что регистр организован как независимое исследование, а его участники не были заинтересованы в получении того или иного результата, проведение выборочного аудита является одним из правил организации регистровых исследований.

Заключение

Третий этап независимого российского регистра острого коронарного синдрома РЕКОРД проводился в 47 стационарах из 37 городов 21 региона России. В него были включены 2370 пациентов с острым коронарным синдромом, последовательно госпитализированные в стационары — участники регистра. Анализ полученных данных показал, что хотя большинство пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в регистр и были госпитализированы в инвазивные стационары, частота выполнения экстренных и срочных коронарных вмешательств остается невысокой. При этом тромболитическая терапия в 50% случаев выполнялась на догоспитальном этапе, а 26% пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST были переведены из неинвазивных стационаров в инвазивные для выполнения коронарографии. Среди выявленных особенностей лечения в стационаре обращает на себя внимание относительно невысокая частота использования ацетилсалициловой кислоты, фондапаринукса и сравнительно частое назначение двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, статинов и нефракционированного гепарина подкожно. Сравнение характеристик пациентов с различными типами острого коронарного синдрома во многом подтверждает находки, полученные в предыдущих регистрах. Для полноты понимания результатов регистра РЕКОРД-3 требуется дальнейший анализ его данных, а также получение результатов длительного наблюдения за включенными пациентами.

Сведения об авторах:

ФГБУН Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Лаборатория клинической кардиологии

Эрлих А.Д. - д.м.н., ст.н.с. лаборатории.

Грацианский Н.А. - д.м.н., проф., руков. лаборатории.

E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Information about the author:

Research Institute for Physicochemical Medicine, Moscow, Russia

Laboratory of clinical cardiology

Erlikh A.D. - MD.

E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of inhospital treatment. *Kardiologiya* 2009;7–8:4–12 Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острый коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009;7–8:4–12).
2. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. on behalf of all participants of the RECORD 1 and 2 registries. Acute non-ST-elevation coronary syndrome in real practice of hospitals in Russia. Comparative data from RECORD 1 and 2 registries. *Kardiologiya* 2012;10:9–14. Russian. (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология* 2012;10:9–14).
3. Erlikh A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Pechygorina T.B., Shevchenko I.I., Islamov R.R., Kosmachyova E.D., Kruberg L.K., Pozdnyakova O.A., Goroshko N.G., Markov V.A., Syrkin A.G., Belokopytova N.V., Gorbunov V.V., Gagarkina L.S., Kalinkina T.V., Zaytseva O.D., Luk'yanov S.A., Tagirova D.R., Provotorov V.M., Gratsiansky N.A. The degree of adherence of the implementation of the guidelines on acute coronary syndrome in clinical practice in Russian hospitals and outcomes during hospitalization (data of registry RECORD-2). *Kardiologiya* 2013;1:14–22. Russian. (Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б., Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Космачева Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Горошко Н.Г., Марков В.А., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Горбунов В.В., Гагаркина Л.С., Калинкина Т.В., Зайцева О.Д., Лукьянов С.А., Тагирова Д.Р., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология* 2013;1:14–22).
4. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619;
6. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J. on behalf of the study participants Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35(29):1957–1970.
7. Erlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsiansky N.A., Buziashvili Yu.I. and all participants of first Moscow registry of ACS. The first Moscow registry of acute coronary syndrome: characteristics of patients, inhospital treatment and outcomes. *Kardiologiya* 2013;12:4–13. Russian. (Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013;12:4–13).

Поступила 09.11.15 (Received 09.11.15)

*СПИСОК УЧАСТНИКОВ РЕГИСТРА «РЕКОРД-3»

БАРНАУЛ: Рудакова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачева К., Гатальский К., Макасова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитонов Я., Вялова И., Лисоченко А. **ВЛАДИМИР:** Панин А., Наумчик А., Фомин Ю., Саверова Ю. **ВОРОНЕЖ:** Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Дмитренко С., Испириян А., Бородинова И., Ермилова М., Подрезова М. **ДИНСКАЯ:** Сергачева И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П. **ЕЙСК:** Костюковец Р., Семенюта Е., Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д. **КАЗАНЬ:** Галявич А., Мухаметгатава Д., Балева Л. **КАЛИНИНГРАД:** Медведев А., Данилов В., Шарохина Т. **КАНАЕВСКАЯ:** Жукова А., Рокотянская Е., Белов А. **КЕМЕРОВО:** Барбараш О., Кашталап В., Тавлуева Е., Печерина Т., Федорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андрозьянова А. **КРАСНОДАР:** Космачева Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С. **КРЫМСК:** Матевосян А., Яготинова Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л. **КУЩЕВКА:** Гиниятова М., Терновая С., Москаленко Л. **ЛАБИНСК:** Исаева Н., Щербинина Е., Русов А. **ЛЮБЕРЦЫ:** Гинзбург М., Мешкова Е. **МОСКВА:** Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д., Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А., Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачева Е. **НИЖНИЙ НОВГОРОД:** Починка И., Ботова С., Гвоздулина М. **ОДИНЦОВО:** Харченко М., Шарафутдинова Д. **ОМСК:** Ситников Г., Корсаков М., Пивень С. **ОРЕНБУРГ:** Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д. **ПАВЛОВСКАЯ:** Маркосян М., Захарченко М., Дронова А., Борисов И. **ПЕРМЬ:** Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О., Акулова М., Чижова А. **ПОЧИНКИ:** Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н. **ПСКОВ:** Калашников С., Кудрявцева О., Шапошников А., Семенова О., Романова Н. **САМАРА:** Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е., Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е., Рубаненко О., Андреева С. **САНКТ-ПЕТЕРБУРГ:** Костенко В., Скородумова Е., Федоров А., Сиверина А. **СОЧИ:** Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И., Селиванова Н., Мартиросян Е. **СЫЗРАНЬ:** Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я., Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н. **ТАЛЬМЕНКА:** Наренкова С., Ковалева О. **ВЫСЕЛКИ:** Святенко О., Солоп И. **ТАРУСА:** Охотин А., Осипов М., Осипов В. **ТВЕРЬ:** Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаба Л., Яковлева М. **ТИХОРЕЦК:** Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В. **ТОЛЬЯТТИ:** Пухова А., Карбузов М. **ТОМСК:** Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н. **ТУАПСЕ:** Киселев А., Поправко А. **УЛАН-УДЭ:** Донирова О., Сульtimoва И., Новокрещенных О. **УСТЬ-ЛАБИНСК:** Туник Е. **ЧИТА:** Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С., Маришкина К., Абрамова Л.

Связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.25-31>

^{1,2}В.Н. КАРЕТНИКОВА, ^{1,2}А.В. ОСОКИНА, ²М.В. ЕВСЕЕВА, ¹О.В. ГРУЗДЕВА, ¹М.В. ЗЫКОВ, ¹В.В. КАЛАЕВА, ^{1,2}В.В. КАШТАЛАП, ¹К.С. ШАФРАНСКАЯ, ¹О.Н. ХРЯЧКОВА, ^{1,2}О.Л. БАРБАРАШ

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ Контактная информация: Каретникова В.Н. E-mail: tori1071@mail.ru

Цель исследования: оценить связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек (ДП) в госпитальном и годовом прогнозировании неблагоприятного течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). В исследование включены 128 больных ИМпST, которым были проведены стандартные лабораторные и инструментальные исследования, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD и по уровню цистатина С, определение концентрации галектина в сыворотке крови. В зависимости от СКФ по уровню цистатина С, оцененному на 12-е сутки ИМпST, выделены 2 группы пациентов — 1-я группа ($n=47$, 36,72%) с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), 2-я группа ($n=81$, 63,28%) с ДП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). У больных ИМпST наличие ДП (снижение СКФ по цистатину С, по креатинину в сыворотке крови < 60 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина < 60 мл/мин), а также повышение концентрации галектина $> 17,8$ нг/мл на 12-е сутки ИМ определены в качестве независимых предикторов неблагоприятного годового прогноза. Кроме того, повышение уровня галектина прямо коррелирует с наличием ранней постинфарктной стенокардии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, почечная дисфункция, галектин, неблагоприятный прогноз.

Relationship Between Blood Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST Elevation Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.25-31>

^{1,2}V.N. KARETNIKOVA, ^{1,2}A.V. OSOKINA, ²M.V. EVSEEVA, ¹O.V. GRUZDEVA, ¹M.V. ZYKOV, ¹V.V. KALAEVA, ^{1,2}V.V. KASHTALAP, ¹K.S. SHAFRANSKAYA, ¹O.N. KHRYACHKOVA, ^{1,2}O.L. BARBARASH

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Contact information: [Karetnikova V.N.](mailto:Karetnikova.V.N) E-mail: tori1071@mail.ru

Aim: to assess value for inhospital and 1 year prognosis of unfavorable course of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) of blood serum galectin and markers of renal dysfunction (RD). **Material and methods.** Standard laboratory and instrumental examination, calculation of glomerular filtration rate using MDRD formula and by cystatin C level, determination of galectin in blood serum were carried out in 128 patients with STEMI. According to GFR by cystatin C level on day 12 of STEMI patients were divided into 2 groups – with normal renal function (GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m², $n=47$) and with RD (GFR < 60 ml/min/1.73 m², $n=81$). **Results and conclusion.** In patients with STEMI presence of RD (lowering of GFR by cystatin C, by blood serum creatinine < 60 ml/min/1.73 m², creatinine clearance < 60 ml/min), and elevation of galectin concentration > 17.8 hg/ml on day 12 of STEMI were independent predictors of unfavorable 1 year prognosis. Elevation of galectin level directly correlated with presence of early postinfarction angina.

Key words: myocardial infarction; renal dysfunction; galectin; prognosis.

Прогнозирование исходов инфаркта миокарда (ИМ) представляет актуальную проблему современной кардиологии. Определение риска неблагоприятного течения острой коронарной патологии на современном этапе должно учитывать не только тяжесть основного заболевания, но также преморбидный фон и патологические состояния, развивающиеся при ИМ. В частности, роль дисфункции почек (ДП) в развитии неблагоприятных исходов при ИМ как в ближайшем, так и в отдаленном периодах не вызывает сомнений, находя подтверждение в работах многих авторов [1–3]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение биомаркеров, отражающих типовые патологические процессы, закономерно развивающиеся в миокарде, а также в других органах и тканях как после ИМ, так и независимо от него.

В частности, фиброзирование миокарда составляет основу постинфарктного ремоделирования, однако этот патологический процесс, как известно, может развиваться не только в сердце, но и в почках, легких, печени, также оказывая непосредственное влияние на прогноз. Изучение маркера фиброзирования — галектина — может повысить эффективность прогнозирования неблагоприятного течения ИМ. Имеющиеся данные в основном касаются роли галектина в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности (СН), преимущественно отражая ее морфологический субстрат.

Определение предикторной роли галектина в развитии неблагоприятного прогноза при ИМ представляет несомненный интерес не только с позиции рискометрии, но и возможности терапевтического воздействия, с учетом полученных результатов ряда экспериментальных работ [4, 5]. Значение галектина при ИМ, ДП, а также его роли в качестве предиктора или маркера неблагоприятного течения ближайшего (госпитального) и отдаленного (годового) постинфарктных периодов в настоящее время активно изучаются.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 25–31

Целью настоящего исследования явилась оценка связи галектина сыворотки крови и ДП в госпитальном и годовом прогнозировании неблагоприятного течения ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ).

Материал и методы

В исследование были включены 128 больных, из них 88 (68,75%) мужчин, средний возраст которых составлял 63 (58; 71) года и 40 (31,25%) женщин, средний возраст 57 (51; 64) лет. Включали больных ИМпСТ, госпитализированных в период с января 2008 г. по декабрь 2010 г. в сроки до 24 ч от момента развития клинических симптомов заболевания с диагнозом ИМпСТ, который был установлен при наличии как минимум двух критериев из перечисленных ниже (при этом обязательным являлось повышение уровня биохимических маркеров некроза миокарда):

- 1) клинические данные (ангинозный болевой синдром в грудной клетке длительностью более 20 мин);
- 2) электрокардиографические данные (подъем сегмента ST на 1 мм и более, выявленный не менее чем в 2 смежных отведениях, или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса);
- 3) биохимические показатели (повышение уровня кардиоспецифичного тропонина Т и/или изоформы МВ креатинфосфокиназы). Критерием включения в протокол явилось также проведение необходимого объема лабораторных исследований, включая определение уровней цистатина С и галектина в сыворотке крови.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента моложе 18 лет, ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование, психические заболевания, сопутствующая патология, значительно влияющая на исходы и прогноз: онкологические заболевания, терминальная стадия гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических.

Всем пациентам помимо сбора анамнеза проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования: физическое обследование, запись электрокардиограммы в 16 отведениях, проведение эхокардиографии с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и зон нарушения локальной сократимости, взятие крови для определения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина Т, креатинфосфокиназы общей и ее фракции МВ), а также уровня гемоглобина, креатинина, глюкозы, общего холестерина, липидного состава и концентраций цистатина С и галектина-3.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнен несколькими способами: по формуле MDRD [6] — с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, оцененного на 1-е и 12-е сутки ИМпСТ, по уровню цистатина С, оцененного на 12-е сутки, по формуле Ноек — $СКФ [мл/мин/1,73 м^2] = (80,35 / \text{цистатин С} [нг/л]) - 4,3$ [7]. Кроме того, определен клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Гаулта, мл/мин [8]. Больных с СКФ по цистатину С, оцененному на 12-е сутки ИМпСТ, менее 60 мл/мин/1,73 м² было 81 (63,28%).

Материалом для исследования служила сыворотка крови пациентов. Для получения сыворотки кровь брали из локтевой вены утром натощак в вакуумные пробирки Vacuette. Сыворотку, полученную методом центрифугирования, аликви-

тировали и до проведения исследования хранили в низкотемпературном холодильнике при температуре $-40^{\circ}C$.

Определение концентрации галектина-3 в сыворотке крови (нг/мл) и цистатина С (нг/мл) на 1-е и 12-е сутки от госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов и в соответствии с протоколами производителей галектина-3, цистатина С. Регистрацию результатов осуществляли на планшетном ридере «УНИПЛАН».

Диагноз сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) устанавливали на основании данных анамнеза, анализа амбулаторных карт пациентов и оценки показателей углеводного обмена, а также креатинина с расчетом СКФ (по формуле MDRD) в период индексной госпитализации.

Для всех пациентов при поступлении в клинику был определен метод реперфузионной терапии: проведение ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование) симптомсвязанной коронарной артерии, тромболитическая терапия (ТЛТ). Реперфузионную терапию не проводили при наличии общепринятых противопоказаний или технических ограничений.

На этапе стационарного лечения выполняли оценку проявлений коронарной недостаточности (развития ранней постинфарктной стенокардии — РПИС, рецидива ИМ), степени острой СН по классификации Killip, летальности. Через год от начала наблюдения проанализирована информация о следующих неблагоприятных исходах: смерть, повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, экстренная коронарная реваскуляризация, декомпенсация хронической СН.

Протокол проведенного исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г., и строился по принципу добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании (с подписанием соответствующей формы).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот (n , %) или медианы и интерквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для анализа различий частот использовали критерий χ^2 Пирсона. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни. Для оценки зависимости между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов использовали метод логистической регрессии. Рассчитывали отношения шансов и 95% доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от СКФ по уровню цистатина С, оцененному на 12-е сутки ИМпСТ, выделены 2 группы пациентов — 1-я группа ($n=47$, 36,72%) с нормальной функцией почек

(СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) и 2-я группа ($n=81$, 63,28%) с наличием ДП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Анализируемые группы не имели половых и возрастных различий (табл. 1). Кроме того, пациенты обеих групп были сопоставимы по частоте развития в анамнезе случаев острого нарушения мозгового кровообращения, клинических проявлений стенокардии, по наличию гипертонической болезни, СД 2-го типа и курению. В группе пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² несколько чаще встречались больные старше 60 лет, с индексом массы тела > 25 кг/м² и ФВ ЛЖ менее 40%. У пациентов этой же группы в большем числе случаев отмечены заболевания почек в анамнезе. Больные с ДП чаще подвергались ТЛТ, а пациенты с нормальной функцией почек — ЧКВ. Частота развития постинфарктного кардиосклероза была в 2 раза выше у пациентов с ДП (23,4% против 10,6%), однако статистической значимости полученные различия не достигли ($p=0,073$).

Проанализированы некоторые лабораторные показатели (табл. 2). По концентрации общего холестерина и гликемии группы не различались. Выявлены статистически значимые различия по уровню креатинина в крови на момент госпитализации, до коронарографии и по минимальному/максимальному уровню этого показателя — с большими значениями в группе с СКФ по цистатину С < 60 мл/мин/1,73 м². Однако все полученные результаты не превышали нормы. Анализ динамики клиренса креатинина и СКФ по формуле MDRD на 12-е сутки заболевания показал, что частота отрицательной динамики указанных показателей была статистически значимо выше у пациентов со сниженной СКФ по цистатину С. Так, снижение клиренса креатинина в указанные сроки у пациентов с ДП выявлено в 28,4% случаев, а у пациентов без ДП — в 10,6% ($p=0,014$). Уменьшение СКФ по MDRD на 12-е сутки у пациентов со сниженной СКФ по

цистатину С (41,9%) отмечалось также соответственно чаще, чем у больных без ДП (21,3%; $p=0,017$).

В табл. 3 отражены уровни галектина на 1-е сутки и динамика к 12-м суткам ИМпСТ. Видно, что группы имели статистически значимые различия между средними значениями данного маркера. Концентрация этого показателя в обоих случаях была выше у пациентов с ДП. Кроме того, в 50,6% случаев концентрация изучаемого маркера превышала референсные значения (17,8 нг/мл) в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а в группе с нормальной СКФ — в 32% случаев ($p=0,039$).

В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа. Наиболее статистически значимой является связь частоты РПИС и роста концентрации галектина к 12-м суткам выше допустимых значений ($p=0,042$). В других случаях взаимосвязи различных факторов с увеличением концентрации галектина к 12-м суткам ИМпСТ демонстрировали пограничную статистическую значимость.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного отдаленного прогноза, был проведен однофакторный анализ (табл. 5). Для анализа были выбраны лишь те показатели, которые продемонстрировали достоверные различия при сравнительном анализе: СКФ MDRD < 60 мл/мин/1,73 м², снижение клиренса креатинина перед выпиской, снижение СКФ перед выпиской и повышение концентрации галектина $> 17,8$ нг/мл на 12-е сутки ИМпСТ. При однофакторном анализе отмечено, что все выбранные показатели повышали вероятность развития неблагоприятных исходов в течение года после ИМ.

Чтобы оценить факторы, независимо влияющие на вероятность развития неблагоприятного отдаленного прогноза, был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ, в который включили факторы, для которых была выявлена связь с риском формирования неблагоприятного прогноза

Таблица 1. Анамнестические сведения и данные инструментальных исследований пациентов в зависимости от СКФ по цистатину С, оцененной на 12-е сутки ИМпСТ

Показатель	СКФ по цистатину ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² ,	СКФ по цистатину < 60 мл/мин/1,73 м ² ,	p
	n=47	n=81	
Мужчины	34 (72,3)	54 (66,6)	0,50
Женщины	13 (27,6)	27 (33,3)	0,50
Пациенты старше 60 лет	20 (42,5)	36 (44,4)	0,83
ИМТ > 25 кг/м ²	34 (72,3)	65 (80,2)	0,20
ПИКС	5 (10,6)	19 (23,4)	0,073
Стенокардия в анамнезе	21 (44,7)	42 (51,8)	0,43
Застойная СН в анамнезе	9 (19,1)	13 (16)	0,65
ОНМК в анамнезе	4 (8,5)	7 (8,6)	0,97
Курение	21 (44,7)	34 (41,9)	0,76
СД 2-го типа	15 (31,9)	21 (25,9)	0,46
ГБ в анамнезе	42 (89,3)	68 (83,9)	0,39
Заболевание почек в анамнезе	25 (53,2)	52 (64,2)	0,22
ТИМ, мм	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,49
ТЛТ	4 (8,5)	9 (11,1)	0,63
КГ	47 (100)	76 (93,8)	0,082
ЧКВ	38 (80,8)	60 (74)	0,38
ФВ ЛЖ, %	49 (46; 57)	48 (45; 54)	0,53
ФВ ЛЖ $< 40\%$	6 (12,7)	12 (14,8)	0,74

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %) или медианы и интерквартильного размаха — Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль). СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СН — сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; ТИМ — толщина интимы—медии; ТЛТ — тромболитическая терапия; КГ — коронарография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов в зависимости от СКФ по цистатину С, оцененной на 12-е сутки ИМпСТ

Показатель	СКФ по цистатину ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² , n=47	СКФ по цистатину < 60 мл/мин/1,73 м ² , n=81	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,1; 6,2)	5,3 (4,4; 6,2)	0,80
Гликемия, ммоль/л	7,7 (6,7; 10,8)	8,1 (6,6; 13,8)	0,18
Креатинин, мкмоль/л	92 (80; 115)	105 (90; 124)	0,014
Клиренс креатинина, мл/мин	79,7 (65,6; 98,6)	72,4 (56,2; 95,1)	0,10
Клиренс креатинина < 60 мл/мин	8 (17)	24 (29,6)	0,11
Клиренс креатинина на 12-е сутки, мл/мин	80,2 (67,8; 102,9)	75,7 (57,8; 99,7)	0,27
Креатинин до КГ, мкмоль/л	89 (75; 105)	99 (84,5; 115)	0,044
Креатинин после КГ, мкмоль/л	89 (73; 106)	96 (81; 123)	0,07
Креатинин мин., мкмоль/л	77 (69; 89)	86 (69; 100)	0,034
Креатинин макс., мкмоль/л	105,5 (89; 121)	117 (96; 148)	0,023
Креатинин на 12-е сутки, мкмоль/л	92 (81; 106)	98 (84; 116)	0,19
Клиренс креатинина < 60 мл/мин на 12-е сутки	5 (10,6)	23 (28,4)	0,014
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	69,6 (57,9; 80,6)	59,5 (48,6; 75,2)	0,012
СКФ MDRD < 60 мл/мин/1,73 м ²	15 (31,9)	42 (51,8)	0,028
СКФ MDRD на 12-е сутки, мл/мин/1,73 м ²	70 (63; 79)	62,7 (54,8; 78)	0,059
Снижение СКФ MDRD на 12-е сутки	10 (21,3)	34 (41,9)	0,017

Таблица 3. Уровень галектина сыворотки крови на 1-е и 12-е сутки у пациентов с ИМпСТ в зависимости от СКФ по цистатину С, оцененной на 12-е сутки

Показатель	СКФ по цистатину С ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² , n=47	СКФ по цистатину С < 60 мл/мин/1,73 м ² , n=81	p
Концентрация галектина на 1-е сутки, нг/мл	12,5 (7,8; 14,6)	17,2 (11,4; 31,7)	0,048
Концентрация галектина на 12-е сутки, нг/мл	28,02 (23,4; 31,3)	32,1 (28,1; 35,2)	0,043
Число пациентов с концентрацией галектина на 1-е сутки $> 17,8$ нг/мл	11 (23,4)	23 (28,4)	0,094
Число пациентов с концентрацией галектина на 12-е сутки $> 17,8$ нг/мл	15 (32)	41 (50,6)	0,039

Таблица 4. Корреляции повышенного уровня галектина сыворотки крови с неблагоприятными исходами госпитального и годового постинфарктного периодов

Показатель	Повышение концентрации галектина более 17,8 нг/мл на 12-е сутки ИМпСТ	
Несмертельные осложнения в стационаре	r=0,12	p=0,072
РПИС	r=0,14	p=0,042
ИМ через 1 год	r=0,14	p=0,057
Неблагоприятный годовой исход	r=0,27	p=0,077

Примечание. РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия; ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода в течение года после ИМпСТ, по данным логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
СКФ MDRD < 60 мл/мин/1,73 м ²	3,02	От 1,06 до 8,60	0,038
Клиренс креатинина < 60 мл/мин перед выпиской	5,34	От 1,79 до 15,9	0,0027
СКФ по цистатину С < 60 мл/мин/1,73 м ² на 12-е сутки	3,027	От 1,06 до 8,64	0,038
Концентрация галектина $> 17,8$ нг/мл на 12-е сутки	3,12	От 0,86 до 11,21	0,048
Многофакторный анализ			
Клиренс креатинина < 60 мл/мин на 12-е сутки	5,7	От 1,14 до 28,6	0,033
Концентрация галектина $> 17,8$ нг/мл на 12-е сутки	1,98	От 1,03 до 3,8	0,038

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

по результатам однофакторного анализа. Оказалось, что независимыми факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятного отдаленного исхода, являлись снижение

клиренса креатинина < 60 мл/мин перед выпиской ($p=0,033$) и повышение концентрации галектина $> 17,8$ нг/мл на 12-е сутки ИМпСТ ($p=0,038$).

Обсуждение

В настоящее время адекватная оценка функции почек как необходимое условие эффективного прогнозирования течения ближайшего и отдаленного постинфарктных периодов представляет актуальную задачу. Предложенные методы определения функции почек (СКФ по формуле MDRD, по цистатину С, клиренс креатинина) имеют ограничения, поскольку представляют собой расчетные показатели. В настоящем исследовании выявлены однонаправленные изменения показателей, отражающих функциональное состояние почек у больных ИМпСТ. Так, группа пациентов со снижением СКФ, вычисленной по уровню цистатина С, характеризовалась статистически значимо более низкой СКФ, определенной по концентрации креатинина в сыворотке крови (по формуле MDRD), и клиренса креатинина (по формуле Кокрофта—Гаулта).

С учетом роли ДП в оценке прогноза больных ИМ определение потенциала маркеров, отражающих типовые патологические процессы, происходящие в миокарде и почках, представляет определенный интерес.

Так, галектин — новый биомаркер неблагоприятного прогноза у пациентов с СН. Ранее отмечена связь повышенного уровня галектина с летальностью больных с острой СН, а также продемонстрировано его независимое от других маркеров влияние на долгосрочный (4-летний) прогноз у пациентов этой категории [9—11]. Кроме того, имеются указания на ассоциацию повышенного уровня галектина с новыми случаями СН среди здоровых лиц [12], а также смертностью от всех причин в общей популяции [13]; предположительно такое влияние галектина связано с фиброзом не только миокарда [14], но и почек, легких [15], а также с циррозом печени [16].

Повышение уровня галектина ассоциируется с прогрессированием СН, выступая в качестве посредника ремоделирования сердца с развитием фиброза миокарда [17]. Однако имеющиеся данные позволяют рассматривать его в качестве «системного» биомаркера, в целом отражающего неблагоприятный прогноз, а также наличие и прогрессирование почечной недостаточности [18]. В частности, имеются данные об ассоциации галектина с фиброзом почек и неблагоприятным исходом у больных с терминальной стадией ХБП, включая смерть от различных причин, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [19].

В проведенном исследовании выявлено повышение концентрации галектина в сыворотке крови у больных ИМпСТ со сниженной СКФ по цистатину С по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, при этом статистически значимо более высокое содержание галектина при ДП отмечено как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ. Кроме того, число лиц с превышением референсного уровня этого маркера (более 17,8 нг/мл) оказалось достоверно больше в группе больных ИМпСТ с СКФ по цистатину С <60 мл/мин/1,73 м².

Сведения об авторах:

Каретникова В.Н. - д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Осокина А.В. - к.м.н., ст.н.с. лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская

Определяя значение галектина для оценки прогноза у больных ИМпСТ, следует отметить данные N.S. Sherwi и соавт. (2011 г.) о том, что повышенный уровень галектина, отражая нарушение функции почек в большей степени, чем ФВ ЛЖ и концентрация N-концевого предшественника натрийуретического пептида, является предиктором неблагоприятного исхода у больных с СН [20].

Кроме того, существует мнение о ДП как посреднике влияния галектина на ремоделирование сердца, развитие и прогрессирование СН. Альтернативная точка зрения предполагает самостоятельное влияние галектина на сердце и почки, при этом нарушение функции почек в большей степени, чем галектин, отражает риск декомпенсации СН [12]. Другими авторами (2011 г.) продемонстрирована ассоциация уровня галектина с ДП независимо от наличия СН [21, 22].

Ранее также показана прямая корреляция между уровнем галектина и маркерами воспаления, в частности, С-реактивного белка, свидетельствующая о связи воспаления с процессами фибрирования [23].

Однако мнение о прогностической роли галектина неоднозначно. По данным HF-ACTION Study (2012 г.) с участием 895 пациентов с СН, в одномерной логистической регрессионной модели продемонстрировано независимое влияние галектина в концентрации более 17,8 нг/мл на развитие фатальных желудочковых нарушений ритма и декомпенсации деятельности сердца с развитием летального исхода, но в многомерном анализе эта ассоциация не сохранялась, уступая место влиянию других предикторов, и вопрос о прогностической роли галектина, в том числе при СН, остался открытым [24].

В выполненном исследовании у больных ИМпСТ продемонстрировано самостоятельное прогностическое значение как ДП (СКФ по цистатину С, MDRD и клиренсу креатинина), так и независимое от нарушения функции почек влияние повышенного уровня галектина более 17,8 нг/мл (на 12-е сутки ИМ) для реализации неблагоприятного годового прогноза. Дальнейшее изучение роли галектина в реализации неблагоприятных исходов ИМ позволит уточнить генез этого влияния.

Заключение

Таким образом, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST наличие дисфункции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации по цистатину С, креатинину в сыворотке крови <60 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина <60 мл/мин), а также повышение концентрации галектина >17,8 нг/мл на 12-е сутки инфаркта миокарда определены в качестве независимых предикторов неблагоприятного годового прогноза. Кроме того, повышение уровня галектина прямо коррелирует с наличием ранней постинфарктной стенокардии.

государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Кашталап В.В. – к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Барбараш О.А. – д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Евсеева М.В. – аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Груздева О.В. – к.м.н., зав. лабораторией исследования.

Зыков М.В. – к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза.

Калаева В.В. – врач-кардиолог кардиологического отделения.

Шафранская К.С. – к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза.

Хрячкова О.Н. – мл.н.с. лаборатории клеточных технологий.

E-mail: tori1071@mail.ru

Information about the author:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Karetnikova V.N. – MD.

E-mail: tori1071@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Solomenchuk T.N., Semegen-Bodak K.V., Slaba N.A., Chngrijan G.V., Mysyshin M.B. Pro-atherogenic metabolic abnormalities in patients with chronic kidney disease, nondiabetic genesis: the possibility of correction statins. *Kardiologiya* 2014;54(6):40–43. Russian (Соломенчук Т.Н., Семенген-Бодак К.В., Слаба Н.А. Чнгрян Г.В., Мысышин М.Б. Проатерогенные метаболические нарушения при хронической болезни почек недиабетического генеза: возможности коррекции статинами. *Кардиология* 2014;6:40–43).
- Karetnikova V.N., Zыkov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Shafranskaja K.S., Evseeva M.V., Kalaeva V.V., Chesnokova A.Ju., Barbarash O.A. Significance of renal dysfunction for in-hospital prognosis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Serdce* 2013;5(73):50–56. Russian (Каретникова В.Н., Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Шафранская К.С., Евсеева М.В., Калаева В.В., Чеснокова А.Ю., Барбараш О.А. Значение почечной дисфункции для госпитального прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сердце* 2013;5(73):50–56).
- Barbarash O.L., Zыkov M.V., Bykova I.S., Kashtalap V.V., Karetnikova V.N., Barbarash L.S. Role of renal dysfunction and multifocal atherosclerosis in assessment of prognosis of patients presenting with ST-elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2013;53(9):26–32. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2013;9:26–32).
- Glinsky V.V., Raz A. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res* 2009;344:1788–1791.
- Kolatsi-Joannou M., Price K.L., Winyard P.J., Long D.A. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. *PLoS One* 2011;6:e18683.
- Levey A.S., Stevens A.L., Schmid C.H., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–612.
- Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55(11):1932–1943.
- Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Moiseev V.S. Significance of various methods of assessment of functional state for cardiovascular risk stratification. *Kardiologiya* 2007; 47(12):74–80. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиология* 2007;47(12):74–80).
- Ravi V Shah, Anju Bhardwaj, Roland D van Kimmenade, Januzzi J.L. Galectin-3 and Long-term Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *Circulation* 2010;122:A9383.
- Lok D.J., Van Der Meer P, Bruggink-André de la Porte P.W., Lipsic E., Van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2010;99:323–328.
- Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R.J., Januzzi J.L. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:826–832.
- Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P., Pencina M.J., Vasan R.S., Larson M.G., Levy D. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1249–1256.
- de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J.L., van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012;272:55–64.
- Yu L., Ruifrok W.P., Meissner M., Bos E.M., van Goor H., Sanjabi B., van der Harst P., Pitt B., Goldstein I.J., Koerts J.A., van Veldhuisen D.J., Bank R.A., van Gilst W.H., Sillje H.H.W., de Boer R.A. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6:107–117.
- Nishi Y., Sano H., Kawashima T., Okada T., Kuroda T., Kikkawa K., Kawashima S., Tanabe M., Goto T., Matsuzawa Y.,

- Matsumura R., Tomioka H., Liu F.T., Shirai K. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 2007;56:57–65.
16. Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L., Farnworth S.L., Poirier F., Russo F.P., Iredale J.P., Haslett C., Simpson K.J., Sethi T. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5060–5065.
17. de Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811–817.
18. Nativi J.N., Kremers W.K., Hasin T., Ezzeddine O.A., Kushwaha S.S., Edwards B.S., Pereira N.L. Galectin-3, a Biomarker of Poor Prognosis in Heart Failure Remains Unchanged After Heart Transplantation. *Circulation* 2012;126:A11369.
19. A De Boer R., Wanner C., Blouin K., Drechsler Ch. Galectin-3 and Outcomes in Patients with End-Stage Renal Disease: Data from the German Diabetes and Dialysis Study. *Circulation* 2011;124:A11743.
20. Sherwi N.S., Goode K.M., Zhang J., Nicholls R., Yassin A., Wong K., Clark A., Cleland J. Plasma Concentrations of Galectin-3 in Patients with Suspected and Confirmed Heart Failure: Distribution, Associations and Prognostic Significance. *Circulation* 2011;124:A17018.
21. Sherwi N.S., Goode K.M., Zhang J., Nicholls R., Yassin A., Wong K., Clark A., Cleland J. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011;108:385–390.
22. de Boer R.A., Lok D.J.A., Jaarsma T., van der Meer P., A Voors A., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60–68.
23. Synowski S.J., Kop W.J., Christenson R.H., Gottdiener J.S., Marshall J.M., Marshall J.P., Jerome S.D., Gottlieb S.S. Elevated Levels of Galectin-3 are Associated with Higher Levels of C-Reactive Protein, Increased Disease Severity and Poorer Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation* 2012;126:A16594.
24. Ahmad T., Fiuzat M., Stevens S.R., Adams K.F., Whellan D.J., Donahue M.P., Kitzman D.W., Pina I.L., Zannad F., Kraus W.E., O'Connor Ch.M., Felke G.M. Elevated Galectin-3 Levels and Prediction of Mode of Death in Heart Failure: Insights from the HF-ACTION Study. *Circulation* 2012;126:A17649.

Поступила 10.10.14 (Received 10.10.14)

Угрожающие жизни осложнения у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от реперфузионных вмешательств (по данным Федерального Регистра больных острым коронарным синдромом)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.32-35>

Е.В. ОЩЕПКОВА, В.А. ДМИТРИЕВ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Ощепкова Е.В. E-mail: arthyplab@list.ru

Целью настоящего исследования было изучение частоты и типов развития угрожающих жизни осложнений у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в сопоставлении с проведением реперфузионных мероприятий на основании данных Федерального Регистра больных с ОКС. *Материал и методы.* В базе данных федерального Регистра больных с ОКС (далее Регистр ОКС) с 1 января 2009 г. по 1 января 2014 г. накоплена медицинская информация о 212 304 больных с верифицированным диагнозом острый коронарный синдром (ОКС), из них 65 400 больных с ОКСпST. Из этой выборки больных с помощью генератора случайных чисел была сформирована когорта из 10 348 больных с ОКСпST (60% мужчины, средний возраст $63,5 \pm 0,1$ года, систолическое артериальное давление — АД $135,2 \pm 0,3$ мм рт.ст., диастолическое АД $81,9 \pm 0,2$ мм рт.ст.). Для определения степени острой сердечной недостаточности (ОСН) использовали шкалу KILLIP. *Результаты.* Наиболее частыми формами угрожающих жизни осложнений у больных с ОКСпST были нарушения ритма сердца (6,2%) и кардиогенный шок (5,4%). У больных, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или использовался фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия — ТЛТ + ЧКВ), отмечены меньшее количество угрожающих жизни осложнений и меньшая летальность по сравнению с таковыми у больных, которым проводилась только ТЛТ. Реперфузионные мероприятия проводились преимущественно больным с ОСН I—II класса. Наиболее высокая летальность отмечена среди больных с ОКСпST, которым не проводились реперфузионные мероприятия (9,47%), а наименьшая — в группе больных (после ?) ЧКВ + ТЛТ (1,09%). *Заключение.* Федеральный Регистр ОКС оценивает угрожающие жизни осложнения у больных с ОКСпST в зависимости от реперфузионных вмешательств, что может быть использовано для принятия управленческих решений по улучшению оказания медицинской помощи больным с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реперфузионные мероприятия, угрожающие жизни осложнения.

Life Threatening Complications in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome—Dependence on Reperfusion Interventions (Data of Federal Register of Patients With Acute Coronary Syndrome)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.32-35>

E.V. OSHCHERKOVA, V.A. DMITRIEV

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Contact information: Oshchepkova E.V. E-mail: arthyplab@list.ru

Aim: to study rate and type of life-threatening complications (LC) in patients with ST-Elevation (STE) Acute Coronary Syndrome (ACS) and their relation to implementation of reperfusion measures. *Material and methods.* Database of the Federal Register of patients with ACS (FRACS) which functioned from 01/01/2009 to 01/01/2014 contains information on 212304 patients with verified diagnosis of ACS. From this pool using random number generator we selected a cohort comprising 10348 patients with STEACS (60% men, mean age 63.5 ± 0.1 clinical systolic and diastolic arterial pressure [AP] 135.2 ± 0.3 and 81.9 ± 0.2 mm Hg, respectively). Killip class was used for determination of degree of acute heart failure. *Results.* Most frequent forms of LC were heart rhythm disturbances (6.2%) and cardiogenic shock (5.4%). Patients subjected to percutaneous coronary intervention (PCI) including those in whom pharmacoinvasive approach was used had less LC and lower hospital mortality than patients who received only thrombolytic therapy (TLT). Reperfusion measures were administered mostly to patients with class I—II acute heart failure. Hospital mortality was highest (9.47%) among patients not subjected to reperfusion measures and lowest (1.09%) among patients treated with PCI+TLT. *Conclusion.* FRACS assesses LC in patients with STEACS in the context of implemented reperfusion measures. Data of FRACS can be used by the health service authorities for improvement of medical aid to patients with STEACS.

Key words: acute coronary syndrome; reperfusion measures; life-threatening complications.

В 50—60-е годы прошлого столетия не удавалось эффективно восстанавливать коронарный кровоток у больных с инфарктом миокарда (ИМ), что довольно часто сопровождалось развитием кардиогенного шока, угрожающих жизни нарушений ритма сердца (НРС), остановки сердца и других

осложнений. Внедрение в клиническую практику тромболитической терапии (ТЛТ), начало которой было положено академиком Е.И. Чазовым, уже привело к снижению частоты развития угрожающих жизни осложнений и летальности больных с ИМ. В начале 80-х годов в исследовании GISSI было установлено, что использование ТЛТ позволяет существенно снизить летальность больных с ИМ, а максимальная эффективность ТЛТ наблюдается при возмозжно более раннем ее назначении от начала развития ИМ [1].

© Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 32—35

В начале 90-х годов на основании результатов рандомизированных исследований [2–4] была сформулирована концепция, согласно которой первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — это выполнимый, безопасный и весьма эффективный метод восстановления коронарного кровотока у больных с ИМ. В исследовании GUSTO-IIb было установлено, что проведение первичного ЧКВ приводит к лучшим результатам, чем использование ТЛТ, при оценке в течение 30 сут [5]. В исследовании CAPTIM риск развития осложнений, включая смерть, не различался в группах больных, которым проводилась догоспитальная ТЛТ или первичное ЧКВ [6].

В последние годы Европейское общество кардиологов рекомендует использовать и фармакоинвазивный подход (ТЛТ+первичное ЧКВ) для лечения больных с ИМ в случае невозможности проведения первичной ТБКА в кратчайшие сроки [7].

В литературе за последние 10 лет опубликованы единичные работы, посвященные изучению характера и частоты развития угрожающих жизни осложнений у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST). По данным клиники г. Кливленд (США), желудочковая экстрасистолия встречалась у 90%, а фибрилляция желудочков — у 2–4% больных с ОКС [8]. По данным В. Griffin, кардиогенный шок встречается у 3–8% больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [9]. В исследовании SHOCK ($n=302$), целью которого было изучение причин развития кардиогенного шока у больных с ОКСпST, у 74,3% выявлена острая митральная недостаточность, у 8,3% разрыв межжелудочковой перегородки, у 4,6% изолированная правожелудочковая недостаточность, а у 1,7% — тампонада сердца. У 60% больных, перенесших ОИМ передней локализации, развился кардиогенный шок, из них у 64% больных имелось тяжелое гемодинамически значимое трехсосудистое поражение коронарных артерий [10].

Необходимо отметить, что частота и характеристика угрожающих жизни осложнений у больных ИМ изучались преимущественно в рандомизированных клинических исследованиях на относительно небольших выборках специально подобранных больных, что не может в полной мере экстраполироваться на всех больных с ОКС.

Целью настоящего исследования было изучение частоты и типов развития угрожающих жизни осложнений у больных с ОКСпST в сопоставлении с проведением реперфузионных мероприятий на основании данных федерального Регистра больных с ОКС.

Материал и методы

В базе данных федерального Регистра больных с ОКС (далее Регистр ОКС) с 1 января 2009 г. по 1 января 2014 г. накоплена медицинская информация о 212 304 больных с верифицированным диагнозом ОКС, из них 65 400 больных с ОКСпST. Из этой выборки больных с помощью генератора случайных чисел была сформирована когорта из 10 348 больных с ОКСпST (60% мужчины, средний возраст $63,5 \pm 0,1$ года, систолическое АД $135,2 \pm 0,3$ мм рт.ст., диастолическое АД $81,9 \pm 0,2$ мм рт.ст.). Для определения степени острой сердечной недостаточности использовали шкалу KILLIP [7, 11].

Регистр ОКС представляет собой многопользовательскую интернет-технологии с аналитическим аппаратом, в которую максимально полно вводится информация о качестве оказания медицинской помощи, включая данные электрокардио-

граммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии, маркеры некроза миокарда, анализы крови и мочи и т.д., на основании чего проводится верификация диагноза ОКС. Качество медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах лечения анализируется по специально разработанным индикаторам. Специально анализируются причины отказа от выполнения того или иного вида медицинской помощи (ТЛТ, ЧКВ). Детальная характеристика Регистра ОКС описана нами ранее [12–14].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10. Для оценки межгрупповых различий применяли точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто встречались следующие типы угрожающих жизни осложнений: НРС (желудочковые тахикардии) — у 6,2% больных, кардиогенный шок — у 5,4%, отек легких — у 5,1%. Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ развивались у 4,21 и 1,38% больных соответственно. Реже, в 0,43% случаев, встречались тромбоэмболические осложнения (ишемия конечности, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт почки), мезентериальная ишемия, тампонада сердца — в 0,63% случаев и механические осложнения (разрывы) — в 0,81%.

Все больные с ОКСпST были разделены на 4 группы: в 1-ю группу (21,3%, $n=2206$) включали больных, которым выполнялось экстренное ЧКВ, во 2-ю группу тех, которым выполнялись ТЛТ+ЧКВ (фармакоинвазивный подход — 5,5%, $n=568$), в 3-ю группу — только ТЛТ (24,9%, $n=2586$), в 4-й группе реперфузионные мероприятия не проводились (48,2%, $n=4988$).

В 1-й группе (ЧКВ) наиболее часто встречались угрожающие жизни НРС (7,8%) и ранняя постинфарктная стенокардия (3,9%), а механические осложнения и тампонада сердца развивались у гораздо меньшего числа больных (0,32 и 0,09% соответственно). Во 2-й группе (ТЛТ+ЧКВ) угрожающие жизни НРС выявлены у 7,75% больных, ранняя постинфарктная стенокардия — у 7,32%. Менее всего, как и в 1-й группе, встречались механические осложнения и тампонада сердца (0,18 и 0,18% соответственно). В 3-й группе (ТЛТ) чаще встречался кардиогенный шок (6,57%), угрожающие жизни НРС развивались несколько реже, чем в 1-й и 2-й группах (6,38%), ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 4,4%, а тромбоэмболические осложнения у 4,25% больных. Обращает внимание более частое развитие тампонады сердца в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (0,93%). В группе больных, которым не проводились реперфузионные мероприятия, чаще встречались отек легких (6,86%), остановка сердца (6,36%), кардиогенный шок (5,8%) и ранняя постинфарктная стенокардия (3,9%).

На следующем этапе исследования проанализирована частота развития острой сердечной недостаточности (ОСН), которая оценивалась по классификации Killip. У большинства больных с ОКСпST была диагностирована ОСН I–II степени (14,6–61,4%), более тяжелые формы ОСН III–IV степени встречались гораздо реже (2,6–5,9%). Проведенный нами анализ показал, что реперфузионные мероприятия преимущественно проводились больным с ОСН I–II степени,

Таблица 1. Острая сердечная недостаточность (по Killip) у больных с ОКСпST, которым проводились реперфузионные мероприятия

Класс по Killip	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
1	53,81 (n=2011)	61,44 (n=349)	51,39 (n=1329)	40,32 (n=2011)
2	14,46 (n=1006)	14,61 (n=83)	17,83 (n=461)	20,17 (n=1006)
3	2,72 (n=60)	2,64 (n=15)	4,14 (n=107)	5,93* (n=296)
4	2,72 (n=60)	4,23 (n=24)	3,91 (n=101)	4,11* (n=205)

Примечание. * — $p < 0,05$. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде: число больных в процентах (абсолютное число). ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

Таблица 2. Частота развития ОНМК у больных с ОКСпST, которым проводились реперфузионные мероприятия

ОНМК	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Ишемический инсульт	0,24 (n=18)	0,18 (n=1)	0,31 (n=8)	0,24 (n=12)
Геморрагический инсульт	0	0	0,43 (n=11)	0,02 (n=1)
ТИА	0	0,18 (n=1)	0,08 (n=2)	0,12 (n=6)
Инсульт неустановленной этиологии	0,05 (n=1)	0	0,08 (n=2)	0,04 (n=2)

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

при этом более тяжелой категории больных с ОЧН III–IV степени ЧКВ, ТЛТ, ТЛТ+ЧКВ либо не проводились, либо проводились значительно реже (табл. 1).

Анализ частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в зависимости от тактики лечения больных с ОКС показал, что ишемический и геморрагический инсульты наиболее часто развивались у больных после ТЛТ (0,31 и 0,43% соответственно). Частота развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и инсульта неустановленной этиологии не зависела от выбранной тактики лечения (табл. 2).

Проведена оценка летальности больных с ОКСпST в зависимости от тактики лечения. Установлено, что наиболее высокая летальность была среди больных с ОКСпST, которым не проводились реперфузионные мероприятия (9,47%), а наименьшая — в группе больных с ЧКВ+ТЛТ (1,09%). У больных, подвергшихся экстремному ЧКВ, летальность составила 2,73%, а ТЛТ — 6,43%. Полученные результаты согласуются с данными исследования STREAM, в котором развитие смерти от всех причин, сердечной недостаточнос-

ти, повторного ИМ к 30-му дню заболевания достоверно не различалось в группах больных с ОКСпST, которым проводилось только экстремное ЧКВ или ЧКВ+ТЛТ (12,4 и 14,3% соответственно) [9, 10].

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что наиболее частыми формами угрожающих жизни осложнений у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST были угрожающие жизни нарушения ритма сердца (6,2%) и кардиогенный шок (5,4%). У больных, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство или использовался фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия + чрескожное коронарное вмешательство), отмечены меньшее количество угрожающих жизни нарушений ритма сердца и меньшая летальность по сравнению с больными, которым проводилась только тромболитическая терапия. Реперфузионные мероприятия проводились преимущественно больным с ОЧН I–II класса.

Сведения об авторах:

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Отдел регистров сердечно-сосудистых заболеваний

Ощепкова Е.В. — д.м.н., проф. руков. отдела.

Дмитриев В.А. — ст.н.с. отдела.

E-mail: arthyplab@list.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Registers department of cardiovascular diseases

Oshchepkova E.V. — MD, professor.

E-mail: arthyplab@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Franzosi M.G., Santoro E., De Vita C. on behalf of the sponsors. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998;98(24):2659–2665.
2. Kinn J.W., O'Neill W.W., Benzuly on behalf of the sponsors. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42(2):151–157.
3. Gibbons R.J., Holmes D.R., Reeder G.S. on behalf of the sponsors. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *NEJM* 1993;328(10):685–691.
4. Zijlstra F. Acute myocardial infarction: primary angioplasty. *Heart* 2001;6:705–709.
5. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *NEJM* 1997;336(23):1621–8.
6. Dieker H., Brower M.A., van Harsen E.V. on behalf of the sponsors. Fibrinolysis and primary PCI for ST-elevation myocardial infarction: call for a more refined perspective. *Neth Heart J* 2004;12(7–8):343–346.
7. Steg P.G., James S.K., Atar D. on behalf of the sponsors. ECS guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012;33(20):2569–619.
8. Grasso A.W., Brener S.J. Complications of acute myocardial infarction. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/complications-of-acute-myocardial-infarction/#table01> (July 2014).
9. Griffin Brian. *Manual of cardiovascular medicine*. 2013, Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Menon V., Finke R. Cardiogenic shock: a summary of the randomized SHOCK trial. *Congest Heart Fail* 2003;9(1):35–39.
11. Guidelines for management of acute coronary myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007;6(8) Suppl 1. Russian (Рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8), приложение 1).
12. Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevskii P.Ia. Assessment of the quality of medical assistance for patients with acute ST elevation coronary syndrome for 2009–2010 in regions of the Russian Federation participating in the «vascular program» (by the data of the Russian ACS Register). *Ter Arkh* 2012;84(1):23–29. Russian (Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалеvский П.Я. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 годы в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского Регистра ОКС). *Терапевтический архив* 2012;1(84):23–29).
13. Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Ia. The organization of medical care for acute coronary syndrome patients in PCI capable and PCI non-capable hospitals from 2009–2012. *Eurasian Heart Journal* 2013;2:5–12. Russian (Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалеvский П.Я. Организация медицинской помощи больным с ОКС в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях в 2009–2012 годах. *Европейский кардиологический журнал* 2013;2:5–12).
14. Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Ia. Organization of medical care for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in regional vascular centers and primary vascular units in 2009–2012 (according to the data of the ACS register). *Ter Arkh* 2013;85(12):4–8. Russian. (Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалеvский П.Я. Организация медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях в 2009–2012 годах (по данным Регистра ОКС). *Терапевтический архив* 2013;12:4–8).

Поступила 15.11.15 (Received 15.11.15)

Оценка антигипертензивной эффективности и приверженности пациентов к лечению при использовании новой лекарственной формы периндоприла аргинина в общей клинической практике: программа ОПТИМУМ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.36-41>

М.Г. ГЛЕЗЕР от лица участников программы ОПТИМУМ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Глезер М.Г. E-mail: 287ast@mail.ru

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности периндоприла аргинина в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, в широкой клинической практике. **Материал и методы.** Постмаркетинговая наблюдательная открытая программа ОПТИМУМ была проведена с октября 2014 г. по март 2015 г. в 48 городах Российской Федерации 197 врачами. В наблюдение включили 957 пациентов. Досрочно выбыли из исследования 17 пациентов, завершили наблюдение в соответствии с протоколом 940 человек. Мужчин было 40,8%, куривших 28,1%, ожирением страдали 32,2% больных, холестерин $>5,0$ ммоль/л был у 54,1%, сахарный диабет — у 13,3%. Стенокардия отмечена у 19,5% больных, сердечная недостаточность у 26,5%, ранее перенесли инфаркт миокарда 5,3%, инсульт 3,7%. Ранее не лечились 16% пациентов, 53% получали монотерапию, двухкомпонентную терапию получали 35%, трех- и более компонентную терапию — 13% пациентов. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) получали 50,9% больных, сартаны 20,2%, диуретики 22,9%, β -адреноблокаторы 25,8%, антагонисты кальция 13,6% другие препараты 2,2%. При включении в программу у каждого пятого больного имелась артериальная гипертония (АГ) 1-й степени, у $\frac{3}{4}$ — АГ 2-й степени. Средняя продолжительность заболевания составила $7,0 \pm 6,2$ года (медиана 5 лет). **Результаты.** При замене ранее использовавшихся ингибиторов АПФ или сартанов на диспергируемую форму периндоприла аргинина АД снизилось с $140,9 \pm 12,7/84,2 \pm 7,6$ до $127,0 \pm 8,4/78,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. Целевого АД $<140/90$ мм рт.ст. через 3 мес терапии достигли 91,4% пациентов. Приверженность больных к лечению значительно улучшилась, и суммарная оценка по опроснику Мориски—Грина увеличилась в среднем с $2,76 \pm 1,25$ до $3,57 \pm 0,89$ балла ($p < 0,00001$). При заполнении специальной анкеты более $\frac{2}{3}$ пациентов были согласны или полностью согласны с утверждениями, что новая форма проще в употреблении, препарат быстро растворяется и легко проглатывается, что удобнее для приема вне дома. **Заключение.** Можно ожидать, что расширение возможности использования периндоприла аргинина, в том числе за счет назначения новой формы для приема, может привести к увеличению приверженности к лечению, улучшению контроля АД и уменьшению частоты развития неблагоприятных исходов у больных с АГ.

Ключевые слова: контроль артериального давления, периндоприл аргинин, диспергируемая во рту лекарственная форма, приверженность к лечению.

Evaluation of Antihypertensive Efficacy and Patient Adherence to Treatment With the New Formulation perindopril arginine (Orally Disintegrating Tablet) in General Clinical Practice: OPTIMUM Program

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.36-41>

M.G. GLEZER on behalf of the OPTIMUM program participants

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Gleser M.G. E-mail: 287ast@mail.ru

The purpose of this study was to evaluate the antihypertensive efficacy of perindopril arginine in the oral dispersible form of tablets, in clinical practice. **Materials and methods.** Post-marketing observational open program OPTIMUM was carried out from October 2014 to March 2015 year in 48 cities of the Russian Federation, 197 doctors. The observation included 957 patients. Prematurely retired from the study 17 patients completed the observation in accordance with the protocol of 940 people. **Results.** Of the patients included men was 40.8%, 28.1% smokers, obese patients were 32.2%, cholesterol >5.0 mmol/l — 54.1%, diabetes — 13.3%. Angina was at 19.5% of patients had previous myocardial infarction, 5.3%, 3.7% of stroke, heart failure, was at 26.5%. Previously treated with 16% of patients, 53% had received monotherapy 2-komponentnyuyu — 35% 3-component therapy and more 13% of patients. Angiotensin converting enzyme obtained 50.9% of the patients, 20.2% Sartana, diuretics — 22.9%, β -blockers — 25.8%, calcium antagonists — 13.6% other drugs — 2.2%. With the inclusion in the program every fifth patient had BP Stage I level and $\frac{3}{4}$ included patients had hypertension II degree. The mean duration of disease was 7.0 ± 6.2 years (median 5 years). When replacing the previously used ACE inhibitors or sartans on mouth-dispersible form of perindopril arginine BP decreased from $140,9 \pm 12,7/84,2 \pm 7,6$ to $127,0 \pm 8,4/78,1 \pm 5,8$ mm Hg. Target BP $<140/90$ mm Hg 91.4% of patients reached after 3 months of treatment. Adherence to the treatment of patients improved significantly and the total score increased from an average of $2,76 \pm 1,25$ to $3,57 \pm 0,89$ points ($p < 0,00001$). When filling out a special questionnaire $>\frac{2}{3}$ of patients agreed or strongly agreed with the statements that orodispersible form is more easy to use, dissolves quickly and easily swallowed, is more convenient for the reception is at home or traveling. **Conclusion.** It can be expected that the extension of the possibility of using perindopril arginine, including through the appointment of a new form for the reception, can lead to increased adherence to treatment, improve blood pressure control and reduce the incidence of adverse events in patients with hypertension.

Key words: blood pressure control, perindopril arginine, an orodispersible dosage form, adherence to treatment.

Адекватное лечение артериальной гипертонии (АГ) и достижение целевых уровней артериального давления (АД), несомненно, приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Обычно в качестве причин неэффективного лечения АГ рассматривают осложненное течение заболевания (наличие поражения органов-мишеней, сочетанные заболевания), терапевтическую инертность врачей, плохую переносимость лекарственных препаратов и низкую приверженность больных к назначенному лечению [4, 5]. Предпринимаются различные попытки улучшить приверженность пациентов к лечению. Многие вопросы удается решить за счет назначения препаратов, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов [6–9]. Этот подход позволяет уменьшить количество принимаемых таблеток и числа приема препаратов. Используют различные системы напоминания для уменьшения забывчивости пациентов [10]. Ведение пациентами дневников по измерению АД увеличивает их внимание и внимание врачей к проблеме [11].

Один из новых подходов связан с увеличением удобства приема препаратов — создание, например, лекарственных форм, диспергируемых во рту. Причем эти формы используют не только у пациентов, испытывающих затруднения в глотании таблеток [12], или у детей и лиц пожилого возраста, но и у людей, не имеющих возможности запивать принимаемые лекарства, например, в дороге, на работе и т.д. Ранее разработка диспергируемых во рту форм в основном касалась противоэпилептических, психотропных, антибактериальных препаратов [13–16]. Такие формы разрабатывают также для улучшения фармакокинетических свойств препаратов, в частности для уменьшения эффекта первого прохождения через печень в процессе всасывания в желудочно-кишечном тракте [17].

В настоящее время в клинической практике появилась диспергируемая форма антигипертензивного препарата из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — периндоприла аргинин.

Целью настоящего исследования была оценка антигипертензивной эффективности периндоприла аргинина в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, в широкой клинической практике.

Материал и методы

Программа ОПТИМУМ — постмаркетинговая наблюдательная открытая программа. Проведение ее утверждено на заседании межвузовского Этического комитета, протокол №09-14.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 79 лет;
- диагноз эссенциальной АГ;
- при включении систолическое АД (САД) не менее 140 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) не менее 90 мм рт.ст.;
- при включении САД менее 180 мм рт.ст. и ДАД менее 110 мм рт.ст.;
- решение врача назначить престариум А в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, в случае неэффективности или отсутствия предшествующей антигипертензивной терапии.

© М.Г. Глезер, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 4: 36–41

В программу не включали пациентов с симптоматической АГ, перенесших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года, при наличии нестабильной стенокардии или стабильной стенокардии III–IV функционального класса, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса, сахарного диабета 1-го типа или декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа, непереносимости или противопоказаний к ингибиторам АПФ.

Исследуемый препарат и рекомендованный режим дозирования.

Периндоприла аргинин (престариум А) в виде диспергируемых таблеток рекомендовали принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой. При этом таблетку следует положить на язык и, после того как она распадется на поверхности языка, проглотить ее. В случае впервые диагностированной АГ или отсутствия предшествующей терапии рекомендовали начинать лечение с дозы 5 мг, при переводе с предшествующей монотерапии ингибиторами АПФ или сартанами — 10 мг. Если исследуемый препарат в дозе 5 мг окажется недостаточно эффективным, через 1 мес терапии доза могла быть увеличена до 10 мг.

Схема исследования. В ходе программы было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит включения и начала терапии, контрольный визит через 2 нед после начала терапии, через 1 и 2 мес после начала терапии.

Критерии оценки эффективности терапии:

- изменение САД в ходе терапии;
- изменение ДАД в ходе терапии;
- частота достижения целевых значений АД (%);
- оценка изменения АД по данным самоконтроля больными АД ежедневно утром и вечером в ходе терапии;
- изменение приверженности больных к терапии по суммарной оценке по опроснику Мориски—Грина;
- оценка предпочтений пациентов в отношении исследуемого препарата.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета SPSS 16.0. Анализ выполнен методами описательной статистики: для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, использовали среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиану; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, — среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиану, первый и третий квартили. Для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, — абсолютную и относительную частоту каждого из возможных значений. При сравнении параметров до начала и после терапии использованы для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, — критерий Вилкоксона. Все используемые статистические критерии были двусторонними. Для всех используемых статистических критериев уровень значимости 0,05.

Результаты

Программа проведена в 48 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 197 врачей, которые включили в

наблюдение 957 пациентов с октября 2014 г. по март 2015 г. Последний пациент завершил исследование в мае 2015 г.

Досрочно выбыли из исследования 17 пациентов, завершили наблюдение в соответствии с протоколом 940.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в программу ОПТИМУМ, представлена в таблице. Как видно из представленных данных, женщины составляли более $\frac{2}{3}$ включенных больных, почти $\frac{2}{3}$ пациентов были работающими, однако 13% уже имели инвалидность. Рассматривая факторы риска развития и прогрессирования заболевания, следует отметить, что каждый третий пациент, включенный в программу ОПТИМУМ, имел ожирение, причем многие имели абдоминальный его вариант, каждый третий больной был курящим и каждый четвертый имел неблагоприятный семейный анамнез.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов, включенных в программу ОПТИМУМ

Параметр	Значение
Мужчины	390 (40,8)
Возраст, годы	56,5±11,5
Работающие	557 (58,2)
Инвалидность	133 (13,9)
ИМТ, кг/м ²	28,5±4,3
Норма (ИМТ не менее 18,5, но менее 25,0 кг/м ²)	185 (19,3)
Избыточная масса тела (ИМТ более 25,0, но менее 30,0 кг/м ²)	457 (47,8)
Ожирение (ИМТ не менее 30,0 кг/м ²)	308 (32,18)
Окружность талии (у мужчин больше 102 см и у женщин больше 88 см)	518 (54,1)
Курение	246 (28,1)
Неблагоприятный семейный анамнез	203 (21,2)
Сахарный диабет	127 (13,3)
Стабильная стенокардия	188 (19,64)
I функциональный класс	33 (3,5)
II функциональный класс	142 (14,8)
III функциональный класс	5 (0,5)
Перенесенный инфаркт миокарда	51 (5,3)
Хроническая сердечная недостаточность I—II функционального класса	254 (26,5)
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака	35 (3,7)
Атеросклероз периферических сосудов	30 (3,1)
Аневризма брюшного отдела аорты	3 (0,31)
ХОБЛ или бронхиальная астма	44 (4,6)
Общий холестерин >5,0 ммоль/л	634 (54,1)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или абсолютного числа пациентов (%). ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Многие пациенты уже имели заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Так, каждый пятый имел стенокардию, ряд больных перенесли инфаркт, либо инсульт, а также имели поражение периферических артерий, каждый четвертый имел признаки сердечной недостаточности. Обращает внимание большое число пациентов с повышенным уровнем холестерина в крови.

При включении в программу каждый пятый больной имел АГ I-й степени и $\frac{3}{4}$ включенных — АГ 2-й степени. Средняя продолжительность заболевания составила 7,0±6,2 года (медиана 5 лет). Важно, что 16% пациентов из числа вклю-

ченных в программу ранее не лечились. Из тех, кто принимали препараты, более 50% получали монотерапию различными антигипертензивными препаратами, более $\frac{1}{3}$ — двухкомпонентную терапию и существенно меньшее число больных — трех- и более компонентную терапию.

Антигипертензивная терапия, которая предшествовала включению в программу, представлена на рис. 1. Видно, что 50% больных получали ингибитор АПФ, каждый пятый — сартаны и диуретики, каждый четвертый — β -адреноблокаторы.

При включении больных в программу ОПТИМУМ была произведена замена принимаемых ранее ингибиторов АПФ и сартанов на диспергируемую форму периндоприла А, что привело к существенному уменьшению САД и ДАД (рис. 2). На каждом следующем визите и САД, и ДАД статистически значимо снижались ($p < 0,00001$) по сравнению с предыдущим визитом. К 3-му месяцу терапии 9 из 10 больных достигли целевого АД (рис. 3).

По данным дневников самоконтроля АД пациентов также отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД, причем отчетливо в процессе лечения снижались различия между уровнями АД, измеренного утром и вечером.

Периндоприл А в начале исследования в дозе 5 мг был назначен 76% пациентов, в дозе 10 мг — 23,4%. К концу исследования дозу 5 мг получали до 48,9% пациентов, дозу 10 мг — 50%. У 9 пациентов в ходе исследования назначали дозы периндоприла А 2,5 мг, 7,5 мг, 20 мг.

Важно, что назначение диспергируемой во рту формы периндоприла А привело к значительному улучшению приверженности больных к лечению (рис. 4). Средняя суммарная оценка по опроснику Мориски—Грина статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличилась в среднем с 2,76±1,25 до 3,57±0,89 балла.

В конце наблюдения пациентам предлагали заполнить специальную анкету, которая состояла из 9 вопросов, на каждый из которых мог быть дан один из 4 ответов. Более $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ пациентов были согласны или полностью согласны с утверждениями, что форма более проста в употреблении, быстро растворяется и легко проглатывается, удобнее для приема вне дома, в целом оценили ее как более удобную в употреблении. Около 5—6% пациентов не дали ответа или были не согласны с этими утверждениями.

Оценка безопасности лечения. Досрочно завершили исследование 17 человек (1,8% из числа включенных в наблюдение). Из них отказались от наблюдения 6, утрачен контакт с 4, без указания причин — у 3 человек, в связи с отъездом у 2, в связи с материальными затруднениями у 1 и лишь в 1 случае — из-за появления сухого кашля.

Обсуждение

В рамках наблюдательной программы ОПТИМУМ нами получены данные о возможности использования диспергируемой во рту формы периндоприла А в широкой клинической практике с высокой степенью эффективности и безопасности. Так, 98,2% завершили программу согласно протоколу, причем из-за возникновения нежелательных явлений выбыл лишь 1 пациент, что составило 0,1% от общего числа наблюдавшихся.

При этом отмечено выраженное снижение офисного АД (САД в среднем на 20% и ДАД в среднем на 15%).

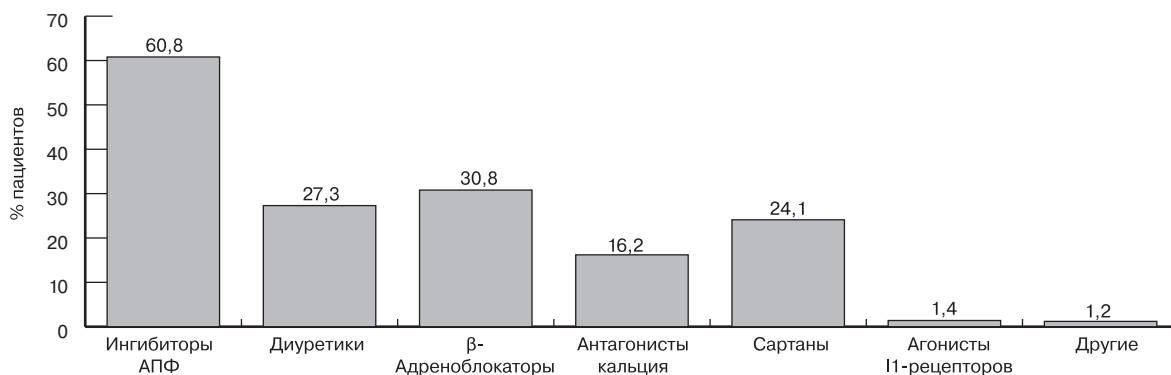


Рис. 1. Частота назначения антигипертензивных препаратов различных классов до включения в программу ОПТИМУМ.

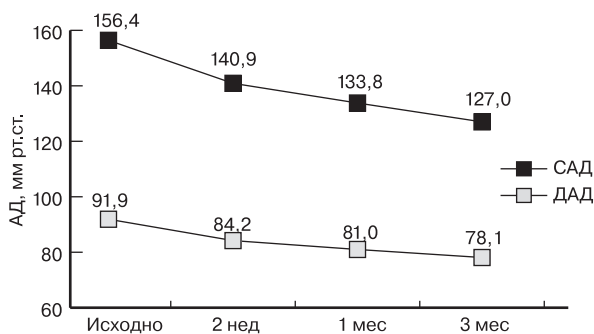


Рис. 2. Динамика САД и ДАД на визитах к врачу при приеме диспергируемой формы периндоприла А.

АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

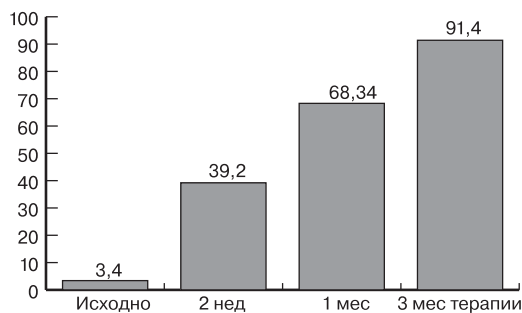


Рис. 3. Частота достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) по данным офисного измерения.

Аналогичная степень снижения АД отмечена и по данным самоконтроля АД. Выраженность снижения АД совпадает с той, которая показана в ранее проведенных исследованиях с традиционной таблетированной формой периндоприла [18–21]. Можно полагать, что это отчасти обусловлено увеличением приверженности к лечению, в том числе за счет использования новой лекарственной формы, так как 79% пациентов ответили, что эта форма для них была более удобной, и 74,4% пациентов сказали, что эта новая форма могла бы помочь им принимать препарат регулярно. Это совпадает с данными об

увеличении приверженности при использовании диспергируемых форм при других патологических состояниях [22, 23].

То, что растворимая форма периндоприла более удобна для приема и повышает приверженность к лечению, важно также в связи с тем, что периндоприл является препаратом, который имеет большую доказательную базу по возможности в моно- и комбинированной терапии снижать неблагоприятные, в том числе смертельные, исходы у очень широкого круга пациентов. Так, это показано у пациентов с АГ в исследовании ASCOT [24], у пациентов с ИБС [25], у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку [26, 27], у пациентов с сахарным диабетом [28].

Объяснением этих благоприятных эффектов могут служить данные о том, что периндоприл, помимо длительного и выраженного снижения АД, уменьшает степень ремоделирования сосудов, в том числе коронарных, церебральных, уменьшает выраженность атеросклеротического повреждения сосудов, увеличивает их эластичность. Причем это действие у периндоприла может быть более выраженным, чем у других ингибиторов АПФ и сартанов [29]. Периндоприл в большей степени, чем другие ингибиторы АПФ и сартаны, снижает в плазме и сосудах уровни АПФ [30], увеличивает уровень брадикинина и улучшает соотношение брадикинин/ангиотензин II, в большей степени снижает апоптоз прогениторных эндотелиальных клеток. Это происходит не только за счет увеличения уровня брадикинина (периндоприл среди других ингибиторов АПФ имеет наибольшее сродство с участками АПФ, связывающими брадикинин), но и за счет увеличения уровня ангиотензина-(1–7), оказывающего эффекты, противоположные действию ангиотензина II [31]. Под влиянием периндоприла возрастают экспрессия eNOS и уровень вазодилатора NO в эндотелии и гладких мышечных клетках сосудов. В прямых сравнительных исследованиях с сартанами показано, что периндоприл значительно улучшает функцию эндотелия [32], например, по снижению фактора Виллебранда, оказывает антитромбоцитарный эффект, снижая растворимый селектин Р или гликопротеин V, усиливая фибринолитическую активность, снижая уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [33].

Таким образом, можно ожидать, что расширение возможности использования периндоприла А, в том числе за счет назначения новой формы для приема, может привести к

улучшению контроля АД и уменьшению частоты развития неблагоприятных исходов у больных с АГ.

Заключение

В результате проведения постмаркетинговой наблюдательной открытой программы ОПТИМУМ установлено, что при использовании пероральной рассасывающейся формы периндоприла А у большинства пациентов с артериальной гипертонией, ранее не леченных или находящихся на моно-

терапии, можно достичь целевых уровней артериального давления. У пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией замена терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или сартанами на диспергируемую форму периндоприла А приводит к дополнительному выраженному снижению артериального давления и достижению целевых уровней офисного артериального давления. Использование этой формы приводит к статистически значимому увеличению приверженности пациентов к лечению и хорошо переносится.

Сведения об авторе:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Глезер М.Г. – д.м.н., проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО.

E-mail 287ast@mail.ru

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Information about the author:

Department of preventive cardiology and emergency

Glezer M.G. – MD., professor.

E-mail: 287ast@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J., Wright J.T. Jr, Reboussin D.M., Johnson K.C., Oparil S. SPRINT Study Research Group. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension* 2016;67(2):263–265.
- SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr, Williamson J.D. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957–967.
- Glezer M.G. Questions therapeutic inertia in the treatment of arterial hypertension. Moscow: MEDICOM; 2014. Russian. (Глезер М.Г. Вопросы терапевтической инертности в лечении артериальной гипертонии. Москва: Медиком; 2014.
- Glezer M.G., Kiseleva I.V., Novikova M.V., Shokina T. Hypertension: A guide for general practitioners [2nd ed., Revised. and add.]. Moscow: MEDICOM 2014; 152 pp., ISBN 978-5-91264-073-5. Russian (Глезер М.Г., Киселева И.В., Новикова М.В., Шокина Т.В. Артериальная гипертония: пособие для врачей общей практики [2-е изд., перераб. и доп.]. Москва: Медиком, 2014; 152 с.)
- Glezer M.G., Deev A.D. on behalf of the participants of the program How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. *Kardiologiya*. 2016;56(1):18–24. Russian (Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология* 2016;56(1):18–24).
- Glezer M.G. on behalf of program participants The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL. *Kardiologiya* 2015;55(12):17–24. Russian (Глезер М.Г. от лица участников программы Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. *Кардиология* 2015;55(12):17–24).
- Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakyan A.A., Prokofieva E.B. on behalf of participants of research Results of the Russian EKSPERT Program (Post-marketing supervision over Efficacy and influence of the preparation EKvator on quality of life at out-patientS with arterial hYPERTension) *Kardiologiya* 2014;54(3):15–22. (Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. от лица участников исследования. Результаты российской программы ЭКСПЕРТ: постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата ЭКВАТОР на качество жизни у пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике. *Кардиология* 2014;54(3):15–22).
- Xu W., Goldberg S.I., Shubina M., Turchin A. Intensification and time to follow-up in treatment of hypertension: A population-based retrospective study. *BMJ* 2015; DOI:10.1136/bmj.h158.
- Espinosa-García J., Coboleda-Polo J., González-Velasco M., Fernández-Bergés D. Validation of the telephone call as a method for measuring compliance to arterial hypertension treatment in Extremadura. *Semergen*. 2014;40(7):366–373.
- Uhlir K., Patel K., Ip S., Kitsios G.D., Balk E.M. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(3):185–194.
- Fields J., Go J.T., Schulze K.S. Pill properties that cause dysphagia and treatment failure. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:79–82.
- Sperling H., Gittelman M., Norenberg C., Ulbrich E., Ewald S. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions:

- an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med* 2011;8(1): 261–271.
14. Dave V., Yadav S., Sharma S., Vishwakarma P., Ali N. Novel approach of aceclofenac fast dissolving tablet. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(1):37–41.
 15. Nagaraju T., Gowthami R., Rajashekar M., Sandeep S., Mallesham M., Sathish D., Kumar Y.S. Comprehensive review on oral disintegrating films. *Curr Drug Deliv* 2013;10(1):96–108.
 16. Zade P.S., Kawtikwar P.S., Sakarkar D.M. Formulation, evaluation and optimization of fast dissolving tablet containing tizanidine hydrochloride. *Inter J Pharm Tech Res* 2009;1:34–42.
 17. Aljimaee Y.H., El-Helw A.R., Ahmed O.A., El-Say K.M. Development and optimization of carvedilol orodispersible tablets: enhancement of pharmacokinetic parameters in rabbits. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:1379–1392.
 18. Nedogoda S.V., Ledyeva A.A., Chumachok E.V., Tsoma V.V., Mazina G., Salasyuk A.S., Barykina I.N. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig* 2013;33(8):553–561.
 19. Julius S., Cohn J.N., Neutel J., Weber M., Turlapaty P., Shen Y., Dong V., Batchelor A., Lagast H. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004 Jan;6(1):10–17.
 20. Tsoukas G., Anand S., Yang K.; CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(1):45–55.
 21. Ionescu D.D.; PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009;29(12):767–776.
 22. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: Use of orodispersible tablets. *Adv Ther* 2010;27(11):785–795.
 23. Wade A.G., Crawford G.M., Young D. A survey of patient preferences for a placebo orodispersible tablet. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:201–206.
 24. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
 25. Fox K.M., EUROPA (EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) *Lancet* 2003;362: 782–788.
 26. Arima H., Chalmers J., Woodward M. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
 27. Berthet K., Neal B.C., Chalmers J.P. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004;13:7–13.
 28. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Woodward M., Billot L. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829–840.
 29. Lu Q., Ke Y.N., Cheng W.L., Wang Y., Yu C.A., Wen J.Y. Effects of perindopril and enalapril on atherosclerosis development of apolipoprotein E knockout mice. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008;36(4): 350–354.
 30. Johnston C.I., Fabris B., Yamada H., Mendelsohn F.A., Cubela R., Sivell D., Jackson B. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1989;7(5):S11–16.
 31. Zhou X., Shang D., Zhang T. Modeling of angiotensin II-angiotensin-(1–7) counterbalance in disease progression in spontaneously hypertensive rats treated with/without perindopril. *Pharmacol Res* 2012;66(2):177–184.
 32. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41(6):1281–1286.
 33. Remková A., Kratochvílová H., Durina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22(5):338–345.

Поступила 03.01.16 (Received 03.01.16)

Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48>

А.Т. ТЕПЛЯКОВ, Е.Ю. ПУШНИКОВА, А.В. АНДРИЯНОВА, В.В. КАЛЮЖИН, Т.Е. СУСЛОВА, Е.Н. НИКОНОВА, Р.С. КАРПОВ

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Контактная информация: Андриянова А.В. E-mail: andriyanovaann@mail.ru

Цель. Изучить диагностическую значимость сердечно-сосудистого сопряжения по соотношению показателей миокардиальной и артериальной жесткости в качестве детерминанты экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической или постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). **Материал и методы.** Анализировался 6-месячный прогноз у 54 пациентов (средний возраст $61,7 \pm 8,6$ года) с ХСН II—III функционального класса (ФК) по NYHA, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты ($n=18$) с умеренной ХСН II ФК с сохраненной ФВ ЛЖ ($55 \pm 10,4\%$), во 2-ю группу включены ($n=36$) пациенты с ХСН III ФК с низкой ФВ ЛЖ ($30,4 \pm 6,8\%$). Значение сердечно-сосудистого сопряжения оценивали методом эхокардиографии по отношению артериальной эластичности (Еа) к конечно-систолической эластичности миокарда ЛЖ (Ес). Содержание N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом. **Результаты.** За 6-месячный период наблюдения умер 1 пациент с ХСН из 2-й группы. Установлены достоверные различия уровня NT-proBNP у пациентов 1-й группы с умеренной ХСН по сравнению со 2-й группой (313 и 647 пг/мл соответственно). У умершего пациента уровень NT-proBNP составил 2020 пг/мл. Еа/Ес во 2-й группе высоко достоверно превышало таковой в 1-й группе ($p=0,001$), характеризуюсь повышенное сердечно-сосудистое сопряжение. Многофакторный анализ продемонстрировал умеренную корреляцию уровня NT-proBNP с Еа/Ес ($r=0,50$; $p=0,0001$) и отрицательную связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,45$; $p=0,003$) у пациентов с ХСН II—III ФК. **Заключение.** Поскольку корреляция между симптомами и тяжестью клинических проявлений ишемической или постинфарктной дисфункции сердца при развитии ХСН невысока, представляется рациональным рассматривать сердечно-сосудистое сопряжение по отношению Еа/Ес как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений. Достаточная сила корреляции NT-proBNP с Еа/Ес позволяет совершенствовать стратификацию риска и объективно оценивать прогноз заболевания, используя более доступный показатель Еа/Ес в случаях, когда не представляется возможности для измерения уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, миокардиальная жесткость, артериальная жесткость, сердечно-сосудистое сопряжение, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, инфаркт миокарда.

Myocardial and Arterial Stiffness — Important Determinant of NT-ProBNP at Development of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48>

А.Т. ТЕПЛЯКОВ, Е.Ю. ПУШНИКОВА, А.В. АНДРИЯНОВА, В.В. КАЛЮЖИН, Т.Е. СУСЛОВА, Е.Н. НИКОНОВА, Р.С. КАРПОВ

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Contact information: Andriyanova A.V. E-mail: andriyanovaann@mail.ru

Aim. To study diagnostic value of myocardial-arterial stiffness (MAS) as a determinant of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) expression in patients with chronic heart failure (CHF) with ischemic or postinfarction left ventricular (LV) dysfunction. **Material and methods.** We analyzed 6 months prognosis of 54 patients (mean age 61.7 ± 8.6 years) with II—III NYHA class CHF divided into 2 groups: (I, $n=18$) with class II CHF and preserved LV ejection fraction (EF) ($55 \pm 10.4\%$), (II, $n=36$) with class III CHF and low LV EF ($30.4 \pm 6.8\%$). MAS was measured by echocardiography as ratio of arterial elasticity (Ea) and end-systolic elasticity of LV myocardium (Es). Serum NT-proBNP was measured by immunoenzyme assay. **Results.** During 6 months follow-up one group II patient with initial NT-proBNP level 2020 pg/ml died. NT-proBNP level in group I was significantly lower than in group II (313 and 647 pg/ml, respectively). Ea/Es ratio was significantly higher ($p=0.001$) in group II. Multifactorial analysis demonstrated moderate correlation of NT-proBNP with Ea/Es ratio ($r=0.50$, $p=0.0001$) and negative correlation with LVEF ($r=-0.45$, $p=0.003$) among patients with II—III class CHF. **Conclusion.** As correlation between symptoms and severity of clinical manifestations of ischemic or postinfarction cardiac dysfunction at development of CHF was not high it appears rational to consider MAS estimated by Ea/Es ratio as independent predictor of cardiovascular complications. Sufficiently close correlation between NT-proBNP and Ea/Es ratio allows to improve stratification of risk and to assess objectively prognosis of the disease using easier obtainable parameter Ea/Es in cases when possibility to measure NT-proBNP is not available.

Key words: heart failure; myocardial-arterial stiffness; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; myocardial infarction.

всего населения. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации составляет 7% [1, 2]. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в диагностике и лечении ХСН, смертность при этой патологии остается высокой: 12% за 1 год и 36% за 3 года [2–4]. Ввиду неблагоприятного течения и высокой смертности пациентов с ХСН большое значение придается роли различных многообразных патогенетических факторов в прогнозировании характера течения и исходов этого заболевания. Раскрытие патогенетических звеньев с новых теоретических позиций и определение нетрадиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца — ИБС (наряду с такими факторами риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертония — АГ, курение, сахарный диабет — СД 2-го типа), влияющих на клиническую картину и прогноз ХСН, стимулирует поиск новых эффективных направлений в кардиологии, касающихся ранней диагностики, профилактики и лечения декомпенсации сердца с использованием как ранее известных, так и вновь открытых молекулярных и клеточных мишеней для эффективного воздействия лекарственных средств. В связи с этим актуальной задачей является определение надежных предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО), доступных для широкой клинической практики, позволяющих выявить пациентов с высоким риском развития ССО для целевой более активной вторичной медикаментозной профилактики и хирургической коррекции соответствующей патологии. В настоящее время показана высокая прогностическая значимость жесткости артериальной стенки (ЖАС) в качестве нового независимого предиктора и фактора риска развития ССО у больных ИБС, АГ, СД 2-го типа, терминальной стадией болезни почек, у пожилых пациентов и в общей популяции [5–8].

Патофизиологические и клинические последствия повышенной ЖАС следует рассматривать во взаимосвязи с состоянием насосной функции сердца, отражающей взаимодействие между сердцем и артериальной системой, так называемое сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) [9]. Опубликованы единичные работы, подтверждающие клиническое значение СССР [9, 10] у пациентов с ИБС и при развитии ХСН. Для оценки СССР по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) вычисляют отношение эффективной артериальной эластичности (Ea) к конечно-систолической эластичности ЛЖ (Es) на основе анализа кривой объем—давление левого желудочка (ЛЖ).

В последние годы в литературе представлены убедительные доказательства надежности использования натрийуретического пептида В-типа (BNP) в качестве раннего независимого биомаркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности (СН). BNP и N-концевой proBNP высвобождаются из кардиомиоцитов предсердий и желудочков сердца в ответ на механическое растяжение миокарда и увеличение трансмурального давления [11–14]. Уровни BNP и NT-proBNP, установленные как у больных острым ИМ, так и у пациентов со стабильной ИБС, показали большую прогностическую значимость, существенно превышающую таковую тропонинов. Однако прогностическая значимость и клиническое значение СССР с определением экспрессии NT-proBNP, а также связь таковых с риском развития ССО у особой когорты пациентов с постинфарктной дисфункцией миокарда при развитии ХСН не определена.

Цель исследования — определить клиническую значимость СССР.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие клинических симптомов ХСН II–IV ФК по NYHA, развившихся после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда (Q-ИМ) давностью 6 мес и более. Пациентам проводили ЭКГ, ЭхоКГ, анализ уровня NT-proBNP и селективную коронарографию, что позволяло оценить характер и выраженность ишемической или постинфарктной дисфункции ЛЖ.

Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром, ИМ давностью менее 6 мес, гемодинамические поражения клапанов сердца, тяжелые болезни печени и почек, соединительной ткани, злокачественные новообразования. За время проспективного наблюдения пациентов регистрировали частоту первичной конечной точки (летальность) и комбинированной конечной точки, включавшей прогрессирование ХСН, повторные нефатальные ИМ, мозговые инсульты, потребность в коронарной реваскуляризации, общее число ССО. Клиническое состояние пациентов с определением ФК ХСН по NYHA оценивали в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОЧН по диагностике и лечению ХСН [14].

Внутрисердечную гемодинамику изучали методом ЭхоКГ на аппарате Phillips HD 15 с определением стандартных показателей [15]. Оценку одного из основных показателей насосной функции сердца — СССР — осуществляли по отношению Ea/Es: эффективной эластичности артерий (Ea) к конечно-систолической эластичности ЛЖ (Es), вычисляемого на основе анализа кривой объем—давление ЛЖ по формуле: СССР=Ea/Es [9, 10].

Уровень NT-proBNP определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы Biomedica Slovakia. Согласно рекомендациям фирмы-производителя набора, референсными значениями для уровня NT-proBNP являлись 4,8 пг/мл. Известно, что причиной повышения уровня в сыворотке BNP, NT-proBNP помимо ишемической или постинфарктной дисфункции миокарда, ХСН и гипертрофии ЛЖ могут быть и другие состояния. Поэтому мы не включали в исследование пациентов с ОКС, лиц старше 75 лет, с воспалительными заболеваниями сердца.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Тестирование параметров распределения выполняли с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. При параметрическом характере распределения данные представляли в виде $M \pm m$ (среднее, стандартное отклонение), при непараметрическом распределении — в виде Me (LQ; UQ) (медиана, верхний и нижний квартили). Сравнительный анализ двух несвязанных групп проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна—Уитни или χ^2 -критерия. Для выявления тесноты связи между исследуемыми различными показателями рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки диагностической значимости соотношения Ea/Es и теста с NT-proBNP определяли их чувствительность и специфичность посредством ROC-анализа.

В зависимости от величины Ea/Es и уровня NT-proBNP строили вероятностные временные кривые Каплана—Майера

для развития ССО с анализом достоверности различий посредством логрангового теста. Достоверными считали различия при $p < 0,005$.

Результаты

В исследование включены 54 пациента (47 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 42 до 73 лет (средний возраст $61,7 \pm 8,6$ года), разделенных на 2 группы (табл. 1). В 1-ю группу ($n=18$) вошли пациенты с ИБС с клиническими проявлениями умеренно выраженной ХСН II ФК по NYHA при сохраненной ФВ ЛЖ ($55 \pm 10,4\%$). Во 2-ю группу ($n=36$) вошли больные ХСН III ФК при низкой ФВ ЛЖ ($30,4 \pm 6,8\%$). Основной причиной СН являлся перенесенный ИМ, ассоциированный с ишемической или постинфарктной дисфункцией ЛЖ, наиболее выраженной во 2-й группе. Клинически в 1-й группе отмечалась стенокардия напряжения II ФК в 88,8% случаев. Во 2-й группе доминировала стенокардия III ФК (55,6%) и IV ФК (44,4%). Перенесенный первичный крупноочаговый ИМ регистрировался у большинства пациентов: у 55,6% в 1-й группе и у 80,6% во 2-й. Повторные нефатальные ИМ преобладали (19,4%) во 2-й группе по сравнению с 16,7% в 1-й группе ($p=0,02$). Постинфарктные аневризмы ЛЖ регистрировались чаще более чем в 2 раза ($p=0,03$) во 2-й группе:

15 (41,7%) пациентов по сравнению с 3 (16,7%). Коронарная реваскуляризация в виде аортокоронарного шунтирования (АКШ) или эндоваскулярного стентирования выполнялась одинаково часто в обеих группах — примерно у $1/3$ пациентов. Артериальная гипертония 2-й степени сопутствовала ИБС у 88% пациентов. Компенсированный СД 2-го типа диагностировался у 5 (27,7%) и в 4 (11,1%) случаях соответствующих групп. Постоянно курили в 1-й и 2-й группе 1 (5,6%) и 5 (13,9%) пациентов соответственно.

В исследование включали пациентов, клиническое состояние которых сохранялось стабильным в течение не менее 2 нед на постоянной базовой терапии, согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [15].

Эхокардиографическая характеристика внутрисердечной гемодинамики с анализом миокардиальной и артериальной жесткости (по показателям E_a , E_s и $ССС$ — E_a/E_s) и уровня NT-проBNP с учетом тяжести ХСН по группам, представлены в табл. 2

У больных 1-й группы клиническим проявлениям умеренной ХСН II ФК и сохраненной ФВ ЛЖ $55 \pm 10,4\%$ сопутствовали изменения параметров внутрисердечной гемодинамики, по данным ЭхоКГ, в пределах референсных значений за исключением ИММ ЛЖ, медиана которого $141,5 \text{ г/м}^2$ (95; 188,0) на 32,8% превышала норму ($p=0,01$). Показатели

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС и ХСН по группам

Показатель	1-я группа: ХСН II ФК ($n=18$)	2-я группа: ХСН III и IV ФК ($n=36$)	p_{1-2}
Возраст, годы	$60,1 \pm 6,3$	$61,4 \pm 4,4$	Нд
Мужчины	15 (83,3)	32 (88,9)	Нд
ИМТ, кг/м ²	$31,0 \pm 3$	$29,6 \pm 0,6$	Нд
Длительность ИБС, годы	5,3 (5,6; 11)	7,8 (7,3; 8,6)	0,05
ФК стенокардии:			
II ФК	16 (88,8)	0	<0,001
III ФК	3 (16,6)	20 (55,6)	0,006
IV ФК	0	16 (44,4)	<0,001
АГ	16 (88,8)	32 (88,9)	Нд
СД 2-го типа	5 (27,7)	4 (11,1)	Нд
Перенесенное АКШ	2 (11,1)	6 (16,7)	0,036
Перенесенное эндоваскулярное стентирование	4 (22,2)	5 (13,9)	0,06
Перенесенный первичный ИМ	10 (55,6)	29 (80,6)	0,039
Перенесенный повторный ИМ	3 (16,7)	7 (19,4)	0,02
Постинфарктная аневризма ЛЖ после Q-ИМ	3 (16,7)	15 (41,7)	0,03
ХСН (NYHA):			
II ФК	18 (100)	0	<0,001
III ФК	0	34 (94,4)	<0,001
IV ФК	0	2 (5,6)	Нд
Гипертрофия ЛЖ	13 (72,2)	33 (91,7)	0,05
Курение	1 (5,6)	5 (13,9)	0,012
САД, мм рт.ст.	118 ± 9	$117 \pm 9,5$	Нд
ДАД, мм рт.ст.	$80,5 \pm$	$78,6 \pm 3$	Нд
Ингибиторы АПФ/АРА II	18 (100)	36 (100)	Нд
β -Адреноблокаторы	15 (83,3)	31 (86,1)	0,8
Диуретики	5 (27,7)	33 (91,7)	<0,001
Дигоксин	0	7 (19,4)	0,04
Деагреганты/антикоагулянты	18 (100)	36 (100)	Нд
Антиангинальные средства	16 (88,8)	29 (80,6)	0,4
Сахароснижающие препараты	3 (16,7)	2 (5,6)	0,18

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), ($M \pm m$) или Me (LQ; UQ). Здесь и в табл. 2, 3: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертония; ФК — функциональный класс; СД — сахарный диабет; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2. Эхокардиографическая характеристика внутрисердечной гемодинамики с оценкой ЖАС (Еа), конечно-систолической эластичности ЛЖ (Еs), ССС и содержания в крови NT-proBNP у больных ХСН II–IV ФК по NYHA

Показатель	Референсные значения	1-я группа (n=18)	2-я группа (III, IV ФК (n=23))	p
КДИ, мл/м ²	37–78	73,6±19,4	108±29,0	0,0000
КСИ, мл/м ²	11–30	34,4±16,4	76,4±25,0	0,0000
ИОЛП, мл/м ²	29–34	21,6±2,4	25,3±2,8	0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	48–110	123±24,3	155,2±36,6	0,0017
Пик E, см/с	71–135	61,0±32,6	75,3±29,0	0,196
Пик A, см/с	32–88	62,5±16,4	49,0±26,4	0,098
E/A	1,3–2,6	1,04±0,6	1,8±1,3	0,04
ФВ ЛЖ, %	55–78	55±10,4	30,4±6,8	0,0000
Еа, мм рт.ст./мл		1,46±0,41	1,86±0,6	0,01
Еs, мм рт.ст./мл		1,9±0,9	0,82±0,3	0,0000
Еа/Еs	0,6–1,2	0,9±0,4	2,51±1,0	0,0000
NT-proBNP, пг/мл	<220	313 (142; 484)	647 (195; 1098)	0,001

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$. КДИ — конечно-диастолический индекс; КСИ — конечно-систолический индекс; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; E/A — соотношение, характеризующее диастолическую дисфункцию; Еа — жесткость артериальной стенки; Еs — конечно-систолическая эластичность ЛЖ; Еа/Еs — сердечно-сосудистое сопряжение; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3. Корреляционный анализ взаимосвязи NT-proBNP и исследуемых параметров внутрисердечной гемодинамики при ХСН III–IV ФК по NYHA

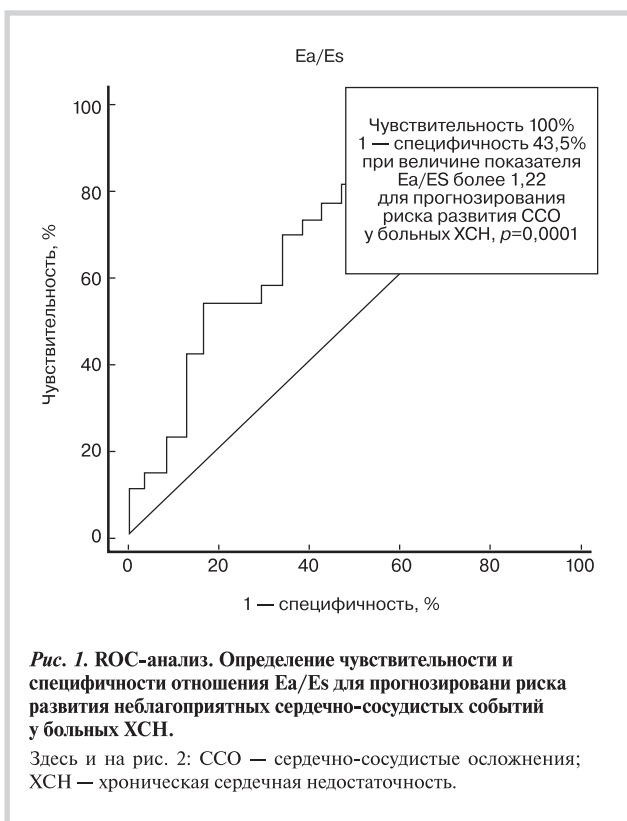
Показатель	Ранговая корреляция (r) по Спирмену	
	ХСН III–IV ФК (n=36)	p
Еа/Еs	0,50	0,000
ФВ ЛЖ	-0,45	0,003
КДИ	0,38	0,005
КСИ	0,40	0,002
ИОЛП	0,36	0,03
ИММ ЛЖ	0,42	0,001
E/A	0,36	0,02

ЖАС (Еа), конечно-систолической эластичности ЛЖ (Еs) и отношения Еа/Еs, отражающего ССС как один из важнейших показателей насосной функции сердца, варьировались в пределах нормы. Среднее значение по группе Еа/Еs составило $0,9 \pm 0,4$. Анализ уровня экспрессии в крови NT-proBNP показал, что у 8 (44%) пациентов уровень этого биомаркера был менее 100 пг/мл (15; 76,0); у других 10 (55,6%) превышал 100 пг/мл, медиана составила 313 пг/мл.

У больных 2-й группы ХСН III ФК с низкой ФВ ЛЖ ($30,4 \pm 6,8\%$) отмечался возросший ($p=0,00000$) более чем в 2 раза показатель сердечно-сосудистого сопряжения, Еа/Еs достигало $2,51 \pm 1,0$ (см. табл. 2). Установлено высоко достоверное изменение ($p=0,001$) основных эхокардиографических параметров ЛЖ, характерное для ишемического или постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Уровень NT-proBNP менее 100 пг/мл диагностировался в 8 (22,2%) случаях, у 28 (77,8%) медиана уровня NT-proBNP составила 647 пг/мл, более чем в 2 раза превышая уровень такового в 1-й группе ($p=0,001$). Поскольку до настоящего времени не определена значимость ССС в качестве детерминанты экспрессии NT-proBNP и ишемического ремоделирования ЛЖ, у больных ХСН III ФК был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня NT-proBNP и исследуемых параметров внутрисердечной гемодинамики (табл. 3). Выявлена тесная корреляция повышенного уровня NT-proBNP с показателем ССС по Еа/Еs ($r=0,50$; $p=0,0000$), отрицательная связь со сниженной ФВ ЛЖ ($r=-0,45$; $p=0,003$) и с ИММ ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$); умеренная корреляция имела между уровнем NT-proBNP и другими ЭхоКГ параметрами ЛЖ: конечно-диастолическим индексом ($r=0,38$; $p=0,005$), конечно-систолическим индексом ($r=0,40$; $p=0,002$), индексом объема левого предсердия ($r=0,36$; $p=0,02$).

В течение 6-месячного периода наблюдения у больных 1-й группы с ХСН II ФК развились ССО в 8 (44,4%) случаях, причиной которых являлось прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности. В связи с этим в 7 (38,9%) случаях была выполнена эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования и в одном случае — АКШ,



обеспечившие существенное улучшение качества жизни пациентов и отдаленного прогноза.

Во 2-й группе с ХСН III ФК с выраженной ишемической или постинфарктной дисфункцией ЛЖ при низкой ФВ ЛЖ ($30,4 \pm 6,8\%$) и высоким значением показателя ССС ($p=0,0000$) в одном случае был зарегистрирован летальный исход в связи с прогрессированием СН. Развитие ССО произошло в течение 6 мес наблюдения у 15 (41,7%) пациентов: у 14 (39%) — прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности и у 1 (2,8%) — нефатальный мозговой инсульт. Успешная коронарная реваскуляризация посредством стентирования была выполнена 5 (13,9%) больным, АКШ — еще 4 (11,1%) пациентам.

При проведении ROC-анализа площадь под кривой ($AUC \pm S.E.$) для ССС составила $0,74 \pm 0,07$ (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,59 до 0,85; $p=0,001$). При определении на ROC-кривой точек, соответствующих оптимальному соотношению чувствительности и специфичности, выявлено, что уровень показателя ССС более 1,22 (чувствительность 100%, специфичность 43,5%) позволяет с наибольшей вероятностью прогнозировать ССО у больных ХСН (рис. 1).

Уровень NT-proBNP в крови $>303,4$ пг/мл служил прогностическим признаком клинических исходов с чувствительностью 65,5% и специфичностью 88% ($AUC=0,76 \pm 0,07$ при 95% ДИ от 0,63 до 0,87; $p=0,0001$, рис. 2).

Пороговые значения сердечно-сосудистого сопряжения по Ea/Es и уровню NT-proBNP, установленные на основании ROC-анализа, использовали для оценки кумулятивной вероятности развития ССО и смерти по Каплану—Майеру в течение 6-месячного периода наблюдения пациентов с ХСН. Установлено, что вероятность летального исхода, повторного ИМ, мозгового инсульта и декомпенсации ХСН

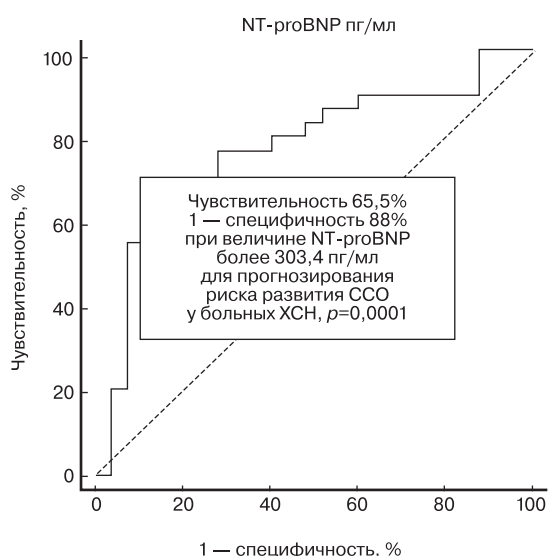


Рис. 2. Определение чувствительности и специфичности разных концентраций в крови NT-proBNP для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН.

Здесь и на рис. 3: NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

в течение 6 мес при повышенном ССС с $Ea/Es \geq 2,51$ высоко достоверно ($p=0,001$) превышало такую же при $Ea/Es < 2,51$. Анализ вероятности развития ССО в зависимости от уровня NT-proBNP >313 пг/мл, кумулятивная частота конечной комбинированной конечной точки, за которую принимались все случаи неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ходе 12-месячного обследования, включая случаи развития повторных нефатальных ИМ, мозговых инсультов, прогрессирования СН, атеросклероза, необходимость эндоваскулярной коронарной реваскуляризации и АКШ, кардиальную смертность, существенно ($p=0,001$) превышала такую же в 1-й группе больных ХСН II ФК при уровне NT-proBNP <313 пг/мл (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования в целом согласуются с данными других исследований, посвященных оценке прогностической значимости маркеров Ea/Es и BNP при ХСН [9, 13], и рекомендациями по диагностике и лечению СН [16—18].

Пороговые значения для Ea/Es и уровня NT-proBNP, установленные нами на основании ROC-анализа, использовались для однофакторного анализа прогноза жизнедеятельности пациентов по Каплану—Майеру при развитии неблагоприятных ССО, ассоциированных с ХСН.

Прогностическая значимость ЖАС в качестве независимого предиктора ССО впервые была продемонстрирована на популяции больных АГ [18]. Было также показано, что ЖАС играет важную патогенетическую роль в развитии гипертрофии и ригидности миокарда у больных ХСН. При этом эксцентрическое ремоделирование и гипертрофия ЛЖ в патогенезе СН представляются одними из основных факторов [5, 6, 8]. В Роттердамском исследовании убедительно продемонстрирована независимая взаимосвязь ЖАС с уровнем экспрессии NT-proBNP у больных ИБС [7]. Доказано клиническое значение ЖАС, идентифицируемой по скорости пульсовой волны в аорте, как независимого фактора риска и предиктора ССО в различных популяциях: при АГ, СД 2-го типа, ИБС, ХСН, у пожилых пациентов и в общей популяции [6—8].

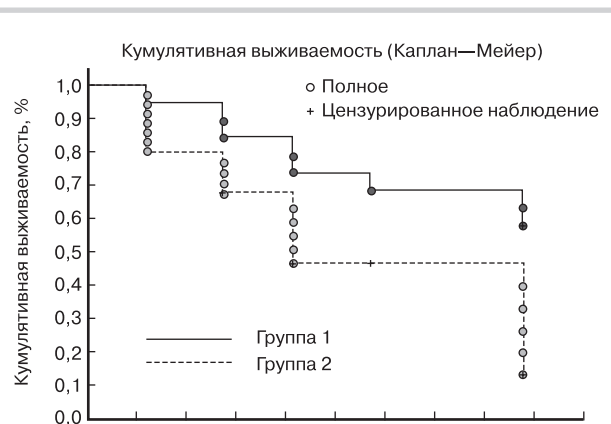


Рис. 3. Кривые Каплана—Мейера. Влияние уровня NT-proBNP и значения соотношения Ea/Es на прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В последнее время представлены данные, касающиеся клинической оценки механизма ССС в качестве ключевого фактора патофизиологии насосной функции сердца, определяемой соотношением Ea/Es [9]. Показано, что ССС достоверно характеризует состояние миокардиальной и артериальной жесткости и является одним из важнейших патофизиологических звеньев СН [10]. Установлено, что повышение миокардиальной и артериальной жесткости нарушает перфузию миокарда, до 50% увеличивая коронарный кровоток во время систолы, что может способствовать прогрессированию региональной коронарной ишемии при снижении сократимости и систолического давления ЛЖ [9]. По данным нашего исследования, во 2-й группе пациентов с клинически выраженной ХСН наблюдалось повышенное ($p=0,0000$) ССС с увеличением Ea/Es до $2,51 \pm 1$ (см. табл. 2).

По данным литературы, окончательно не установлены детерминанты ССС у больных ХСН. В связи с этим представлялась важной оценка взаимосвязи ССС, идентифицируемого соотношением Ea/Es, с экспрессией NT-proBNP при развитии ХСН у больных, перенесших ИМ.

Сравнительный анализ кумулятивной вероятности ССО и смерти методом Каплана—Майера показал, что при уровне экспрессии NT-proBNP > 313 пг/мл вероятность возникновения ССО (по частоте комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторный ИМ, мозговой инсульт, декомпенсация ХСН) регистрировалась чаще ($p=0,001$), чем у пациентов с уровнем NT-proBNP < 313 пг/мл. У пациентов с ХСН III ФК по NYHA с уровнем NT-proBNP > 313 пг/мл имела большую потребность в коронарной реваскуляризации ($p=0,01$), чем у больных с NT-proBNP < 313 пг/мл. Анализ корреляции уровня NT-proBNP с параметрами ССС по Ea/Es у пациентов с ХСН III ФК показал тесную связь ($r=0,5$; $p=0,0000$), сопоставляемую с низкой ФВ ЛЖ ($r=-0,45$; $p=0,003$). Положительные корреляции повышенного

уровня NT-proBNP прослеживались с ИММ ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,001$), КСИ ($r=0,40$; $p=0,002$), отношением E/A ($r=0,36$; $p=0,02$), отражающем диастолическую дисфункцию ЛЖ. Установленная нами положительная взаимосвязь уровня NT-proBNP, Ea/Es и КСИ у пациентов с ХСН III ФК при низкой ФВ ЛЖ служит проявлением ишемического ремоделирования миокарда. Именно в силу этой причины увеличенный КДО вызывает дилатацию ЛЖ и служит главным патофизиологическим стимулом повышенной экспрессии NT-proBNP ишемизированным миокардом.

Выявленная тесная связь Ea/Es и уровня NT-proBNP, а также более высокие значения ССС и повышенной экспрессии NT-proBNP у пациентов с более тяжелой ХСН по сравнению с умеренной по тяжести ХСН отражает, с одной стороны, неуклонное возрастание экспрессии NT-proBNP пропорционально выраженности ремоделирования сердца, ассоциированного с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, с другой стороны — увеличение артериальной и миокардиальной жесткости. Следовательно, ССС, идентифицируемое Ea/Es, является в определенной мере детерминантой повышенной экспрессии NT-proBNP, позволяющей прогнозировать степень риска развития и тяжесть ХСН.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что новый, сравнительно малоизвестный в клинической практике маркер ишемического ремоделирования ЛЖ и СН — ССС и его Ea/Es (детерминанты миокардиальной и артериальной жесткости), ассоциируемые с повышенной экспрессией NT-proBNP, имеют самостоятельное клиническое и прогностическое значение, что должно стать предметом дальнейших исследований. Уже в настоящее время оценка показателей Ea/Es может быть полезна при выборе терапии, направленной на улучшение качества жизни и отдаленного прогноза у больных ишемической кардиомиопатией и ХСН.

Сведения об авторах:

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Карпов Р.С. - д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель НИИ.

Отделение сердечной недостаточности

Тепляков А.Т. - д.м.н., проф., руков. отделения.

Пушников Е.Ю. - к.м.н., н.с. отделения.

Андрянова А.В. - мл.н.с. отделения.

Отделение функциональной и лабораторной диагностики

Сулова Т.Е. - к.м.н., вед.н.с. отделения.

Никонова Е.С. - мл.н.с. отделения.

Калюжин В.В. - д.м.н., проф. ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск.

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

Information about the author:

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Andriyanova A.V. - researcher.

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Treatment of a heart failure in the 21st century: achievement, questions and lessons of evidential

medicine. *Kardiologija* 2008;48(2):6–16. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке:

- достижение, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология 2008;48(2):6–16).
2. Ageev F.T., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N. Chronic heart failure. M., GEOTAR-Media 2010:336. Russian (Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. М., ГЭОТАР-Медиа 2010:336).
 3. Mareev Ju.V. Place of the resynchronizing therapy in treatment of patients with chronic heart failure. Serdechnaja nedostatochnost' 2011. 12(5):297–301. Russian (Мареев Ю.В. Место ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2011. 12(5):297–301).
 4. Mareev Ju.V., Gerasimova V.V., Gorjunova T.V., Petruhina A.A. The factors defining the forecast of chronic heart failure: role of width and morphology of the QRS complex. Serdechnaja nedostatochnost' 2012. 5(73):255–266. Russian (Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Сердечная недостаточность 2012. 5(73):255–266).
 5. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Arterial stiffness as integrated indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of an assessment and medicamental correction. Serdce 2006;2:65–69. Russian (Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006;2:65–69).
 6. Masenko V.P., Orlova Ja.A., Ageev F.T., Jarovaja E.B., Kuz'mina A.E. Role of arterial stiffness in development of cardiovascular complications in coronary artery disease. Kardiologija 2009.12:11–17. Russian (Масенко В.П., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Кузьмина А.Е. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. Кардиология 2009.12:11–17).
 7. Rutten J.H., Mattace-Raso F.U., Verwoert G.C., Lindemans J., Hofman A., Witteman J.C., van den Meiracker A.H. Arterial stiffness as determinant of increased amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in individuals with and without cardiovascular disease--the Rotterdam Study. J Hypertens. 2010;28(10):2061–2067.
 8. Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Risk factors of cardiovascular complications in patients with heart failure: focus on arterial rigidity. Serdechnaja nedostatochnost' 2011;3(65):136–141. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на артериальную жесткость. Сердечная недостаточность 2011;3(65):136–141).
 9. Antonini-Canterin F., Enache R., Popescu B.A., Popescu A.C., Ginghina C., Leiballi E., Piazza R., Pavan D., Rubin D., Cappelletti P., Nicolosi G.L. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. J Am Soc Echocardiogr 2009;22(11):1239–1245.
 10. Mihajlov G.V., Orlova Ja.A., Ageev F.T. Arterial-ventricular coupling: clinical value, methods of diagnostic and medicamental correction. Serdechnaja nedostatochnost' 2012;13(2):111–117. Russian (Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикам 2012;13(2):111–117).
 11. de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H., Omland T., Sabatine M.S., McCabe C.H., Hall C., Cannon C.P., Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345(14):1014–1021.
 12. James S.K., Lindbäck J., Tilly J., Siegbahn A., Venge P., Armstrong P., Califf R., Simoons M.L., Wallentin L., Lindahl B. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol. 2006;48(6):1146–54.
 13. Watanabe S., Shite J., Takaoka H., Shinke T., Imuro Y., Ozawa T., Otake H., Matsumoto D., Ogasawara D., Paredes O.L., Yokoyama M. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. European Heart Journal. 2006;27:832–838.
 14. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L., Fuselli J.J., Botto F., Perez de Arenaza D., Möllmann H., Nef H.N., Elsässer A., Hamm C.W. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. J Am Coll Cardiol. 2008 Mar 25;51(12):1188–1195.
 15. Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P. Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Galjavich A.S., Garganeeva A.A., Giljarevskij S.R., Glezer M.G., Koziolova N.A., Koc Ja.I., Lopatin Ju.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Ju., Skibickij V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shljahto E.V. National guidelines for diagnostics and treatment of CHF (third edition) all-Russian non-governmental organization «Russian Society of Cardiology» and Society of Specialists of Heart Failure. Serdechnaja nedostatochnost' 2010;11 (1):3–62. Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревিশвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2010;11 (1):3–62.
 16. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.
 17. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. New references on diagnostics of heart failure with the preserved ejection fraction of LV (a diastolic heart failure). Serdechnaja nedostatochnost' 2013;5(79):297–299. Russian (Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности). Сердечная недостаточность 2013;5(79):297–299).
 18. Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Updatings of the European (ESC) guidelines on chronic heart failure and their comparative analysis with American (ACC/AHA) and the Russian (all-Russian non-governmental organization «Russian Society of Cardiology»/Society of Specialists of Heart Failure) recommendations. Serdechnaja nedostatochnost' 2013;3 (77):149–168. Russian (Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Современные обновления Европейских (ESC) рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и их сравнительный анализ с Американскими (ACC/AHA) и Российскими (ВНОК/ОССН) рекомендациями. Сердечная недостаточность 2013;3 (77):149–168).
 19. Arnett D.K., Evans G.W., Riley W.A. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor? Am J Epidemiol. 1994;140(8):669–682.
 20. Shiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. M.:Mir 1993:347. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир 1993:347).
 21. Asmar R., Rudnicki A., Blacher J., London G.M., Safar M.E. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. Am J Hypertens. 2001 Feb;14(2):91–97.

Поступила 16.09.14 (Received 16.09.14)

Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar

DOI:<http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.49-53>

А.В. ФОНЯКИН *от имени рабочей группы исследователей*

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва

Контактная информация: Фонякин А.В. E-mail

Основной целью проспективного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования Neuro-Xar послужило изучение и описание схемы назначения неврологами ривароксабана с целью вторичной профилактики инсульта или системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). В ходе проведения исследования проводилось 4 визита: один, на котором пациента включали в исследование, и 3 визита наблюдения, приблизительно через каждые 2 мес. Всего в исследование включены 214 пациентов (92 мужчины и 122 женщины) в возрасте от 46 до 87 лет (средний возраст $66 \pm 8,9$ года), которым в связи с перенесенным ишемическим осложнением (ишемический инсульт — у 179 и ТИА — у 35) был назначен ривароксабан. Через 6 мес наблюдения 189 (94%) пациентов из 201 продолжали терапию ривароксабаном. В процессе наблюдения за пациентами не выявлено клинически значимых тенденций к изменению уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и клиренса креатинина. Всего в ходе исследования сообщено о 15 (7%) нежелательных явлениях, 4 из которых расценены как тяжелые. В 2 случаях зафиксирован летальный исход (повторный ишемический инсульт и непроходимость кишечника), другие 2 случая тяжелых нежелательных явлений (пароксизм ФП и декомпенсация неврологической симптоматики после ранее перенесенного инсульта) привели к госпитализации. Результаты исследования Neuro-Xar подтвердили эффективность и безопасность применения ривароксабана в клинической практике для вторичной профилактики инсульта при неклапанной ФП.

Ключевые слова: ривароксабан, фибрилляция предсердий, вторичная профилактика инсульта.

APPLICATION Rivaroxaban for Secondary Stroke Prevention in Clinical Practice. RESULTS OF RUSSIAN Prospective, Multicenter, Observational Study NEURO-XAR

DOI:<http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.49-53>

FONYAKIN A.V. *on behalf of the working group of researchers*

Research Center of Neurology, Moscow

Contact information: Fonyakin A.V. E-mail: fonyakin@mail.ru

The main purpose of a prospective multicenter observational non-interventional studies (NIS) Neuro-Xar was the study and description of the assignment scheme neurologists rivaroxaban for secondary prevention of stroke or systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF), ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). In the course of NIS was carried out 4 visits — one visit, on which the patient will be included in the study and 3 visits surveillance approximately every two months. Just NIS included 214 patients (92 men and 122 women) aged 46 to 87 years (mean age $66,2 \pm 8,9$ years), which due to the ischemic event (ischemic stroke — 179 and TIA — 35) has been appointed rivaroxaban. 189 (94%) of 201 patients after 6 months continued therapy rivaroxaban. During the observation of the patients was not clinically significant trends to changes in hemoglobin, hematocrit, platelets, and creatinine clearance. In total during the NIS it was reported 15 (7,0%) adverse events, 4 of which are regarded as serious. Death was recorded in two cases (repeated ischemic stroke and intestinal obstruction). Two other cases of serious adverse events (paroxysm decompensation and neurological symptoms after a stroke earlier) led to hospitalization. The study Neuro-Xar confirmed the efficacy and safety of rivaroxaban in routine clinical practice for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular AF.

Key words: rivaroxaban; atrial fibrillation; secondary prevention of stroke.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, которое обуславливает $\frac{1}{3}$ госпитализаций, связанных с аритмиями. По различным оценкам, распространенность ФП достигает 1–2% в общей популяции, увеличиваясь до 8% у лиц пожилого возраста [1]. ФП является важнейшим фактором риска развития инсульта, сердечной недостаточности и смерти от любых причин. Частота развития инсультов у пациентов с ФП в 4–5 раз выше, чем при синусовом ритме. Количество инсультов, связанных с ФП, возрастает с 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте 88–89 лет [2]. Более того, инсульт на фоне ФП протекает с более выражен-

ными неврологическими расстройствами и более высоким риском рецидивов, чем при синусовом ритме [3]. Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений является постоянная бессрочная пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) с помощью антагонистов витамина К либо новых прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан [4].

Первым прямым ингибитором фактора Ха, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, стал ривароксабан. Ривароксабан (ксарелто), прямой ингибитор фактора Ха, может обеспечить более надежный и прогнозируемый антикоагулянтный эффект, чем варфарин. По результатам исследования ROCKET AF [5], ривароксабан по сравнению с варфарином дополнительно снижает риск

© А.В. Фонякин, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 4: 49–53

развития инсульта и системных эмболий, при этом количество больших и небольших клинически значимых кровотечений было таким же, как и на фоне лечения варфарином, а число внутримозговых кровоизлияний и кровотечений с летальным исходом — значительно меньше.

Известно, что наличие в анамнезе ишемического инсульта (ИИ) либо транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов с неклапанной ФП в 2,5 раза увеличивает риск повторного инсульта [6]. Вместе с этим на фоне длительной пероральной АКТ может увеличиваться риск кровотечений, включая внутримозговые кровоизлияния, что для больных, перенесших ИИ, сопряжено с инвалидизирующими последствиями [7]. Косвенное сопоставление результатов лечения варфарином больных неклапанной ФП в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта продемонстрировало, что варфарин у больных, перенесших инсульт, был эффективнее и приводил к трехкратному снижению риска повторного инсульта наряду с сопоставимым риском внутримозговых кровотечений. При этом суммарная эффективность лечения варфарином после ИИ была выше [8–10].

Несомненный интерес представляет изучение клинической эффективности НОАК во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта. Анализ в подгруппах исследования ROCKET AF, в котором 52% пациентов до рандомизации имели в анамнезе указания на перенесенные ИИ либо ТИА, показал, что после анализа эффектов взаимодействия показатели эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и ИИ/ТИА в анамнезе соответствует таковым полученным для популяции ROCKET AF в целом [11]. При этом риск развития всех геморрагических осложнений в группе ривароксабана был несколько меньше, чем в группе больных, получающих варфарин.

Стандарты АКТ в разных странах отличаются. Продолжение АКТ пациентами с ФП с целью вторичной профилактики инсульта на амбулаторном этапе до сих пор не является правилом. Это связано с недостаточной осведомленностью врачей амбулаторной сети о современных стандартах лечения. В данном исследовании основной целью явилось изучение схемы назначения неврологами ривароксабана с целью вторичной профилактики инсульта и всех системных эмболических осложнений у пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА.

Материал и методы

Исследование Neuro-Хаг представляет собой проспективное когортное многоцентровое наблюдательное исследование, в котором участвовало 14 клинических организаций Российской Федерации. Протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения РФ и локальными этическими комитетами клиник.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с неклапанной ФП, перенесшие инсульт или ТИА не ранее чем за 14 дней до первого визита. АКТ больным ранее не проводилась.

Учитывали демографические данные пациента (пол, возраст, расовую принадлежность), данные объективного осмотра (масса тела, рост, индекс массы тела, артериальное давление — АД), злоупотребление алкоголем, табакокурение, наличие артериальной гипертензии (АГ). Анализировали клинико-инструментальные характеристики церебрального

поражения, сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия, заболевания периферических артерий, вмешательства на артериях и т.д.), способы диагностики и форму ФП. Проводили оценку риска развития эмболических осложнений и кровотечений по шкалам CHA2DS2VASc и HAS-BLED. Осуществляли лабораторную диагностику (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, клиренс креатинина — КК), инструментальное обследование (электрокардиография — ЭКГ, эхокардиография — ЭхоКГ, магнитно-резонансная/компьютерная томография головы). Учитывали сопутствующую терапию.

Перед включением пациента в исследование врачи ознакомились с инструкцией по применению ривароксабана, особенно с информацией о безопасности. В исследовании было запланировано 4 визита — один, на котором пациент был включен в исследование, и 3 визита наблюдения, приблизительно через каждые 2 мес. Визит включения в исследование проводился после ишемического осложнения (более 72 ч после ТИА или более 2 нед после негеморрагического инсульта) и после того, как невролог принимал решение о назначении ривароксабана.

Все процедуры и лечение проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, предусмотренными в данном лечебном учреждении. Критериями отказа от включения в исследование явились противопоказания к назначению ривароксабана, ранее проводимая терапия антикоагулянтами с целью профилактики ИИ/ТИА. Решение о начале терапии и ее продолжительности принимал исследователь. По желанию пациент мог быть выведен из исследования в любое время, при этом отказ от дальнейшего участия в исследовании не влиял на характер проводимой терапии.

В исследовательской документации отражали прием ривароксабана, его дозировку, название препарата в случае перехода на другой антикоагулянт, другие лекарственные препараты для лечения сопутствующих заболеваний и нежелательных явлений.

Основные и дополнительные критерии оценки лечения. В качестве основного критерия оценивали временной промежуток между перенесенным инсультом или ТИА и назначением ривароксабана; частоту прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном; время до прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном; причину прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном (с использованием формализованного списка критериев).

В качестве дополнительного критерия оценивали время начала АКТ непосредственно после ишемического осложнения (инсульта или ТИА); частоту и причину, по которой пациенты прекращали прием ривароксабана; характеристику нежелательных явлений, включая частоту, степень тяжести, связь с антитромботической терапией, лечение и исходы.

Методы оценки безопасности. Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное проявление (включая отклонение лабораторных показателей), симптом или заболевание, возникновение которого по времени совпадало с приемом исследуемого лекарственного препарата. Термин «нежелательные явления» также включает клинически значимые изменения лабораторных показателей. К тяжелым нежелательным явлениям относили смерть, состояния, угрожающие жизни, обусловившие необходимость госпитализации пациента или приведшие к значительной утрате трудоспособности, либо к инвалидности.

Таблица 1. Исходные характеристики обследованных пациентов

Показатель	Ишемическое осложнение		Все больные (n=214)
	инсульт (n=179)	ТИА (n=35)	
Женщины	102 (57)	20 (57)	122 (57)
Мужчины	77 (43)	15 (43)	92 (43)
Возраст, годы	65,8 (60,6; 73,5)	69,7 (59,1; 74,7)	66,2 (60,2; 73,9)
Масса тела, кг	80,0 (71,0; 87,0)	82,0 (72,0; 90,5)	80,0 (71,2; 87,8)
Рост, см	168,0 (163,0; 175,0)	164,0 (160,0; 171,5)	167,0 (162,0; 175,0)
ИМТ, кг/м ²	27,4 (25,3; 30,6)	30,1 (27,0; 33,9)	27,7 (25,4; 30,8)
Неклапанная ФП:			
впервые выявленная	21 (11,7)	2 (5,7)	23 (10,8)
длительно персистирующая	10 (5,6)	0	10 (4,7)
пароксизмальная	24 (13,4)	15 (42,9)	39 (18,2)
персистирующая	14 (7,8)	3 (8,6)	17 (7,9)
постоянная	110 (61,5)	15 (42,9)	125 (58,4)
CHA2DS2VASc, баллы	5 (3; 6)	4 (4; 6)	5 (3; 6)
HAS-BLED, баллы	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМТ — индекс массы тела; ФП — фибрилляция предсердий.

Статистический анализ данных. Результаты были суммированы для всех пациентов, а также для различных клинических подгрупп. Для непрерывных переменных были рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, медиана, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значения. Данные в таблицах представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения — *Me* (25%; 75%). Для дискретных переменных рассчитаны показатели частоты, процентное соотношение. В целях оценки лечения, рекомендуемого неврологами в условиях клинической практики для вторичной профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА, применялись методы описательной статистики. Данные о нежелательных явлениях для группы пациентов, вошедших в анализ безопасности, обработаны с помощью методов описательной статистики.

Исходные характеристики пациентов. Всего в исследование были включены 214 пациентов (табл. 1), из них 179 (83,6%) перенесли ИИ, 35 (16,4%) — ТИА. До конца исследования наблюдался 201 (93,9%) пациент. Умерли 2 пациента, 11 выбыли досрочно. Число мужчин и женщин было сопоставимо. В основном пациенты относились к лицам пожилого возраста, имели избыточную массу тела. ФП была представлена всеми формами, средняя оценка по шкале CHA2DS2VASc свидетельствовала о высоком риске развития тромбоэмболических осложнений, по шкале HAS-BLED — об умеренном риске кровотечений. При включении в исследование ФП зафиксирована на электрокардиограмме у 175 (81,8%) пациентов. С помощью ЭхоКГ на скрининге тромбы в полостях сердца визуализированы у 4 (1,9%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка составила в среднем 62 (55; 66)%. Исходно КК 50 мл/мин и выше зафиксирован у 133 (62,2%) больных, у остальных пациентов КК был ниже 50 мл/мин, но не достигал уровня менее 30 мл

В табл. 2 представлены основные сопутствующие заболевания. У большинства пациентов имелись АГ, атеросклероз с поражением различных сосудистых бассейнов и хроническая сердечная недостаточность, преимущественно диастолическая. Реже отмечались метаболический синдром, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, хроническая почечная недо-

статочность и язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. Нескольким больным выполнены хирургические вмешательства на коронарных и сонных артериях. Признаки умеренной анемии или тромбоцитопении зарегистрированы у 4 пациентов.

Лечение и данные лабораторного и инструментального обследований пациентов в динамике. Большинство пациентов получали комбинированную терапию, включая антигипертензивные, антиаритмические, гиполипидемические, антиангинальные, сахароснижающие средства. При этом 33 (15,4%) больных наряду с ривароксабаном получали терапию антитромбоцитарными препаратами (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота).

На визите включения 187 (87,5%) больным был рекомендован прием ривароксабана 20 мг однократно в сутки (табл. 3), 16 (7,4%) пациентам — 15 мг ривароксабана, 11 (5,1%) больным на первом визите ривароксабан назначен в дозе 10 мг в сутки, что объяснялось субъективным решением врача. При этом в ходе динамического наблюдения у 195 (91,1%) больных дозировка не менялась, а у 18 (8,4%) повышена с 10 до 15 мг и с 15 до 20 мг. И только у 1 пациента произошло снижение дозы с 20 до 15 мг.

Таблица 2. Основные сопутствующие заболевания или вмешательства у обследованных больных

Заболевание/вмешательство	Число больных (n=214)	
	абс.	%
Артериальная гипертензия	194	90,7
Атеросклероз	172	80,4
Хроническая сердечная недостаточность	131	61,2
Метаболический синдром	51	23,8
Сахарный диабет	36	16,8
Постинфарктный кардиосклероз	26	12,2
Хроническая почечная недостаточность	17	7,9
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	14	6,5
Аортокоронарное шунтирование	3	1,4
Каротидная эндартэктомия	2	0,9
Артериальный стент	1	0,47
Тромбоцитопения	2	0,9
Анемия	2	0,9

Таблица 3. Доза ривароксабана, назначенная на визите включения

Доза ривароксабана, мг	Ишемическое осложнение		
	инсульт (n=179)	ТИА (n=35)	Все (n=214)
10	8 (4,5)	3 (8,6)	11 (5,1)
15	15 (8,4)	1 (2,5)	16 (7,5)
20	156 (87,2)	31 (88,5)	187 (87,5)

В ходе наблюдения за пациентами не выявлено клинически значимых изменений уровней гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и КК. В динамике контролю подвергались уровни АД. У ряда пациентов анализировали результаты повторно выполненных ЭКГ, ЭхоКГ, магнитно-резонансной/компьютерной томографии головы. Клинически значимых изменений результатов электрокардиографии и ЭхоКГ не отмечено, при этом у 3 из 4 пациентов уже на втором визите не визуализированы признаки имевшегося ранее тромбоза полостей сердца.

Постоянство терапии ривароксабаном. Продолжали терапию ривароксабаном через 6 мес 189 (94%) пациентов из 201. Всего в ходе исследования описаны причины отказа от приема ривароксабана у 16 пациентов. Так, замена препарата дабигатраном зарегистрирована у 2 пациентов, при этом у одного пациента «был большой запас дабигатрана», во втором случае причина не указана. В 11 случаях отказ от ривароксабана был мотивирован недоступностью препарата. Еще у 3 больных в основе отмены лежало субъективное решение пациента («не прошло головокружение» и т.д.).

Оценка безопасности. Всего в исследовании было сообщено о 15 (7%) нежелательных явлениях, 4 (26,7%) из которых расценены как тяжелые. Умерли 2 больных по причине повторного ИИ и непроходимости кишечника. В последнем случае смерть наступила от перитонита, осложнившегося полиорганной недостаточностью. В других двух случаях (пароксизм ФП и декомпенсация неврологической симптоматики после ранее перенесенного инсульта) пациенты были госпитализированы. Было зафиксировано два случая кровотечения: из прямой кишки (на фоне одновременного приема ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты 75 мг) и однократная макрогематурия. В обоих случаях тромбопрофилактика была приостановлена и в последующем было возобновлено лечение ривароксабаном. Кровотечения прекращались спонтанно. С использованием ривароксабана были связаны, по мнению исследователей, появление кожного зуда (купированного на фоне применения антигистаминных препаратов) и атопического дерматита (ривароксабан был отменен). Кроме того, у одного из пациентов были зафиксированы повышение уровней аланинаминотрансферазы до 120 ед/л и аспаратаминотрансферазы до 58 ед/л, связанные, по мнению исследователя, с применением ривароксабана.

Обсуждение

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 5 лет вышла на новый качественный уровень. В настоящее время новые прямые пероральные антикоагулянты занимают

ведущие позиции в качестве средств выбора при неклапанной ФП [12]. Фиксированный режим дозирования, прогнозируемая антикоагуляция, отсутствие необходимости регулярного контроля свертываемости крови и перманентного подбора дозы сделали препараты лидерами среди антитромботических средств, используемых для профилактики ИИ [13]. Однако в пожилом возрасте наряду с увеличением частоты развития неклапанной ФП появляются другие хронические заболевания, требующие соответствующей терапии. При этом увеличивается риск полипрагмазии и нежелательных лекарственных взаимодействий. Кроме того, сопутствующая коронарная патология, плановое или экстренное чрескожное вмешательство на артериях, нарушение функции печени или почек может внести свои коррективы в антикоагулянтную терапию. В связи с этим несомненную ценность приобретают данные клинической практики применения НОАК, где могут быть учтены различные ситуации, не предусмотренные в рандомизированных клинических испытаниях.

Основной целью исследования Neuro-Хар были изучение и описание применяемых неврологами схем назначения ривароксабана с целью вторичной профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА. В ходе данной программы наблюдения оценивались конечные точки, характеризующие особенности вторичной профилактики инсульта. В связи с тем что данная программа была наблюдательной и несравнительной, объем выборки был рассчитан исходя из значения допускаемой погрешности окончательных расчетов.

Пациенты, включенные в исследование, были пожилого возраста, перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, что обусловило высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Кроме этого, у большинства больных имелась сочетанная патология, включая АГ, атеросклероз, хроническую сердечную недостаточность, увеличивающую риск мозговых катастроф. Нельзя не учитывать также то, что большинство пациентов принимали одновременно 4 лекарственных препаратов и более, включая тромбоцитарные антиагреганты, что уменьшает приверженность терапии и увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений. Тем не менее результаты исследования Neuro-Хар подтвердили эффективность и безопасность применения ривароксабана в клинической практике для вторичной профилактики инсульта. Из прошедших заключительный визит 94% пациентов продолжили прием ривароксабана, что вселяет надежду на сохранение подобной приверженности. Хорошая переносимость терапии, стабильные лабораторные показатели наряду с низкой частотой кровотечений и побочных явлений свидетельствовали в пользу безопасности терапии. Несмотря на высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, только у 2 (0,9%) больных были зафиксированы ишемические церебральные нарушения, одно из которых закончилось летальным исходом. При этом в данном наблюдении повторный фатальный ИИ, по мнению исследователей, мог быть связан с отказом пациента принимать ривароксабан.

Дозы ривароксабана, используемые в исследовании, в основном соответствовали рекомендациям, где в качестве дозировки выбора выступает 20 мг/сут, тогда как 15 мг/сут

рекомендуется больным с клиренсом креатинина 49–30 мл/мин [4]. Следует отметить, что 11 больным на визите включения без достаточных на то оснований был назначен ривароксабан в дозе 10 мг/сут, что можно объяснить распространенной на практике переоценкой риска развития кровотечений. Тем не менее в последующие визиты у всех из них дозировка была увеличена до 20 мг/сут.

Сведения об авторе:

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва

Фонякин А.В. – д.м.н., проф., вед.н.с., руков. лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения.

Information about the author:

Research Center of Neurology, Moscow

Fonyakin A.V. – MD, professor.

E-mail: fonyakin@mail.ru

Заключение

Таким образом, накапливающийся опыт успешного пост-регистрационного клинического применения ривароксабана подтверждает благоприятное соотношение польза и риска при условии соблюдения всех рекомендаций по показаниям к лечению и режиму дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Go A.S., Hylek E.M., Philips K.A., Chang Y.Ch., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
- Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., Kronmal R., Hart R.G. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–473.
- Trunova E.S., Samokhvalova E.V., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. An Ischemic Stroke: a cardiac state and an early post-stroke clinical course. *Clin pharmacol and therapy* 2007; 5: 55–58. Russia (Трунова Е.С., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода. *Клиническая фармакология и терапия* 2007;5:55–58).
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RKO, VNOA, ASSKH. Moscow 2012. Russia (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва 2012).
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891.
- Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69: 546–54.
- Palareti G., Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268–278.
- European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
- Morocutti C., Amabile G., Fattanpotta F. for the SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atrial) Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015–1021. doi: 10.1161/01.STR.28.5.1015
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. for the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315–322. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X).
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson DeJ., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
- Banerjee A., Lane D.A., Torp-Pedersen Ch., Lip G.Y. H. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584–589. doi: 10.1160/TH11-11-0784.

Поступила 05.01.16 (Received 05.01.16)

Участники исследования:

Фонякин А.В. (Москва), Тихомирова О.В. (Санкт-Петербург), Бирюков А.Е. (Курск), Карпиков А.В. (Рязань), Карпикова А.А. (Рязань), Кисляк А.И. (Тула), Дроздова Е.А. (Нижний Новгород), Асфандиярова Е.В. (Астрахань), Григорян А.К. (Ростов-на-Дону), Туник В.Ф. (Уфа), Кутлубаев М.А. (Уфа), Ижбульдина Г.И. (Уфа), Андрюфагина О.А. (Самара), Попов Д.В. (Челябинск), Гетманов А.П. (Екатеринбург), Иванова О.В. (Екатеринбург), Щербаносова Т.А. (Хабаровск).

Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.54-63>

А.А. БОЩЕНКО, А.В. ВРУБЛЕВСКИЙ, Р.С. КАРПОВ

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Контактная информация: Бощенко А.А. E-mail: allabosh@mail.ru

Цель исследования. Оценить дополнительную диагностическую ценность одновременной оценки коронарного резерва (КР) в передней нисходящей артерии (ПНА) и задней межжелудочковой коронарной артерии при нагрузочной (стресс-) эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с дипиридамолом для выявления стенозов ПНА и правой коронарной артерии (ПКА) > 50%. **Материал и методы.** Стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом до (0,84 мг/кг за 6 мин) с оценкой изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), нарушений локальной сократимости (НАС) и определением КР в дистальных отделах ПНА и ПКА выполнена 108 больным (возраст 50 ± 11 лет) с сердечно-сосудистым синдромом. КР рассчитывали как отношение гиперемической пиковой диастолической скорости коронарного кровотока к базальной. Критерием положительного теста, по данным двухмерной ЭхоКГ, считали появление зоны с нарушенной сократимостью, вовлекающей не менее двух рядом расположенных сегментов левого желудочка. Сниженный уровень КР диагностировали при значении < 2,0. Коронарографию (КГ) проводили в течение 1 нед после стресс-ЭхоКГ. Стеноз, по данным КГ, считали значимым, если он превышал 50%. **Результаты.** Стеноз ПНА > 50%, по данным КГ, выявлен у 34 из 97 больных с оцененным КР в ПНА и локальной сократимостью на территории кровоснабжения ПНА. Стеноз ПКА > 50% диагностирован при КГ у 22 из 90 больных с оцененным КР в ПКА и локальной сократимостью на территории кровоснабжения ПКА. Таким образом, стеноз > 50% суммарно выявлен в 56 из 187 доступных исследованию ПНА и ПКА. Появление зон с НАС и электрокардиографических критериев ишемии обнаружено в 35 случаях, сниженный КР — в 48. Дополнительное определение КР в ПНА и ПКА при стандартной стресс-ЭхоКГ с оценкой НАС и ЭКГ не приводило к повышению диагностической точности теста при выявлении стенозов ПНА и ПКА > 50% (80% для НАС+ЭКГ, 82% для КР и 80% для комбинации методов), однако сопровождалось достоверным повышением чувствительности (63% для НАС+ЭКГ, 86% для КР и 91% для комбинации методов) и прогностической ценности отрицательного результата теста (85% для НАС+ЭКГ, 93% для КР и 95% для комбинации методов). **Выводы.** Дополнение стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом оценкой КР в ПНА и ПКА возможно у большинства больных и позволяет повысить чувствительность и прогностическую ценность отрицательного стандартного теста при диагностике стенозов ПНА и ПКА > 50%. Сниженный (< 2,0) КР позволяет выявлять, а нормальный ($\geq 2,0$) КР предоставляет возможность исключать стенозы ПНА и ПКА > 50% с большей уверенностью, чем оценка только НАС и ЭКГ.

Ключевые слова: коронарный резерв, стресс-эхокардиография, дипиридамолом, коронарный стеноз.

Coronary Flow Reserve in the Left Anterior and Posterior Descending Arteries as an Additional Option to Dipyridamole Stress Echocardiography for Detection of Stenosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.54-63>

А.А. BOSHCHENKO, А.В. VRUBLEVSKY, R.S. KARPOV

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Contact information: Boshchenko A.A. E-mail: allabosh@mail.ru

Aim: to assess additive diagnostic value of simultaneous evaluation of coronary flow reserve (CFR) in the left anterior descending (LAD) artery and posterior descending artery (PDA) during dipyridamole stress echocardiography (stress-Echo) for detection of LAD and PDA stenoses > 50%. **Methods:** 108 in-patients (mean age 50 ± 11 years) with cardiac chest pain underwent dipyridamole stress-Echo with ECG-analysis, wall motion analysis by 2-dimensional imaging (2D) and coronary flow reserve (CFR) evaluation in both LAD and PDA by pulse-wave Doppler. The 2D test was considered positive when ≥ 2 segments demonstrated wall motion abnormalities. CFR was calculated as ratio of hyperemic to basal peak diastolic blood flow velocity. CFR < 2.0 was considered reduced. Coronary angiography was performed within one week after stress-Echo. **Results:** 34 of 97 patients with CFR in the LAD and wall motion in the LAD territory had LAD stenosis > 50%, and 22 of 90 patients with evaluated CFR in the PDA and wall motion in the RCA territory had RCA stenosis > 50%. Thus stenosis > 50% was detected in 56 of 187 evaluated LAD and RCA. The 2D test and ECG results were positive for 35 arterial territories, reduced CFR - for 48 arteries. With combined evaluation of ECG, 2D test and CFR, accuracy was not significantly higher (80% for ECG + 2D test, 82% for CFR and 80% for combined test) but sensitivity and negative predictive value increased (sensitivity: 63% for ECG + 2D test, 86% for CFR and 91% for combined test; negative predictive value: 85% for ECG + 2D test, 93% for CFR and 95% for combined test). **Conclusion.** Assessment of CFR in both LAD and PDA is feasible for majority of patients and can increase sensitivity and negative predictive value of dipyridamole stress-Echo for the detection of LAD and RCA stenosis > 50%. Reduced CFR in LAD and PDA reveals and normal CFR excludes LAD and RCA stenosis with greater assurance than ECG changes and wall motion abnormalities.

Key words: coronary flow reserve; stress echocardiography; dipyridamole; coronary stenosis.

В течение более двух десятилетий нагрузочная (стресс-) эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) широко применяется в кли-

нической практике как один из наиболее точных, доступных, не сопряженных с лучевой нагрузкой и недорогих методов оценки функции магистральных коронарных артерий (МКА) у пациентов с неясной природой боли в грудной клетке [1–3]. Диагностика ишемии при стресс-ЭхоКГ базируется на выявлении типичных электрокардиографических признаков

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 54–63

и нарушений локальной сократимости (НЛС) в бассейне кровоснабжения стенозированной артерии [1]. Суммарная чувствительность стресс-ЭхоКГ при выявлении гемодинамически значимых стенозов МКА, по данным Американской (АСЕ) и Европейской (ЕАЕ) ассоциаций по эхокардиографии, достигает 77—88%, специфичность — 83—85% [4, 5]. При этом физическая нагрузка, высокие дозы добутина и дипиридамола являются эквивалентными нагрузочными («стрессорными») агентами для индукции НЛС и выявления стенозирующего поражения МКА, демонстрируя не только близкую диагностическую точность, но и сопоставимую чувствительность [3, 6, 7].

Вместе с тем метод стресс-ЭхоКГ не лишен ряда ограничений, основными из которых являются полуколичественный характер оценки НЛС, базирующейся на визуальном определении движения стенок и существенно зависящей от опыта исследователя [1], а также невысокая чувствительность при небольшой распространенности и глубине ишемии миокарда [8], особенно в бассейнах огибающей артерии (ОА) и правой коронарной (ПКА) артерии. Последняя ситуация более характерна для лиц с односторонним поражением [9], умеренными (50—70%) стенозами МКА и длительно принимающих кардиоактивные препараты [8, 10, 11].

В связи с этим в последние годы было предпринято немало усилий, направленных на повышение диагностических возможностей метода за счет улучшения визуализации эндокарда и введения количественных критериев, маркирующих нарушения региональной сократимости. В частности, в связи с усовершенствованием ультразвуковых приборов, датчиков, внедрением технологии тканевых гармоник существенно повысилось качество серошкального изображения левого желудочка (ЛЖ) и определения контура эндокарда [1]. Во многих странах были зарегистрированы эхоконтрастные препараты, дополнительно улучшающие визуализацию границы эндокард—кровь [12]. Появились блоки для стресс-ЭхоКГ, интегрированные в ультразвуковые системы и позволяющие сравнивать получаемые изображения на всех этапах теста. Были определены требования к подготовке врачей, выполняющих стресс-ЭхоКГ, и уделено особое внимание на повышение их тренированности в выполнении теста. Эти меры позволили частично преодолеть ограничения, связанные с визуальной оценкой кинеза, но не повлияли на чувствительность теста при диагностике субэндокардиальной ишемии [3, 7, 12].

В последние годы при трансторакальной ЭхоКГ стала возможной визуализация дистальных отделов передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), что позволило использовать ультразвуковой метод для оценки функционального состояния сосуда и выявления стеноза на основании определения коронарного резерва (КР) [4, 13—17]. Его рассчитывают как отношение скорости кровотока на пике нагрузки к скорости кровотока в состоянии покоя. Первоначально определение КР в ПНА использовали в качестве самостоятельного диагностического нагрузочного теста, который, количественно отражая динамику потоковых характеристик в эпикардиальном сегменте артерии, оказался близок по представляемой информации к перфузионным методикам [18—21]. Позже были высказаны предположения, что оценку КР следует рассматривать не как альтернативу стресс-ЭхоКГ, а как дополняющий нагрузочный тест, поскольку динамика скорости кровотока в конкретной коронарной артерии может оказаться полезной для объективизации и расширения диагностичес-

кой информации, получаемой при анализе движения стенок, тем более что в качестве нагрузочных агентов в обоих случаях могут быть использованы одни и те же препараты (дипиридамола, аденозин или добутамин) [14, 15]. В нескольких исследованиях, выполненных у диагностических больных и касающихся ПНА, комбинированный подход с анализом КР в ПНА и НЛС в бассейне кровоснабжения артерии показал более высокую чувствительность при выявлении ишемии, чем изолированная оценка НЛС [22—24]. Целесообразность дополнения фармакологической стресс-ЭхоКГ оценкой КР в ПНА была закреплена в качестве рекомендации Европейского консенсуса по стресс-ЭхоКГ [4]. В России официальные нормативные документы по этим вопросам отсутствуют, и научные исследования в данном направлении ранее не проводились. Более того, в последние годы определение КР у большинства больных стало возможным и в задней межжелудочковой артерии (ЗМЖА) [25—27], являющейся в большинстве случаев дистальным отделом ПКА. В связи с этим встает вопрос о возможности дальнейшего расширения протокола фармакологической стресс-ЭхоКГ в виде комбинированной оценки изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), НЛС и КР сразу в двух артериях — ПНА и ЗМЖА. Однако целесообразность такого подхода не изучена. Неясно, позволит ли это улучшить диагностические возможности метода при стенозах различной выраженности и разном количестве пораженных коронарных артерий, прежде всего, для ПКА. Соответственно, не разработан протокол стресс-ЭхоКГ, дополненный оценкой КР в двух МКА (ПНА и ЗМЖА), что и послужило поводом для выполнения данного исследования.

Цель исследования: оценить дополнительную диагностическую ценность одновременной оценки КР в ПНА и ЗМЖА при стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом для выявления стенозов ПНА и ПКА >50%.

Материал и методы

У 108 больных (средний возраст 50 ± 11 лет, 87 мужчин, 21 женщина) с сердечно-болевым синдромом по типу стенокардии напряжения I—III функционального класса, вероятной стенокардии или с безболевого ишемией миокарда, направленных для проведения коронарографии (КГ), выполнена стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом с оценкой изменений на ЭКГ, нарушений локальной сократимости и КР в дистальных отделах ПНА ЗМЖА. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты дали информированное согласие на проведение нагрузочных и инвазивных тестов.

Основными критериями включения были возраст от 18 до 60 лет; синусовый ритм; нормальные размеры камер сердца и фракция выброса ЛЖ >50%; отсутствие нарушений локальной сократимости ЛЖ в состоянии покоя, по данным трансторакальной ЭхоКГ.

Критериями исключения служили: нарушения ритма и проводимости высоких градаций; клинические и инструментальные признаки недостаточности кровообращения >I функционального класса по классификации NYHA; клапанные поражения сердца >I степени; любые кардиохирургические и аритмологические открытые и транскатетерные вмешательства на сердце и сосудах в анамнезе, включая стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов или аорты, имплантацию кардиовертера-

дефибриллятора и др.; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака давностью менее 1 мес; стеноз сонной артерии >70%; хроническая обструктивная болезнь легких в фазе обострения или дыхательная недостаточность >I степени; нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом.

Основные антропометрические данные и результаты трансторакальной ЭхоКГ представлены в табл. 1. Среди включенных в исследование больных у 73% имелась дислипидемия, у 57% — артериальная гипертензия I—II степени, 36% курили, у 50% диагностировали атеросклеротические бляшки в бассейне сонных артерий, у 36% — в бассейне бедренных артерий (см. табл. 1).

Таблица 1. Характеристика лиц, включенных в исследование

Показатель	Значение
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9±3,5
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	125,1±17,7
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	74,8±13,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	62,1±9,8
ИБС, атеросклероз и факторы риска ИБС в анамнезе:	
инфаркт без зубца Q в анамнезе	36 (33)
ожирение	18 (17)
дислипидемия	79 (73)
артериальная гипертензия I стадии	61 (57)
курение	39 (36)
повышенный уровень глюкозы натощак	7 (7)
стеноз сонных артерий >50%	4 (4)
стеноз артерий нижних конечностей >50%	1 (1)
Параметры трансторакальной ЭхоКГ:	
масса миокарда ЛЖ, г	205,1±54,2
индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	111,2±26,0
конечный диастолический объем ЛЖ, мл	111,8±22,3
конечный систолический объем ЛЖ, мл	39,7±10,4
фракция выброса ЛЖ, %	64,7±4,5
ударный объем, мл	72,8±13,9
сердечный выброс, л/мин	4,49±1,14
сердечный индекс, л/мин/м ²	2,39±0,58
Е/А	1,11±0,37
время изоволюмического расслабления, мс	105,2±19,6

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm d$. Здесь и в табл. 3: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЭхоКГ — эхокардиография; ЛЖ — левый желудочек.

Стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом. Исследование выполняли в течение 1 нед до КГ. Все продукты и напитки, содержащие ксантины и алкоголь, были исключены из рациона не позднее чем за 24 ч до теста, курение — за 12 ч, все кардиоактивные препараты короткого действия, кроме сублингвального нитроглицерина — за 24 ч до исследования, длительного действия — за 48 ч. Непосредственно перед тестом больному устанавливали периферический катетер для инфузии лекарственных препаратов.

Стресс-ЭхоКГ проводили в положении больного лежа на левом боку, натощак. Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали с помощью полуавтоматической системы «Vosotop», ЭКГ регистрировали с помо-

щью 6/12 канального электрокардиографа BIOSET 8000, оснащенного компьютерной обработкой данных. Одновременно мониторировали ЭКГ в одном модифицированном отделении на экране ультразвукового прибора. Исследование НЛС и КР проводили на ультразвуковых диагностических системах Vivid 7 и Vivid 7 Dimension с помощью широкополосных секторных матричных датчиков М3S (1,7—3,4 МГц) и М4S (1,5—4,3 МГц), используя режим второй тканевой гармоник.

В исходном состоянии оценивали АД, ЧСС, регистрировали ЭКГ, НЛС и коронарный кровоток в ПНА и ЗМЖА, после чего вводили дипиридамолом как стресс-агент методом внутривенной инфузии в дозе 0,56 мг/кг за 4 мин. После этого следовала двухминутная пауза, в течение которой определяли клиническое состояние больного, по монитору приборов отслеживали ЭКГ и НЛС, анализировали прирост ЧСС и принимали решение о возможности продолжения теста. Затем дополнительно вводили 0,28 мг/кг дипиридамола за 2 мин до общей дозы 0,84 мг/кг. Если после введения максимальной дозы препарата ЧСС возросла менее чем на 10% от исходной, а тест был отрицательным, при отсутствии противопоказаний (глаукома, задержка мочи и др.) дополнительно вводили атропин в дозе 1 мг (0,1% раствора 1 мл внутривенно струйно) [2, 4]. На пике гиперемии, спустя 2 мин после окончания введения дипиридамола, повторно регистрировали ЭКГ в 12 отведениях, НЛС, спектры коронарного кровотока в ПНА, ЗМЖА, определяли АД и ЧСС. Третьей контрольной точкой исследования была 10-я минута восстановительного периода, в которой выполняли регистрацию АД, ЭКГ и НЛС. Дополнительное визуальное мониторирование НЛС и ЭКГ, контроль АД и ЧСС без протоколирования результатов проводили на протяжении всего периода введения препарата и 10 мин восстановительного периода.

Стресс-тест считали положительным по клиническим критериям при возникновении типичной ангинозной боли умеренной или высокой интенсивности. Пробу расценивали как положительную по электрокардиографическим критериям, если на пике теста развивалась стойкая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 1 мм через 0,08 с от точки J [1, 2]. Стресс-тест считали положительным по критериям НЛС, если 2 сегмента ЛЖ и более демонстрировали ухудшение собственного индекса на 1 градацию и более. Снижение уровня КР диагностировали при <2,0 [4, 21—23, 28, 29].

Оценка нарушений локальной сократимости. Для оценки НЛС использовали 4 стандартные эхокардиографические позиции: левую парастернальную по длинной оси ЛЖ, левую парастернальную по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц, апикальную двух- и четырехкамерную позицию. В спорных ситуациях дополнительно использовали апикальную пятикамерную позицию. ЛЖ был условно поделен на 16 сегментов (6 базальных, 6 средних и 4 апикальных). Анализ НЛС по сегментам был проведен полуквантитативно: 1 — нормально сокращающийся сегмент, 2 — гипокинез, 3 — акинезия, 4 — дискинезия. Индекс НЛС был получен путем суммирования индивидуальных значений всех сегментов и его деления на число оцененных сегментов. Девять сегментов ЛЖ (апикальные, перегородочные и передние сегменты) считали территорией кровоснабжения ПНА, 4 сегмента (задние и заднебоковые) — территорией кровоснабжения ПКА.

Оценка КР. Исследование КР проводили в дистальной трети ПНА и ПКА с помощью трансторакальной доплерографии

из апикального доступа в режиме цветового доплеровского картирования, предел Найквиста составлял 18–20 см/с. Дистальную треть ПНА визуализировали в модифицированной двух- или пятикамерной позиции в передней межжелудочковой борозде дистальнее передней латеральной папиллярной мышцы (рис. 1, см. цв. вклейку). Дистальной третью ПКА у всех пациентов условно считали ЗМЖА, которую визуализировали из того же доступа в двух- или трехкамерной позиции ЛЖ в задней межжелудочковой борозде (см. рис. 1). После получения устойчивого изображения фрагмента сосудов длиной на менее 1 см на протяжении всего кардиоцикла регистрировали спектр коронарного кровотока в ПНА и ЗМЖА в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования (см. рис. 1). Для корректной регистрации спектра оптимизировали угол между направлением ультразвукового луча и длинной осью артерии таким образом, чтобы он не превышал 30°. Ширина контрольного объема составляла 1,5–2 мм. Определяли пиковую диастолическую скорость коронарного кровотока (V_{p_d}). Повторную регистрацию доплеровского спектра коронарного кровотока в сосудах выполняли на пике гиперемии, через 2 мин после введения полной дозы дипиридамола непосредственно перед оценкой НЛС. Коронарный резерв рассчитывали отдельно для ПНА и ЗМЖА как отношение гиперемической V_{p_d} к базальной (см. рис. 1).

Рентгеноконтрастная селективная КГ. Исследование было выполнено всем больным в течение 1 нед после стресс-ЭхоКГ. Многопроекционную правую, затем левую КГ проводили из феморального или радиального доступов с помощью ангиографических комплексов Coroskop Plus («Siemens», Германия) и Cardoskop U («Siemens», Германия). Оценивали локализацию стенозов в ПНА и ПКА, максимальный процент стеноза сосудов по диаметру, число пораженных коронарных артерий. Стеноз считали значимым, если он превышал 50%. Стенозы от 51 до 70% расценивали как умеренные, 71–90% — значительные, >90% — выраженные.

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica for Windows 10,0 (StatSoft, США). Результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде абсолютного числа (n) и процента от общего. Для оценки динамики показателей использовали парный t -критерий Стьюдента. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью χ^2 -критерия согласия с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью линейного регрессионного анализа, значение выражали в виде коэффициента корреляции r . Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$. Расчет чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного или отрицательного результата теста и диагностической точности показателя изменений ЭКГ, НЛС, КР и комбинации методов

для диагностики стенозов ПНА и ПКА >50% в сравнении с КАГ проводили с использованием стандартных формул [30].

Результаты

Выполнимость стресс-теста с дипиридамолом с одновременной оценкой НЛС и КР в ПНА и ПКА. Адекватная оценка ЭКГ, НЛС в бассейне кровоснабжения ПНА и оценка КР в ПНА была возможна у 97 (90%) из 108 больных. У 5 больных не удалось оценить движение сегментов в области верхушки ЛЖ на пике стресс-теста, у 6 зарегистрировать КР в ПНА. Оценка ЭКГ, НЛС в бассейне кровоснабжения ПКА и КР в ЗМЖА была успешно выполнена у 90 (83%) из 108 больных: в 5 случаях некачественно визуализирована задняя стенка ЛЖ, в 13 не удалось оценить КР в ЗМЖА.

Данные КГ. По данным КГ, стеноз >50% выявлен в 38 сегментах ПНА. Поскольку у 4 больных стенозы локализовались в двух сегментах (проксимальном и среднем) ПНА одновременно, суммарно из 97 больных с оцененным КР в ПНА и НЛС сосуд был стенозирован у 34 (табл. 2). При этом ПНА был единственным пораженным сосудом у 16 (47%) больных. Стеноз >50% выявлен в 25 сегментах ПКА. Так как у 3 больных стенозы локализовались в двух сегментах ПКА одновременно, то суммарно из 90 больных с оцененными КР в ЗМЖА и НЛС сосуд был стенозирован у 22 (см. табл. 2). Изолированное поражение ПКА диагностировано у 6 (27%) больных.

Таким образом, из 187 доступных исследованию ПНА и ЗМЖА стенозирование >50% было суммарно обнаружено в 56, при этом однососудистое поражение диагностировано в 39% случаев (см. табл. 2). Стеноз 50–70% зафиксирован в 19 (34%) из 56 пораженных артерий, стеноз 71–90% — в 17 (30%) и >90% — в 20 (36%) артериях.

Гемодинамические изменения во время стресс-теста с дипиридамолом. Дипиридамолом на пике действия приводил к статистически значимому приросту ЧСС (с 61 ± 9 до 87 ± 16 уд/мин; $p < 0,001$) на фоне небольшого снижения ДАД (с 74 ± 14 до 70 ± 13 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и неизменного САД (125 ± 18 и 124 ± 20 мм рт.ст.; $p = NS$).

Анализ НЛС. Нарушений локальной сократимости ЛЖ в исходном состоянии в бассейне ПНА и ПКА не было. На пике теста индекс НЛС составил $1,12 \pm 0,16$ ($p < 0,001$ при сравнении с исходным). Нарушения локальной сократимости показали весьма умеренную чувствительность и высокую специфичность при диагностике стенозов ПНА и ПКА >50% (табл. 3). Чувствительность теста незначительно повышалась при сочетании анализа НЛС и ишемических изменений на ЭКГ, составив для бассейна ПНА 62%, ПКА — 64%, для бассейна обеих артерий — 63% при специфичности 84, 91 и 88% соответственно.

КР при диагностике стенозов >50%. Уровень КР в ПНА у лиц со стенозами ПНА >50% был статистически значимо

Таблица 2. Распределение коронарных стенозов в ПНА и ПКА в зависимости от локализации: результаты коронарной ангиографии

Артерия	Градация стенозов			
	50–70%	71–90%	91–99%	все
ПНА (из них в рамках 1-/2-/3-сосудистого поражения)	15 (7/4/4)	11 (4/5/2)	8 (5/1/2)	34 (16/10/8)
ПКА (из них в рамках 1-/2-/3-сосудистого поражения)	4 (0/2/2)	6 (2/2/2)	12 (4/3/5)	22 (6/7/9)
ПНА+ПКА суммарно (из них в рамках 1-/2-/3-сосудистого поражения)	19 (7/6/6)	17 (6/7/4)	20 (9/4/7)	56 (22/17/17)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПНА — передняя нисходящая артерия; ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 3. Диагностическая роль изменений на ЭКГ, нарушений локальной сократимости и КР в ПНА и ЗМЖА при стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом для выявления стенозов ПНА и ПКА >50%: сравнение с КГ

Критерий	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Ч	СП	ПЦПТ	ПЦОТ	ДТ
ПНА (n=97)									
ЭКГ	6	59	4	28	18	94	60	68	67
НЛС в бассейне ПНА	18	57	6	16	53	91	75	76	77
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА	21	53	10	13	62	84	68	80	76
КР в ПНА	27	54	9	7	79*	86	75	89*	84
НЛС в бассейне ПНА+КР в ПНА	29	52	11	5	85**Δ	83	73	91*	84
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА+КР в ПНА	30	49	14	4	88**Δ	78	68	93**	81
ПКА (n=90)									
НЛС в бассейне ПКА	12	64	4	10	55	94	75	87	84
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА	14	62	6	8	64	91	70	88	84
КР в ЗМЖА	21	51	17	1	96**ΔΔ	75**Δ	55	98	80
НЛС в бассейне ПКА+КР в ЗМЖА	21	50	18	1	96**ΔΔ	74**Δ	54	98*	79
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА+КР в ЗМЖА	21	50	18	1	96**ΔΔ	74**Δ	54	98*	79
ПНА+ПКА (n=187)									
НЛС в бассейнах ПНА и ПКА	30	121	10	26	54	92	75	82	81
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА	35	115	16	21	63	88	69	85	80
НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА	41	116	15	15	73*	89	73	89	84
КР в ПНА и ЗМЖА	48	105	26	8	86***ΔΔ	80	65	93*Δ	82
НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА и ЗМЖА	50	102	29	6	89***ΔΔΔ#	78**Δ#	63	94**Δ	81
ЭКГ+ЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА и ЗМЖА	51	99	32	5	91***ΔΔΔ#	76***Δ#	61	95**ΔΔ	80

Примечание. Различия по сравнению с показателем для НЛС в соответствующем бассейне статистически значимы (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$). Здесь и в табл. 5 различия по сравнению с показателем для ЭКГ+НЛС в соответствующем бассейне статистически значимы (Δ — $p < 0,05$; ΔΔ — $p < 0,01$). Различия по сравнению с показателем для НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА статистически значимы (# — $p < 0,05$). Здесь и в табл. 4, 5: НЛС — нарушения локальной сократимости; ЭКГ — электрокардиограмма; ЗМЖА — задняя межжелудочковая артерия; КГ — коронарография; КР — коронарный резерв <2,0; ИП — истинноположительный результат; ЛП — ложноположительный результат; ИО — истинноотрицательный результат; Ч — чувствительность; СП — специфичность; ПЦПТ — прогностическая ценность положительного теста; ПЦОТ — прогностическая ценность отрицательного теста; ДТ — диагностическая точность.

ниже, чем у лиц со стенозами $\leq 50\%$, составив $1,51 \pm 0,64$ и $2,69 \pm 0,87$ соответственно ($p < 0,001$). КР в ЗМЖА у лиц со стенозами ПКА >50% составил $1,35 \pm 0,57$, у лиц без стенозов — $2,52 \pm 0,81$ ($p < 0,001$). КР <2,0 показал высокую чувствительность и хорошую специфичность при диагностике стенозов ПНА и ПКА >50% (см. табл. 3).

Сочетанная оценка КР, НЛС и ЭКГ. Появление зон с НЛС в бассейнах кровоснабжения ПНА и ПКА обнаружено в 30 случаях, сниженный КР — в 48. Конкордантные результаты двух тестов получены в 74% случаев для бассейна ПНА и 68% случаев для бассейна ПКА. Кроме того, выявлена тесная обратная связь между индексом НЛС в бассейне ПНА и КР в ПНА ($r = -0,43$; $p < 0,001$), а также индексом НЛС в бассейне ПКА и КР в ЗМЖА ($r = -0,52$; $p < 0,001$). Дополнительное определение КР в ПНА и ЗМЖА при стандартной стресс-ЭхоКГ не приводило к повышению диагностической точности теста при выявлении стенозов ПНА и ПКА >50% (80% для НЛС+ЭКГ, 82% для КР в ПНА и ЗМЖА и 80% для комбинации методов) (см. табл. 3). Однако оно сопровождалось достоверным повышением чувствительности (54% для НЛС, 63% для ЭКГ+НЛС, 86% для КР в ПНА и ЗМЖА и 91% для комбинации методов) и прогностической ценности отрицательного теста (82% для НЛС, 85% для ЭКГ+НЛС, 93% для КР и 95% для комбинации методов) при небольшой утрате специфичности. Комбинированный тест с анализом ЭКГ, НЛС и КР в обеих артериях имел преимущества не только перед стандартной стресс-ЭхоКГ с оценкой ЭКГ и НЛС, но и перед стресс-ЭхоКГ с дополнительной оценкой КР только в ПНА в виде дополнительного повышения чувствительности (см. табл. 3). Это обусловлено в первую очередь улучшением диагностики однососудистого стенози-

рования ПКА, при котором стандартная стресс-ЭхоКГ выявляла только 50% всех случаев поражения (50% для НЛС+ЭКГ и 83% при добавлении оценки КР) (табл. 4).

Таблица 4. Чувствительность изменений на ЭКГ, нарушений локальной сократимости и КР в ПНА и ЗМЖА при выявлении однососудистого поражения ПНА и ПКА: сравнение с КГ

Критерий	ИП	ЛО	Ч
ПНА (n=16)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА	11	5	67
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА+КР в ПНА	13	3	81
ПКА (n=6)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА	3	3	50 (69)
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА+КР в ЗМЖА	5	1	83 (100)
ПНА+ПКА (n=22)			
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА	14	8	64
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА и ЗМЖА	18	4	82

Примечание. В столбце «чувствительность» в скобках для сравнения приведено значение показателя суммарно для двух- и трехсосудистого поражения с вовлечением ПКА. Здесь и в табл. 5: НЛС — критерии диагностики ишемии, основанные на появлении нарушений локальной сократимости.

Кроме того, одновременная оценка изменений ЭКГ, НЛС и КР в ПНА и ЗМЖА по сравнению со стандартной стресс-ЭхоКГ улучшала диагностику умеренного стеноза артерий (чувствительность 47% для НЛС+ЭКГ и 79% НЛС+ЭКГ+КР), особенно ПКА (табл. 5).

Таблица 5. Чувствительность изменений на ЭКГ, нарушений локальной сократимости и КР в ПНА и ЗМЖА для выявления умеренных (50–70%) стенозов ПНА и ПКА: сравнение с КГ

Критерий	ИП	ЛО	Ч
ПНА (n=15)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА	8	7	53
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА+КР в ПНА	11	4	73
ПКА (n=4)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА	1	3	25 (72)
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА+КР в ЗМЖА	4	0	100Δ (94)
ПНА+ПКА (n=19)			
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА	9	10	47 (70)
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА и ЗМЖА	15	4	79Δ (97)

Обсуждение

Согласно современной концепции ишемического каскада, нарушения локальной сократимости миокарда являются достаточно ранним маркером ишемии и существенно превосходят по чувствительности изменения ЭКГ и клинические симптомы, уступая только нарушениям перфузии [1, 2]. В связи с этим метод стресс-ЭхоКГ продолжает занимать одну из ведущих позиций при выявлении гемодинамически значимых стенозов. Одновременно активно ведется поиск инструментов, позволяющих повысить диагностические возможности метода. Попытки количественно обозначить НЛС, предпринятые с помощью технологий цветового кинеза (Color Kinesis), доплеровской и недоплеровской оценок скоростей движения и деформации миокарда существенно не повлияли на точность метода при выявлении стенозов МКА [4, 31]. Более обнадеживающие результаты были получены при контрастной стресс-ЭхоКГ, позволяющей сопоставлять информацию, полученную на основании изменений движения стенки ЛЖ в зоне кровоснабжения суженной артерии с дефектами контрастирования миокарда, обусловленными нарушением микроциркуляции этой же зоны [12]. Однако использование данного подхода в России до недавнего времени было невозможно, поскольку эхоконтрастные препараты, проходящие через легочный барьер, до 2014 г. не имели официальной регистрации. В последние годы в качестве альтернативного способа, комбинирующего исследование движения стенок ЛЖ и потоковых характеристик в коронарных артериях, была предложена стандартная фармакологическая стресс-ЭхоКГ, дополненная оценкой КР в ПНА как наиболее хорошо визуализируемом из трансторакального доступа сосуде [22–24].

Ранее на примере ПНА было показано, что при отдельной оценке НЛС и КР демонстрируют различный профиль получения, анализа изображения и спектра представляемой диагностической информации [24]. Так, при фармакологической стресс-ЭхоКГ оказалось достаточно легко получать основные проекции сердца, однако из-за визуальной, а следовательно, субъективной и полуколичественной оценки 16 сегментов ЛЖ трудно интерпретировать характер движения стенки. В связи с этим выполнимость теста, по данным разных авторов, составила 90–95%, но внутри- и межисследовательская вариабельность индекса НЛС была высокой, достигая 20% и более, особенно при измененных движениях стенки в состоянии покоя (нарушениях внут-

рижелудочковой проводимости, исходных НЛС и др.) [1]. Регистрация спектра кровотока в ПНА в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования оказалась более сложной, особенно на пике стресс-теста при повышенной экскурсии стенок ЛЖ, но после успешной регистрации спектра расчет и оценка значения КР в ПНА не представляла трудностей. Вариабельность расчета КР, по данным разных исследователей, составила 3–4,5%, не превышая 7,5% даже в сложных случаях [5, 32].

Малые различия по возможности получения информации о НЛС и КР во время стресс-теста, простоте анализа и интерпретации были получены и в нашем исследовании не только для ПНА, но и впервые для ПКА. Так, регистрация изображений, достаточных для корректной оценки НЛС, была возможна в 95% случаев при исследовании бассейнов кровоснабжения ПНА и ПКА, тогда как расчет КР в ПНА был успешно выполнен в 90%, КР в ЗМЖА — только в 83% случаев. Вместе с тем внутриисследовательская вариабельность индекса НЛС в бассейне ПНА в нашей работе составила 8,8%, в бассейне ПКА — 10,4%, а для показателя КР в ПНА — только 3,5%, КР в ЗМЖА — 4,2%, т.е. НЛС было просто фиксировать, но трудно интерпретировать, тогда как КР оказалось сложнее зарегистрировать, но проще и быстрее интерпретировать.

Кроме того, ранее КР в ПНА со значением <2,0 и НЛС показали различный диагностический профиль при выявлении стенозов ПНА: КР имел высокую чувствительность (81–94%) и умеренную специфичность (65–84%), в отличие от НЛС, которые демонстрировали весьма умеренную чувствительность (69–74%), но высокую специфичность (82–95% соответственно) [22, 23, 33–36]. Мы выявили подобные закономерности диагностики не только для ПНА, но и для ПКА. Так, стандартная стресс-ЭхоКГ с оценкой НЛС позволяла нам выявлять стенозы ПКА >50% с чувствительностью 64% и специфичностью 91%, а КР в ЗМЖА <2,0 — с чувствительностью 96% и специфичностью 75%. Чувствительность и специфичность критерия, основанного на оценке НЛС, суммарно для бассейнов ПНА и ПКА составила 63 и 88% соответственно, а критерия, основанного на определении КР — 86 и 80% соответственно. Таким образом, оценка КР, обладая высокой чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата, при нормальных значениях ($\geq 2,0$) позволяет более уверенно исключать стенозы ПНА и ПКА, а обнаружение НЛС, имеющих высокую специфичность, — с большей уверенностью выявлять стенозы ПНА и ПКА >50%.

К 2009 г. было выработано единое мнение о том, что оценка потоковых характеристик в виде КР и локальной функции ЛЖ в виде НЛС должны быть не альтернативными, а дополняющими методами, которые следует оценивать и анализировать в рамках единого стресс-теста [4]. Дополнение стандартной стресс-ЭхоКГ оценкой КР в ПНА привело к повышению чувствительности комбинированного теста при диагностике стенозов ПНА на 18–20% за счет демаскирования поражения у лиц с отрицательными результатами исследования по критериям НЛС [15, 22, 24]. Так, в работе J. Lowenstein и соавт. [22] чувствительность метода составила 68,8% при оценке только изменений ЭКГ и НЛС и возросла до 86,8% при дополнительном определении КР в ПНА. Вместе с тем целесообразность комбинированной

оценки НЛС и КР при диагностике стенозов ранее была доказана только для ПНА. Дополнение стандартной стресс-ЭхоКГ оценкой КР в ПНА в нашем исследовании привело к значительному повышению чувствительности (с 62 до 85%) и прогностической ценности отрицательного результата теста (с 80 до 93%) для бассейна ПНА, но не очень существенно повысило чувствительность метода стресс-ЭхоКГ в целом (с 63 до 73%; $p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что КР отражает изменение скоростных характеристик только в исследуемой артерии, поэтому оценка резерва в ПНА не способна повлиять на качество диагностики стенозов в бассейнах ПКА и ОА.

Мы показали возможность успешного одновременного определения в рамках одного стресс-теста с дипиридамолом не только КР в ПНА, но и КР в ЗМЖА. Это позволило нам интегрировать в стандартную оценку стресс-ЭхоКГ КР в двух МКА и проанализировать значение такого подхода для диагностики стенозов ПНА и ПКА > 50%. Выполнимость стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, интегрированной с оценкой КР в ПНА и ЗМЖА, оказалась несколько ниже, чем стандартного теста, оценивающего только НЛС (87 и 95% соответственно; $p = 0,062$), но превышала показатели, ранее сообщенные для стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (выполнимость 81%) [5].

Подобно результатам, полученным для ПНА, в нашем исследовании совместная оценка НЛС, изменений ЭКГ и КР в ПНА и ЗМЖА была более чувствительным методом диагностики стеноза ПНА и ПКА, чем НЛС+ЭКГ, за счет выявления 16 стенозов, не приводящих к НЛС. Поскольку 7 из 16 стенозов, обнаруженных только с помощью оценки КР, оказались расположенными в ПКА, дополнительное определение КР в ПНА и ЗМЖА существенно повышало (до 91%) чувствительность комбинированного теста не только по отношению к стандартному (чувствительность 63%), но и по отношению к стандартному, дополненному оценкой КР изолированно в ПНА (73%).

В нашем исследовании чувствительность стандартного теста с оценкой НЛС при диагностике стенозов ПНА и ПКА оказалась невысокой — 63%. Это можно объяснить большой долей больных, длительно получающих антиангинальную терапию. У данной группы отмены препаратов даже на 48 ч часто бывает недостаточно для восстановления исходного функционального состояния. Кроме того, в нашем исследовании оказалась высокой доля больных с однососудистым поражением (39%). Ранее было показано, что диагностические возможности стресс-ЭхоКГ зависят от числа стенозированных коронарных артерий, и метод не всегда хорошо выявляет поражения, приводящие к ишемии небольшой территории ЛЖ [8, 10, 11]. Так, сообщалось о чувствительности метода при однососудистом поражении для дипиридамола 61—71%, добутамина — 69—74%, физической нагрузки — 67% и аденозина — только 52% [10], с возрастанием до 90—92% при трехсосудистом поражении [11]. Кроме того, при однососудистом поражении установлена дополнительная зависимость чувствительности метода от бассейна пораженной артерии, которая оказалась наиболее высокой (в среднем 69%) для ПНА и наименьшей — для ОА [8]. Мы включали в диагностический ряд не только значительные и выраженные (>70%), но и умеренные (50—70%) коронарные стенозы, требующие решения вопросов по тактике ведения, а хорошо известно, что диагностические возможности стандартного теста зависят также от выраженности коронарных стенозов [4]. Поэтому, добавив к стандартной стресс-ЭхоКГ оценку КР в ПНА и ЗМЖА, мы получили повышение чувствительности комби-

нированного теста именно за счет более успешного выявления однососудистого поражения коронарного русла, особенно ПКА (прирост чувствительности с 50 до 83%), а также умеренных стенозов в бассейнах обеих артерий (прирост чувствительности с 47 до 79%). Причиной улучшения диагностики однососудистого поражения при комбинированном тесте послужила возможность отдельной оценки функции каждой из двух артерий — ПНА и ЗМЖА, а повышение качества выявления умеренного стеноза произошло благодаря более чувствительному реагированию скоростных характеристик кровотока на раннюю субэндокардиальную ишемию, когда еще отсутствует глубокий перфузионный дефицит стенки, приводящий к НЛС.

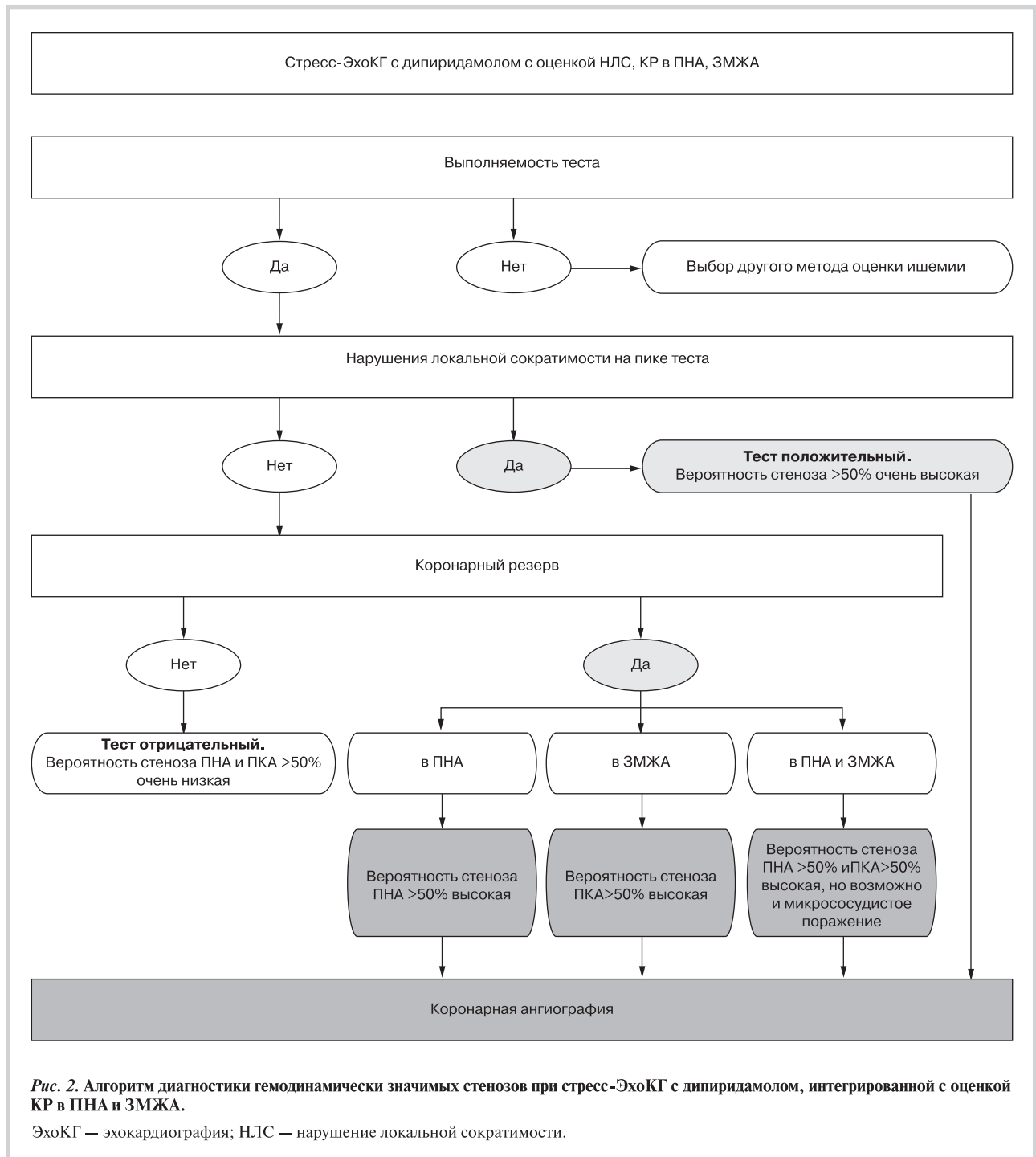
Ограничением исследования следует признать невозможность оценки КР в огибающей артерии в связи с низкой частотой визуализации этой артерии даже в состоянии покоя. Недостатком сочетанной оценки НЛС и КР в ПНА и ЗМЖА следует признать также некоторое снижение специфичности комбинированного теста по сравнению со стандартной стресс-ЭхоКГ. Поэтому в случаях, когда КР составляет < 2,0, чувствительно маркируя дефицит кровотока, а НЛС не обнаруживается, не всегда можно ответить на вопрос, вызвано снижение КР макро- или микрососудистым поражением. Однако при диссоциации данных в виде отсутствия НЛС и нарушенного КР в бассейнах обеих артерий (ПНА и ПКА) дальнейшим диагностическим шагом, по-видимому, следует признать КГ, поскольку вероятность обнаружения гемодинамически значимого стеноза ПНА и ПКА достаточно велика (80%).

Мы предлагаем суммированный алгоритм последовательности интерпретации результатов стресс-ЭхоКГ, интегрированной с оценкой КР в ПНА и ЗМЖА, который на первом этапе предполагает оценку изменений ЭКГ и НЛС и учет уровня КР только при отрицательных результатах стандартного теста (рис. 2).

Протокол стресс-ЭхоКГ, интегрированной с одновременной оценкой КР в ПНА и ЗМЖА. Ранее был предложен протокол стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом [14], комбинирующий оценку НЛС и КР изолированно в ПНА, который закреплен в официальных Европейских рекомендациях [4]. Протокол включает одноэтапный тест с дипиридамолом (0,84 мг/кг за 6 мин) с регистрацией НЛС, затем КР в ПНА в исходном состоянии и через 2 мин после окончания введения препарата. При этом предполагается, что сбор информации должен быть интермиттирующим, т.е. для оценки НЛС и КР используются разные настройки ультразвукового прибора и датчики разной частоты — стандартный низкочастотный для визуализации сердца и высокочастотный для обнаружения дистальной трети ПНА. При недостаточном качестве спектра коронарного кровотока в ПНА рекомендуется дополнительное введение эхоконтрастного агента.

Опираясь на результаты данного исследования, мы предлагаем дополнительно модифицировать протокол стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в следующем виде:

- интегрирование в одном исследовании оценки изменений ЭКГ, НЛС и КР в двух коронарных артериях — ПНА и ЗМЖА
- проведение стресс-теста не в один этап, а стандартно [1, 2], с двухэтапной инфузией дипиридамола с введением на первом этапе 0,56 мг/кг препарата за 4 мин с последующей двухминутной паузой и продолжением инфузии дипиридамола в дозе 0,28 мг/кг препарата за 2 мин. Пауза между этапами оправдана для своевременной оценки состояния больного и прекращения



теста после первого этапа в случае развития типичной ангинозной боли высокой интенсивности, изменений ЭКГ или НЛС, которые обладают наиболее высокой специфичностью при обнаружении ишемии. Такой подход позволяет минимизировать серьезные побочные эффекты стресс-теста;

- выполнение стресс-ЭхоКГ не в интермиттирующем режиме со сменой датчиков, а в виде одновременно оценки КР в ПНА и ЗМЖА и НЛС с помощью стандартного широкополосного низкочастотного датчика, режима второй тканевой гармоники и набора опций для визуализации МКА, без переключения на высокочастотный датчик. Это позволяет непрерывно мони-

торировать в ходе исследования как НЛС, так и степень дилатации и ускорения кровотока в ПНА и ЗМЖА, а также существенно экономить время получения данных на пике гиперемии;

- регистрация на пике гиперемии первоначально спектров кровотока в ПНА и ЗМЖА, затем видеофрагментов для оценки НЛС, а не наоборот. Это актуально в связи с тем, что КР является потоковой характеристикой, более зависимой от уровня АД, дыхательной и двигательной экскурсии грудной клетки, дополнительного стресса виде ангинозной боли, и быстрее восстанавливающей исходные значения после окончания введения стресс-агента, чем НЛС.

Выводы

Проведение стресс-эхокардиографии с дипиридамолом, интегрированной с одновременной оценкой коронарного резерва в передней нисходящей артерии и задней межжелудочковой артерии, возможно у большинства диагностических больных с болью в левой половине грудной клетки.

Комбинированный тест является полезным инструментом для выявления ишемии миокарда в бассейнах кровоснабжения передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии, обладающим более высокими чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата при диагностике стенозов >50%, чем стандартная стресс-эхокардиография и стресс-эхокардиография с оценкой коронарного резерва только в передней нисходящей артерии.

Повышение чувствительности комбинированного теста происходит за счет обнаружения регионального дефицита кровотока у больных с отрицательными результатами исследования по критериям нарушений локальной сократимости и обусловлено в первую очередь улучшением диагностики умеренных (50–70%) стенозов передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии и однососудистого поражения артерий.

Сведения об авторах:

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Карпов Р.С. – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель НИИ.

Отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца

Бощенко А.А. – д.м.н., ст.н.с. отделения.

Врублевский А.В. – д.м.н., ст.н.с. отделения.

E-mail: allabosh@mail.ru

Information about the author:

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Boshchenko A.A. – MD.

E-mail: allabosh@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Picano E. Stress Echocardiography. 4th ed. Heidelberg, Germany: Springer Verlag 2003;489 p.
- Picano E., Sicari R., Vagra A. Dipyridamole stress echocardiography. *Cardiol Clin* 1999;17(3):481–499.
- Picano E., Molinaro S., Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echo: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:30. <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/6/1/30>.
- Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415–437.
- Pellikka P.A., Nagueh S.F., Elhendy A.A., Kuehl C.A., Sawada S.G. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(9):1021–1041.
- Pingitore A., Picano E., Colosso M.Q., Reisenhofer B., Gigli G., Lucarini A.R. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Echo Persantine (EPIC) and Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1164–1170.
- Picano E., Bedetti G., Varga A., Cseh E. The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2000;11:151–159.
- Bigi R., Cortigiani L., Desideri A. Non-invasive Diagnostic and Prognostic Assessment of Single-vessel Coronary Artery Disease: Focus on Stress Echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2001;2:40–45.
- Joutsiniemi E., Saraste A., Pietilä M., Ukkonen H., Kajander S., Mäki M. Resting coronary flow velocity in the functional evaluation of coronary artery stenosis: study on sequential use of computed tomography angiography and transthoracic Doppler echocardiography. *Eur J Cardiovasc Imaging* 2012;13(1):79–85.
- Geleijnse M.L., Elhendy A. Can stress echocardiography compete with perfusion scintigraphy in the detection of coronary artery disease and cardiac risk assessment. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:12–21.
- Geleijnse M.L., Fioretti P.M., Roelandt J.R. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):595–606.
- Senior R., Becher H., Monaghan M., Agati L., Zamorano J., Vanoverschelde J.L., Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194–212.
- Meimoun P., Sayah S., Tcheuffa J.C., Benali T., Luycx-Bore A., Levy F., Tribouilloy C. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1220–1228.
- Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:8 doi:10.1186/1476–7120-3-8.
- Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Djordjevic-Dikic A., Cortigiani L., Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008;29(1):79–88.
- Voci P., Pizzuto F. Coronary flow: the holy grail of echocardiography? *Am J Cardiol* 2011;107(9):1329–1332.
- Vrublevskiy A.V., Boshchenko A.A., Itskovitch I.E., Ryzhkova D.V., Karpov R.S., Trofimova T.N., Tyutin L.A. Contemporary methods of noninvasive imaging of coronary arteries in diagnostics of coronary atherosclerosis. *Kardiologiya* 2007;47(7):83–93 (Врублевский А.В., Бощенко А.А., Ицкович И.Э., Рыжкова Д.В., Карпов Р.С., Трофимова Т.Н., Тютин Л.А. Современные методы неинвазивной визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза. *Кардиология* 2007;47(7):83–93).
- Hirata K., Watanabe H., Otsuka R., Fujimoto K., Tokai K., Yamagishi H.

- Noninvasive diagnosis of restenosis by transthoracic Doppler echocardiography after percutaneous coronary intervention: comparison with exercise TI-SPECT. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(2):165–171.
19. Saraste M., Koskenvuo J.W., Knuuti J., Toikka J.O., Laine H., Niemi P. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* 2001;1:114–122.
 20. Tokai K., Watanabe H., Hirata K., Muro T., Yamagishi H., Yoshiyama M.. Noninvasive assessment of myocardial ischemia in the left ventricular inferior regions by coronary flow reserve measurement using transthoracic doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(12):1252–1257.
 21. Meimoun P., Sayah S., Luyck-Bore A., Boulanger J., Elmekies F., Benali T. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:374–381.
 22. Lowenstein J., Tiano C., Marquez G., Presti C., Quiroz C. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(6):607–613.
 23. Nohtomi Y., Takeuchi M., Nagasawa K., Arimura K., Miyata K., Kuwata K. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(5):457–463.
 24. Rigo F., Cortigiani L., Pasanisi E., Richieri M., Cutaia V., Celestre M. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *Am Heart J* 2006;151(1):124–130.
 25. Cortigiani L., Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Bovenzi F., Picano E. Prognostic correlates of combined coronary flow reserve assessment on left anterior descending and right coronary artery in patients with negative stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;95(17):1423–1428.
 26. Vegsundvåg J., Holte E., Wiseth R., Hegbom K., Hole T. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(7):758–767.
 27. Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Karpov R.S. Transthoracic echocardiography in the detection of chronic total coronary artery occlusion. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(1):62–68.
 28. Caiati C., Montaldo C., Zedda N., Bina A., Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99(6):771–778.
 29. Vrublevsky A.V., Boshchenko A.A., Karpov R.S. Reduced coronary flow reserve in the coronary sinus is a predictor of hemodynamically significant stenoses of the left coronary artery territory. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:294–303.
 30. Glantz S. *Primers of biostatistics. Russian version. M.: Praktika 1999:459 p. (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика 1999; 459 с).*
 31. Takagi T., Takagi A., Hozumi T., Yoshikawa J. Detection of significant stenotic lesions in the left anterior descending coronary artery using adenosine triphosphate stress strain imaging: comparison with coronary flow velocity reserve measurement using transthoracic doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1001–1011.
 32. Pavlovic S., Sobic-Saranovic D., Djordjevic-Dikic A., Beleslin B., Stepanovic J., Artiko V. Comparative utility of gated myocardial perfusion imaging and transthoracic coronary flow reserve for the assessment of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Nucl Med Commun* 2010;31(4):334–340.
 33. Matsumura Y., Hozumi T., Watanabe H., Fujimoto K., Sugioka K., Takemoto Y. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1389–1393.
 34. Ross J. Jr. Mechanisms of regional ischaemia and antianginal drug action during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:455–466.
 35. Gallagher K.P., Matsuzaki M., Koziol J.A., Kemper W.S., Ross J. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischaemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984;247:H727–H738.
 36. Camici P.G., Gistri R., Lorenzoni R., Sorace O., Michelassi C., Bongiorno M.G. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992;86:179–186.

Поступила 11.12.14 (Received 11.12.14)

Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.64-65>

^{1,2}И.А. СОЛОВЬЕВА, ^{1,2}Е.А. СОБКО, ^{1,2}И.В. ДЕМКО, ¹А.Ю. КРАПОШИНА, ^{1,2}Н.В. ГОРДЕЕВА, ²Н.С. ЭЙДЕМИЛЛЕР, ²А.Ю. БУРАКОВ

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница Минздрава Красноярского края, Красноярск

Контактная информация: Соловьева И.А. E-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Early Diagnostics and Mathematical Prediction Models Remodeling of the Heart at Patients With Atopic Bronchial Asthma

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.64-65>

^{1,2}I.A. SOLOVEVA, ^{1,2}E.A. SOBKO, ^{1,2}I.V. DEMKO, ¹A.Yu. KRAPOSHINA, ^{1,2}N.V. GORDEEVA, ²N.S. EYDEMILLER, ²A.Yu. BURAKOV

¹Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Contact information: Soloveva I.A. E-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных в настоящее время заболеваний, которое является причиной временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности [1]. До недавнего времени считалось, что основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при БА являются гипоксемия, легочная гипертензия, а также применяемые симпатомиметики. Однако в современных исследованиях установлено, что хроническое воспаление играет важную роль в инициации и прогрессировании ССО [2]. Вполне возможно, что длительное воздействие повышенных уровней провоспалительных цитокинов модулирует сосудистые реакции путем изменения функции эндотелия и свойств гладких мышц сосудов [3]. Изменение геометрии сердца, нарушение его сократимости приводят к ремоделированию сердца [4]. В результате длительного воспалительного процесса и гипоксемии развиваются дистрофические и аутоиммунные процессы в миокарде. Несмотря на то что проблемой легочного сердца занимаются достаточно давно, в понимании патогенеза этой патологии остается много вопросов. В связи с этим поиск доклинических маркеров дисфункции желудочков сердца приобретает первостепенное значение. В ряде исследований показано, что остеопонтин (ОП) играет важную роль в развитии осложнений заболеваний, таких как ишемия миокарда, сосудистое воспаление и ремоделирование [5]. Возможно, ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей значимую роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности (СН).

Целью исследования являлось выявление значения клинико-функциональных показателей, системного воспаления и дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании ремоделирования сердца у больных БА для оптимизации диагностики и профилактики ССО.

В исследование были включены 188 человек: 148 больных БА и 40 практически здоровых добровольцев, которые составили группу контроля. Больные БА были разделены на группы с учетом степени тяжести заболевания: легкой ($n=40$), средней тяжести ($n=62$) и тяжелой ($n=46$). Больные БА при включении в исследование получали базисную терапию и находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания в течение последних 2 мес. Степень тяжести заболевания, уровень контроля, форму заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» 2007 [6] и в GINA 2012 [7]. Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате общей плетизмографии Erich Eger с компьютерной спирометрией по рекомендациям ERS [8]. Сосудорегулирующую функцию эндотелия изучали ультразвуковым методом на аппарате VIVID TM-S6 плечевой артерии (ПА) с помощью линейной датчика 7 МГц с фазированной решеткой по методике, основанной на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах и описанной D.S. Celermajer и соавт. [9]. Для оценки основных показателей сердца применяли метод трансторакальной эхокардиографии [10] на аппарате цифровой компьютерной сонографии SEQUOIA-512 с использованием мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5—3,5 МГц. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Statistica 6.0.

Результаты проведенного исследования показали, что с нарастанием тяжести течения заболевания усугубляются снижение функции легких, бронхиальная обструкция и развивается легочная гиперинфляция [11].

При изучении цитокинового профиля был отмечен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в период стабильного состояния больных. С увеличением тяжести течения БА наблюдался выраженный рост концентрации провоспалительных цитокинов, что может приводить к повреждению сосудистого эндотелия. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уровень ОП уве-

личивается при диастолической дисфункции (ДД) сердца. Показано, что уровень ОП выше у пациентов с нарушенной функцией правого желудочка (ПЖ). Так, при показателе Е/А ПЖ менее 1,0 ОП составило 70,6 (61,9; 108,5) нг/мл, тогда как без ДД ПЖ уровень ОП был равен 11,6 (7,8; 53,4) нг/мл ($p < 0,0001$).

Кроме того, при корреляционном анализе выявлены связи между повышением уровня ОП в плазме крови и нарушением ДД ПЖ и левого желудочка (ЛЖ). Возможно, ОП является маркером нарушения релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании СН.

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия методом ультразвуковой визуализации ПА установлено наличие ДЭ у больных БА уже на ранних стадиях заболевания.

С усилением бронхиальной обструкции нарастают и изменения морфофункциональных показателей как правых, так и левых отделов сердца. Вместе с этим установлено, что прогрессирование тяжести БА с развитием значительных нарушений в бронхиальном дереве и более выраженным пов-

реждающим действием гипоксемии в сочетании с маркерами воспаления усугубляют ДЭ и способствуют развитию ДД как ЛЖ, так и ПЖ.

Таким образом, показано, что с усилением бронхиальной обструкции нарастают изменения морфофункциональных показателей как правых, так и левых отделов сердца.

Для прогнозирования изменения показателя Е/А ПЖ получена модель:

$$y = 1,093 - 0,004 \times 1 + 0,005 \times 2 - 0,01 \times 3,$$

где y — прогнозируемое значение диастолической функции ПЖ; 1 — ОП ($b = -0,004$); 2 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ ($b = 0,005$); 3 — эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД ($b = -0,010$) при константе = 1,093. $R^2 = 0,339$.

Для прогнозирования изменения Е/А ЛЖ получена модель:

$$y = a - 0,009 \times 1 + 0,014 \times 2 - 0,004 \times 3 - 0,003 \times 4 - 0,200 \times 5,$$

где y — прогнозируемое значение диастолической функции ЛЖ; 1 — возраст пациента ($b_1 = -0,009$); 2 — Δ САД ($b_2 = 0,014$); 3 — индекс аугментации ($b_3 = -0,004$); 4 — прирост ОФВ₁ в % ($b_4 = -0,003$); 5 — бронхиальное сопротивление вдоха ($b_5 = -0,200$), при константе = 1,600. $R^2 = 0,366$.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Красноярск

Соловьева И.А. — к.м.н.

E-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Information about the author:

Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Soloveva I.A. — PhD.

E-mail: solovieva.irina@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Holems J.H., O'Halloran R.L., Brodsky E.K., Bley T.A., Francois C.J., Velikina J.V., Sorkness R.L., Busse W.W., Fain S.B. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn Reson Med* 2009;62(6):1543–1556.
- Dogra S., Arden C.L., Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44:849–854.
- Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:205–213.
- Vahidova D.M., Muradov A.M., Vahidov A.V. The changes of central hemodynamics and cardiac contractile function in severe asthma. *Military Medical Journal* 2008;9(329):71–72. Russian (Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. *Военно-медицинский журнал* 2008;9(329):71–72).
- Miner E.C., Miller W.L. A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin Proc* 2006;81(1):71–76.
- Chuchalin A.G. (ed) *Global strategy for asthma management and prevention*. Atmosphere M.: 2007; 104 p. Russian (под ред. Чучалина А.Г. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы*. Атмосфера М.: 2007; 104 с).
- Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2012. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
- Celermaier D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;7(340):1111–1115.
- Henry W. L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980;62(5):212–234.
- Soloveva I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Ju., Rjazanova N.G., Demko I.V. Structural and functional state of right ventricular myocardium in patients with asthma of moderate and severe degree. *Siberian medical review* 2014;2(86):42–47. Russian (Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Рязанова Н.Г., Демко И.В. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Сибирское медицинское обозрение* 2014;2(86):42–47).

Поступила 12.10.15 (Received 12.10.15)

Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца: следует ли изменить подход?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.66-74>

Л.Л. БЕРШТЕЙН, Н.О. КАТАМАДЗЕ, А.Е. ГОЛОВИНА, С.А. САЙГАНОВ

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: Берштейн Л.Л. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Действующие международные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) указывают, что коронарная реваскуляризация показана при наличии: лимитирующих ишемических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ); коронарной анатомии высокого риска; стресс-теста высокого риска. В то же время многие результаты, на которых базируются указанные выводы, получены относительно давно, когда медикаментозная терапия и техника реваскуляризации значительно отличались от существующих в настоящее время. Многие выводы, сделанные на основании данных наблюдательных исследований и подгруппового анализа рандомизированных клинических исследований, методологически недостаточно надежны. Более того, результаты современных исследований нередко не совпадают с данными ранних работ. Подобная ситуация привела к разделению мнений о показаниях к реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС в кардиологическом сообществе. В настоящем обзоре анализируются противоречия доказательной базы действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда, приводятся данные о компонентах современной ОМТ и обсуждается необходимость проведения крупного рандомизированного исследования по сравнению эффективности ОМТ и ОМТ в сочетании с реваскуляризацией у пациентов со стабильной ИБС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, оптимальная медикаментозная терапия.

Revascularization in Stable Ischemic Heart Disease: Whether to Change the Approach?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.66-74>

L.L. BERSHTEIN, N.O. KATAMADZE, A.E. GOLOVINA, S.A. SAYGANOV

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Contact information: Bershtein L.L. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Current international guidelines on stable ischemic heart disease (IHD) state that coronary revascularization is indicated in cases of: limiting ischemic symptoms while on optimal medical therapy (OMT); high risk coronary anatomy; high risk stress test result. At the same time, many results supporting these conclusions were obtained in relatively old studies, conducted when the approaches to medical therapy and revascularization techniques differed greatly from contemporary practice. Many of the conclusions have been based on data from observational studies and subanalyses of randomized clinical trials, therefore methodologically are not sufficiently reliable. Moreover, the results of more modern trials do not coincide with the older. This situation has generated contradictory opinions on the indications for coronary revascularization in patients with IHD in the cardiology community. This review contains analysis of the evidence base of current revascularization guidelines, data on components of OMT, and discussion of the need for large-scale randomized clinical trial comparing effectiveness of OMT and OMT + revascularization in patients with stable IHD.

Key words: stable coronary heart disease; revascularization; optimal medical therapy.

Действующие международные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) указывают, что коронарная реваскуляризация может быть показана при наличии: лимитирующих ишемических симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ); коронарной анатомии высокого риска: стресс-теста высокого риска [1–4].

Следует отметить, что многие результаты, на которых базируются указанные выводы, получены довольно давно, в ряде случаев более 30 лет назад, и в большинстве случаев основаны на данных наблюдательных исследований. В связи с этим их актуальность в современных условиях может вызывать сомнение.

С учетом активно продолжающегося изучения сравнительной эффективности консервативной и инвазивной стратегии при стабильной ИБС, но с применением современных схем медикаментозной терапии и современных методик интервенционной и хирургической реваскуляризации, возникает необходимость переосмысления имеющихся стандартов.

В настоящем обзоре приводятся данные о компонентах современной ОМТ, анализируется доказательная база действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда и обсуждается необходимость проведения крупного рандомизированного исследования по сравнению эффективности ОМТ и реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС.

Реваскуляризация или консервативная стратегия: влияние на симптомы. Согласно положению, закрепленному в действующих Европейских рекомендациях [1], показанием к выполнению реваскуляризации является сохранение лимитирующей стенокардии (III–IV функциональный класс по классификации Канадского общества кардиологов), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии клинически значимого коронарного стеноза любой локализации, по данным ангиографии.

Аналогичным образом показанием к реваскуляризации является эквивалент стенокардии (одышка) на фоне ОМТ при наличии стеноза коронарной артерии >50% любой локализации и подтверждении провоцируемой ишемии в этом бассейне кровоснабжения по стресс-тесту с визуализацией.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 66–74

Основанием этих рекомендаций является положение о том, что реваскуляризация путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ) превосходит оптимальное консервативное лечение в облегчении симптомов ишемии [5, 6].

Чем обосновано это положение? Рассмотрим наиболее значительные исследования, выполненные в последнее время, в которых проводилось сравнение реваскуляризации и медикаментозной терапии в отношении влияния на симптомы ишемии.

В исследовании MASS-2 611 пациентов с проксимальным многососудистым поражением были рандомизированы в группы АКШ, ЧКВ или ОМТ [7]. Через 10 лет наблюдения отсутствие стенокардии отмечено соответственно у 64, 59 и 43% пациентов ($p < 0,001$).

В рандомизированном исследовании COURAGE (2287 пациентов, ЧКВ по сравнению с ОМТ) исходно стенокардия отсутствовала у 22% пациентов. Через 3 мес стенокардия чаще отсутствовала в группе ЧКВ (у 53% пациентов), чем в группе ОМТ (42%; $p < 0,001$). Исходная частота приступов по Сизтлскому опроснику по стенокардии составляла 69 ± 26 . Через 3 мес этот показатель вырос (улучшение) в большей степени в группе ЧКВ: 85 ± 22 против 80 ± 23 в группе ОМТ ($p < 0,001$). ЧКВ превосходило ОМТ в устранении ишемических болей, уменьшении потребности в антиангинальных препаратах, улучшении переносимости физической нагрузки и качества жизни и через 3 года наблюдения, причем уменьшение стенокардии было наиболее выраженным при исходной тяжелой стенокардии [8].

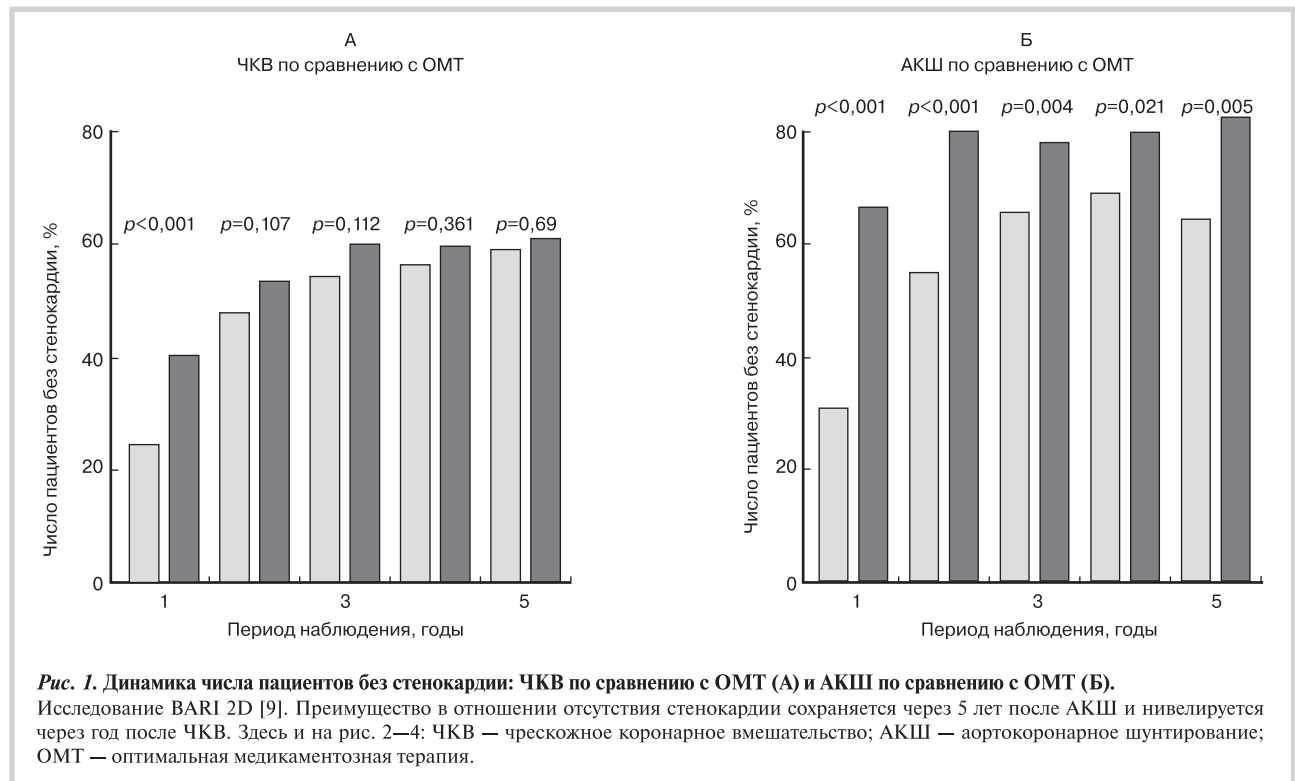
В исследовании BARI 2D (2364 пациента с документированной ИБС, провоцируемой ишемией миокарда и сахарным диабетом — СД) через 3 года в группе реваскуляризации (АКШ+ЧКВ) пациентов без стенокардии было достоверно больше, чем в группе ОМТ (66% против 58%; $p = 0,003$) [9].

В исследовании FAME 2 [10] были включены 1220 пациентов со стабильной ИБС. Рандомизировались (ЧКВ против ОМТ) только пациенты с фракционным резервом кровотока в зоне стеноза коронарной артерии $< 0,80$. Через 30 дней число пациентов со II–IV функциональным классом стенокардии уменьшилось в группе ЧКВ значительно больше (с 70,7 до 11,1%), чем в группе ОМТ (с 67,2 до 28,8%).

Приведенные результаты достаточно убедительно демонстрируют превосходство инвазивной стратегии в отношении ишемических симптомов. Тем не менее превосходство реваскуляризации с помощью ЧКВ в отношении контроля ишемических симптомов, как правило, уменьшается к концу наблюдения. Так, согласно мета-анализу [11], отношение шансов (ОШ) для отсутствия стенокардии составило 1,32 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,13 до 1,54) в пользу ЧКВ через 1 год и 1,17 (при 95% ДИ от 1,00 до 1,38) через 5 лет. Судя по значению 95% ДИ, к этому моменту достоверное различие по числу случаев отсутствия стенокардии между ЧКВ и ОМТ исчезало. АКШ оказывает более долгосрочный эффект на симптомы: в исследовании BARI 2D он сохранялся через 5 лет наблюдения [9] (рис. 1).

Кроме того, обращает внимание уменьшение степени превосходства ЧКВ в новых исследованиях по сравнению со старыми: ОШ отсутствия стенокардии составило соответственно 1,13 (при 95% ДИ от 0,76 до 1,68) против 3,38 (95% ДИ от 1,89 до 6,04) [12], очевидно, за счет повышения эффективности ОМТ.

Следует также указать на то, что на оценку уровня стенокардии и качества жизни при сравнении ЧКВ и инвазивного подхода влияет эффект плацебо, который можно устранить только проводя симуляционную операцию. Такой подход распространен, например, в травматологии [13], но был редкостью в кардиохирургии. Между тем эффект плацебо в отношении



стенокардии велик. Например, в исследовании ранолозина [14] наблюдалось достоверное снижение частоты приступов стенокардии через 8 нед наблюдения, однако без различий между действующим препаратом и плацебо.

В связи с важностью вопроса о сравнительной эффективности разных стратегий лечения в отношении симптомов ИБС запланировано исследование ORBITA со сравнением ЧКВ + ОМТ против симуляционного ЧКВ + ОМТ у пациентов со стабильной стенокардией и с однососудистым поражением, подходящим для стентирования. В сравниваемых группах будут изучены динамика физической работоспособности и объема провоцируемой ишемии по стресс-тесту [15].

Сравнение прогностической эффективности различных типов реваскуляризации и консервативной стратегии при различной тяжести поражения коронарного русла. АКШ по сравнению с ОМТ. Связь характера поражения коронарного русла и прогноза хорошо известна. R. Califf и соавт. [16] продемонстрировали закономерное повышение смертности от причин, связанных с ИБС по мере увеличения числа коронарных артерий с клинически значимыми стенозами, увеличения степени стеноза, а также прогностически неблагоприятную роль проксимального поражения передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Кроме того, в течение многих лет известно, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют находящиеся на медикаментозной терапии пациенты со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [16]. Стеноз ствола ЛКА, 3-сосудистое поражение, поражение проксимального отдела ПМЖА характеризуют как «коронарную анатомию высокого риска».

В середине 90-х годов прошлого века данные мета-анализа Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration продемонстрировали снижение частоты кардиальных осложнений в группе АКШ по сравнению с консервативной терапией, причем степень преимущества АКШ возрастала с увеличением тяжести коронарного поражения: ОШ для АКШ составляло при поражении 2 сосудов 0,77, 3 сосудов — 0,58, ствола ЛКА — 0,32 [17]. В анализ вошли данные преимущественно 70-х годов прошлого века.

В более позднем мета-анализе [18] преимущество реваскуляризации над консервативной терапией при хронической форме ИБС показано на материале исследований 1977—2007 гг. ОШ для реваскуляризации в целом составляло 0,74 (при 95% ДИ от 0,63 до 0,88), причем для АКШ преимущество было более существенным (ОШ 0,62 при 95% ДИ от 0,50 до 0,77), чем для ЧКВ (ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,99).

Следует отметить, что выводы, сделанные на основе «старых» мета-анализов АКШ против ОМТ, вряд ли вполне применимы из-за серьезных изменений, которые произошли с тех пор как в техниках реваскуляризации, так и в характере медикаментозной терапии.

В рандомизированных клинических исследованиях результаты АКШ более скромные.

В одноцентровом исследовании MASS-II (1995—2000 гг.) было проведено 5-летнее наблюдение у 611 пациентов с многососудистым поражением, стабильной стенокардией и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), которым выполнялось ЧКВ, АКШ или проводилось консервативное лечение [7]. Выживаемость достоверно не различалась, составив 74,9% при АКШ, 75,1% при ЧКВ и 69% при медикаментозной терапии (МТ) ($p=0,089$). В то же время частота развития инфаркта

миокарда (ИМ) составила соответственно 10,3, 13,3 и 20,7% ($p<0,010$), дополнительной реваскуляризации — 7,4, 41,9 и 39,4% ($p<0,001$). Риск кумулятивной конечной точки на МТ против АКШ был достоверно выше (отношение риска — ОР 2,35 при 95% ДИ от 1,78 до 3,11), для ЧКВ против АКШ — 1,85 при 95% ДИ от 1,39 до 2,47.

В исследовании BARI 2D (2001—2005 гг.) [19] проводилось 5-летнее наблюдение пациентов со стабильной ИБС и СД. Суммарно 44% составляли лица с поражением 3 сосудов или проксимальным поражением ПМЖА. В 84% случаев был использован маммарный шунт. АКШ по сравнению с медикаментозной терапией не улучшало выживаемость, но приводило к уменьшению кумулятивной конечной точки (22,4% против 30,5%; $p=0,01$) за счет меньшего числа ИМ. Превосходство АКШ над МТ наблюдалось у пациентов с 3-сосудистым поражением, а также у пациентов с большим «индексом миокарда под угрозой» (доля миокарда, снабжаемого гемодинамически значимыми стенозами) [20] (рис. 2). Следует отметить, однако, что эти данные получены в ретроспективном анализе вторичной конечной точки исследования, который осуществлялся только у ряда включенных пациентов (группа АКШ составила 32% от числа рандомизированных). Кроме того, проводившаяся МТ не может быть признана оптимальной. Совместное достижение целевых уровней артериального давления ($\leq 130/80$ мм рт.ст), гликолизированного гемоглобина ($<7\%$) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) ($<2,5$ ммоль/л) было зарегистрировано лишь у 28% пациентов исследования. В исследовании не отмечено прогностического преимущества АКШ при большом числе поражений (>6) по сравнению с малым числом, а также при проксимальном поражении ПМЖА (см. рис. 2). Тем не менее, это фактически единственные результаты современного РКИ, демонстрирующие преимущество АКШ над МТ: оно показано только для пациентов с СД и поражением 3 коронарных сосудов в отношении нефатальных конечных точек. С учетом того, что анализ был ретроспективным и проводился на выделенной подгруппе пациентов, авторы указывают, что данный результат следует рассматривать как «генерирующий гипотезу», требующую подтверждения в прямом проспективном сравнении [20].

В наиболее современном РКИ STICH (2002—2007 гг.), в которое включались пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $<35\%$), и 36% пациентов были с 3-сосудистым поражением, не выявлено различий между АКШ и ОМТ в отношении первичной конечной точки (общей смертности). Тем не менее такой результат свидетельствует о неэффективности АКШ не вообще, а только в данной подгруппе больных. Этот результат согласуется с данными более старого когортного одноцентрового исследования 13 969 пациентов, в котором после 8,7 года наблюдения у пациентов с ранее перенесенным ИМ (или площадью фиксированного дефекта перфузии ЛЖ $>10\%$) реваскуляризация бассейнов провоцируемой ишемии не приводила к улучшению прогноза [21]. Причина, по-видимому, в том, что функция ЛЖ является более мощным предиктором прогноза, чем тяжесть провоцируемой ишемии [22].

ЧКВ по сравнению с ОМТ. Продемонстрировать прогностическое преимущество реваскуляризации методом ЧКВ над консервативной терапией у больных стабильной ИБС не удастся. Не показано различия в конечных точках в рандомизированном исследовании COURAGE [23]. Однако

критики этого исследования отмечают, что для ЧКВ преимущественно использовались голометаллические стенты, а пациенты часто не относились к группе высокого риска ни анатомически (около 1/3 пациентов с 3-сосудистым поражением), ни функционально (стресс-тест высокого риска был критерием исключения).

ЧКВ по сравнению с ОМТ не давало прогностического преимущества и в РКИ BARI 2D, где на начальном этапе 35%, а позднее 61% пациентов получили стенты с лекарственным покрытием [20].

Данные мета-анализов «ЧКВ по сравнению с ОМТ» в основном сходятся в отсутствии прогностического преимущества ЧКВ при стабильной ИБС, хотя отмечена тенденция к большему эффекту стентов последнего поколения с покрытием эверолимузом или зотаралимузом [11, 24, 25].

Сравнение прогностической эффективности реваскуляризации и консервативной стратегии при стресс-тесте высокого риска. Рандомизированное исследование FAME [26] продемонстрировало значение физиологической значимости стеноза для прогностических результатов реваскуляризации. В нем сравнивались результаты ЧКВ, выполняемого по ангиографическим критериям или под контролем измерения фракционного резерва кровотока (ФРК). Во 2-й группе ЧКВ выполнено только некоторым пациентам с ангиографически значимыми стенозами, однако их прогноз оказался лучше. В результате был сделан вывод о целесообразности реваскуляризации только тех стенозов, значимость которых подтверждена при инвазивном измерении (фракционного резерва

кровотока) или функциональным тестом с визуализацией, что нашло отражение в последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов по стабильной ИБС [1].

Обсервационные исследования. Соотношение результатов функционального теста с визуализацией и прогноза представлено в обсервационном одноцентровом исследовании R. Nachamovich и соавт. [27]. Перфузионный нагрузочный тест был выполнен у 10 627 пациентов, 671 из них была выполнена реваскуляризация (1991—1997 гг.). Авторами проведен анализ выживаемости, с помощью статистических методов учтены различия между пациентами в отношении факторов риска (ФР), что частично «компенсирует» нерандомизированный выбор тактики лечения. Положительный эффект реваскуляризации на выживаемость (количество спасенных жизней на 100 пролеченных пациентов) возрастал с увеличением объема провоцируемой ишемии при стресс-тесте (рис. 3). Эта работа считается классической и вновь процитирована в Европейских рекомендациях [1] при обосновании рекомендации «реваскуляризовать при наличии провоцируемой ишемии >10% площади ЛЖ». Возможность провоцируемой ишемии выявлять пациентов с положительным эффектом от реваскуляризации была также показана в исследовании 826 лиц с СД. АКШ превосходило МТ только у лиц с перфузионным тестом высокого риска [28].

Аналогичное обсервационное исследование со стресс-эхокардиографией показало, что реваскуляризация превосходила МТ у пациентов с наиболее тяжелой ишемией, индекс локальной сократимости нагрузки >1,7. Следует отметить,

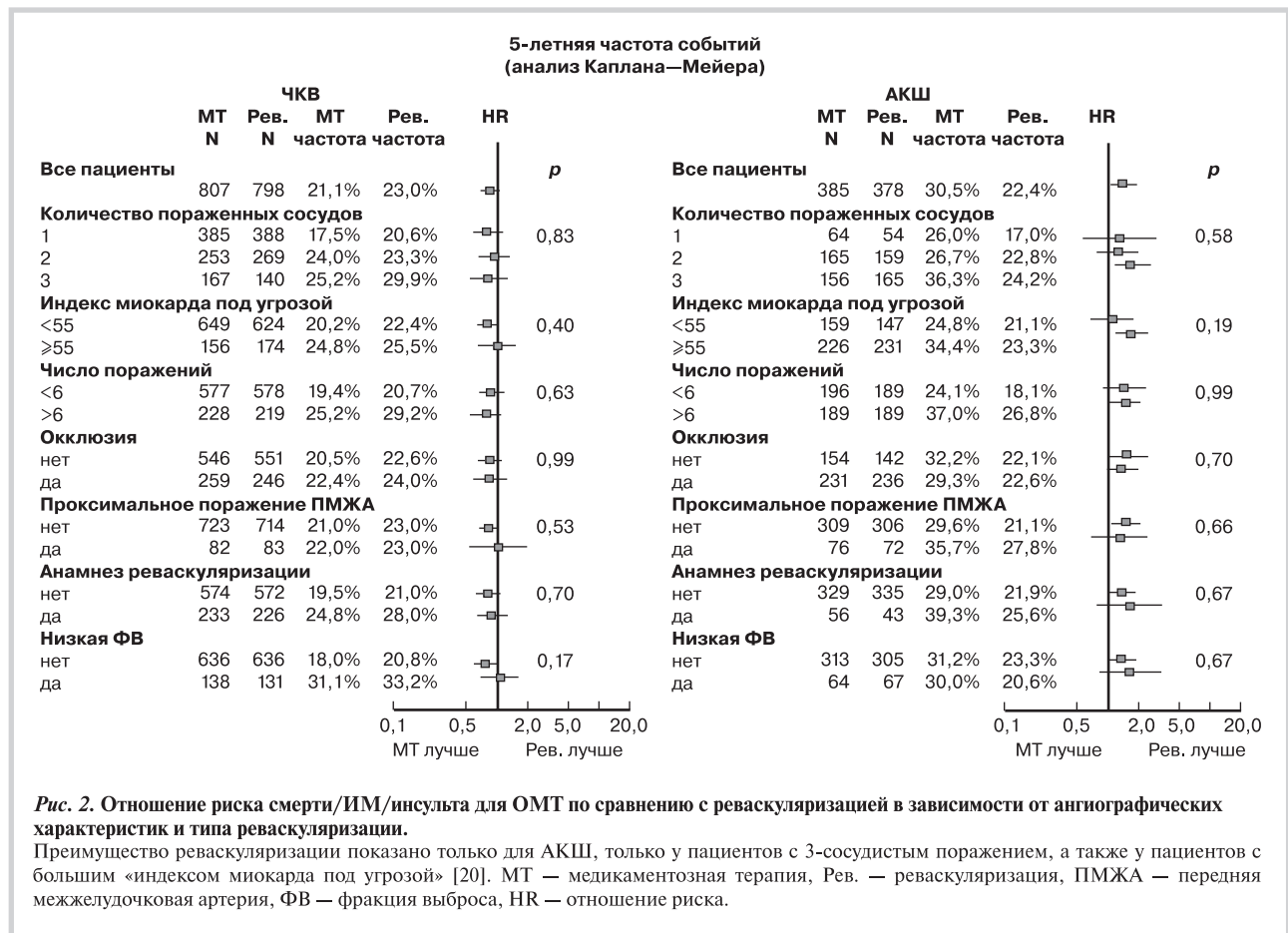


Рис. 2. Отношение риска смерти/ИМ/инсульта для ОМТ по сравнению с реваскуляризацией в зависимости от ангиографических характеристик и типа реваскуляризации.

Преимущество реваскуляризации показано только для АКШ, только у пациентов с 3-сосудистым поражением, а также у пациентов с большим «индексом миокарда под угрозой» [20]. МТ — медикаментозная терапия, Рев. — реваскуляризация, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, HR — отношение риска.

что при использовании 5-балльной шкалы оценки локальной сократимости такой индекс получается при развитии акинезии как минимум 5 сегментов ЛЖ (>30% площади) или гипокинезии еще большей зоны ЛЖ. Это явно не соответствует пороговому значению площади провоцируемой ишемии ЛЖ в 10%, определенному в более ранней работе R. Nachamovich и соавт. [27].

Рандомизированные исследования. В исследовании FAME II выявлено преимущество реваскуляризации под контролем ФРК над ОМТ, ОР 0,32 (0,19–0,53; $p < 0,001$), однако оно обеспечивалось только за счет экстренных реваскуляризаций по поводу острого коронарного синдрома, половина из которых выполнялась в связи с нестабильной стенокардией, не подтвержденной объективно. Различий по смертности и частоте развития ИМ не было [10].

Тем не менее приведенные результаты обсервационных исследований, а также РКИ FAME и FAME 2 могут рассматриваться как аргумент в пользу реваскуляризации у лиц с гемодинамически значимыми по данным ФРК поражениями или значительным объемом провоцируемой ишемии по данным стресс-теста.

Анализ в подгруппах рандомизированных исследований. В исследовании COURAGE проведен анализ в подгруппе у 314 пациентов, которым выполнялось нагрузочное перфузионное исследование до включения и повторно через 6–18 мес [29].

Анализ в подгруппах показал, что в группе ЧКВ достигалось более значительное уменьшение площади провоцируемой ишемии (–2,7% при 95% ДИ от –1,7 до –3,8%) по сравнению с группой ОМТ (–0,5% при 95% ДИ от –1,6 до 0,6%; $p < 0,0001$). Уменьшение зоны ишемии более чем на 5% наблюдалось в группе ЧКВ в 33% случаев против 19% в группе ОМТ ($p = 0,0004$), а среди пациентов с тяжелой ишемией перед включением в исследование различие было еще больше (78% против 52%; $p = 0,007$).

Тем не менее смертность от заболеваний сердца и частота развития ИМ у пациентов, у которых было значительное уменьшение ишемии по результатам стресс-теста в динамике, не отличалась от тех, у кого улучшения не было, независимо от вида терапии [29]. Таким образом, уменьшение «ишеми-

ческого бремени» не влияло на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В другом подгрупповом исследовании РКИ COURAGE [30] оценивалось влияние результатов исходного перфузионного теста на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в конце наблюдения. При использовании 6-сегментной модели деления ЛЖ у пациентов с ишемией ≥ 3 сегментов не выявлено различий по смертности и частоте развития ИМ по сравнению с пациентами с ишемией малой выраженности (рис. 4). Таким образом, положение исследования R. Nachamovich и соавт. [27] о взаимосвязи объема ишемии и риска в этом анализе не было подтверждено.

Мета-анализы. Опубликован ряд современных мета-анализов сравнения ЧКВ и ОМТ у пациентов с провоцируемой ишемией. В работе H. Gada и соавт. [31] проанализировано 3 РКИ (SWISS II, FAME 2 и подгрупповое исследование COURAGE), суммарно 1557 пациентов с провоцируемой ишемией, средний период наблюдения 3 года. ЧКВ при сравнении с МТ сопровождалось более низкой смертностью (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,30 до 0,92; $p = 0,02$).

В то же время в аналогичном мета-анализе K. Stergiopoulos и соавт. [32], включавшем 5 РКИ, в том числе FAME 2, BARI 2D, MASS II и COURAGE и в них только пациентов с документированной ишемией (стресс-тест или ФРК), ЧКВ не сопровождалось статистически значимым снижением смертности, нефатального ИМ, экстренной реваскуляризации и стенокардии.

Ограничения имеющихся данных. Обсервационные исследования. При нерандомизированном характере исследования для устранения влияния на исходы дополнительных переменных, которые могут влиять на результат, используют специальные статистические методы (propensity score — отбор подобного по вероятности). Тем не менее общепризнано, что результаты такого анализа по своей надежности существенно уступают прямому рандомизированному сравнению [33]. В связи с этим результаты обсервационного исследования скорее позволяют сформулировать гипотезу, чем обосновать ее.

Анализ в подгруппах рандомизированных клинических исследований. Основным ограничением является нерандомизированный характер отбора в подгруппы для такого анализа. Как

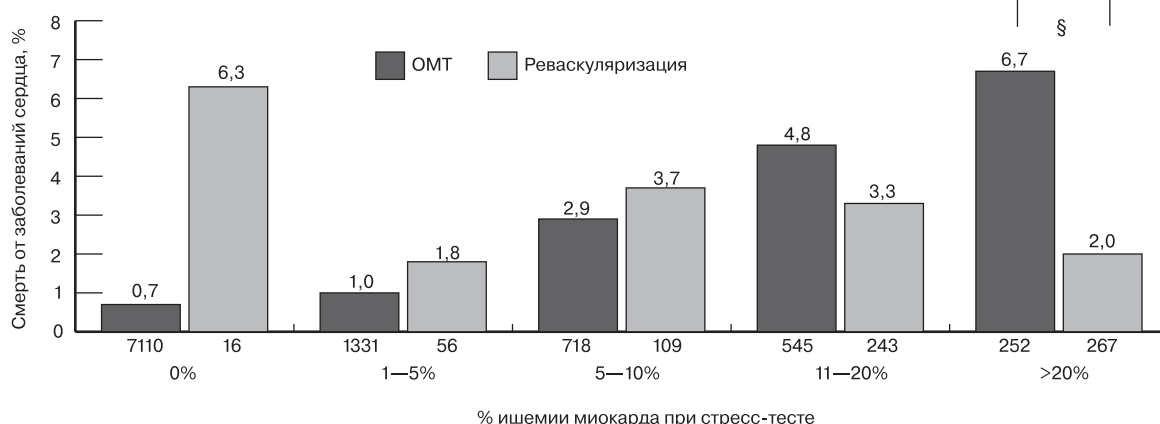
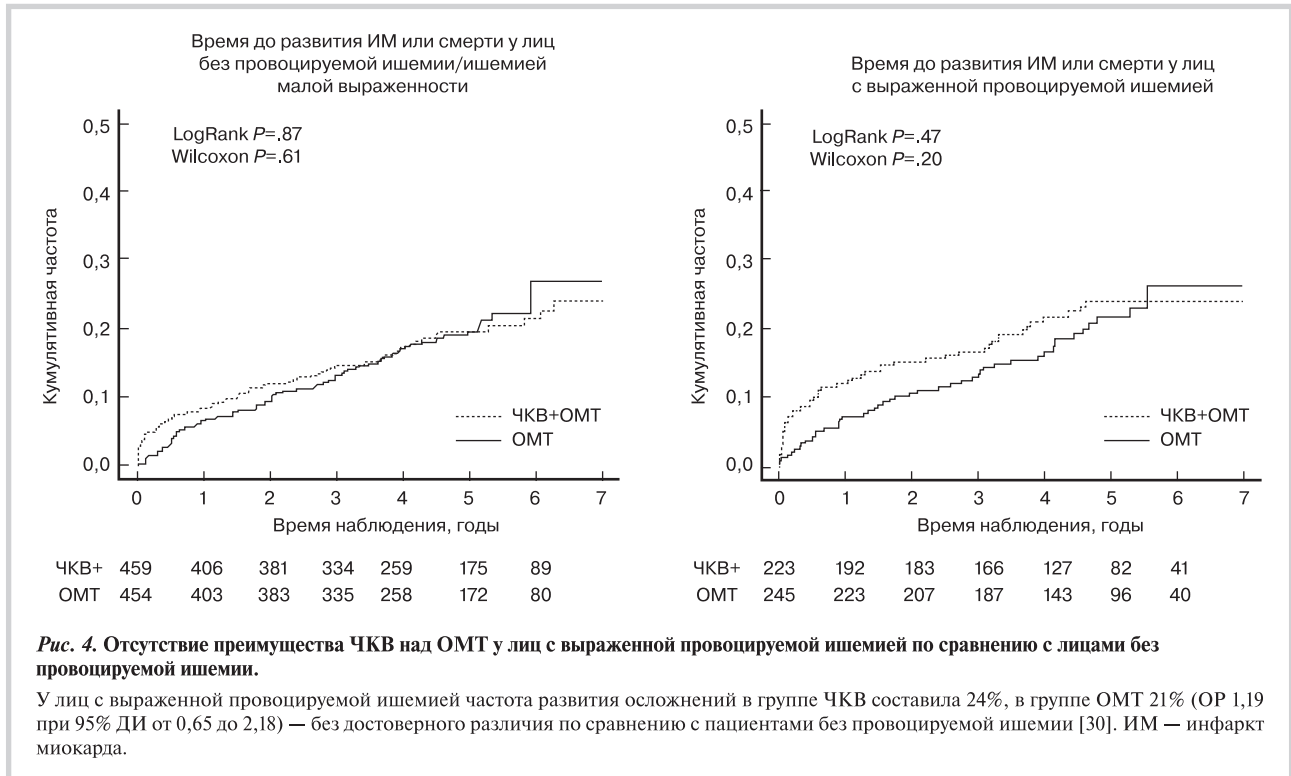


Рис. 3. Увеличение прогностического эффекта реваскуляризации (ЧКВ/АКШ) в зависимости от площади провоцируемой ишемии при стресс-тесте.

Риск на фоне ОМТ линейно возрастает с увеличением площади провоцируемой ишемии [27].



следствие этого, как и в обсервационных исследованиях, на результаты сравнения могут существенно влиять различия характеристик пациентов в получившихся подгруппах.

Примером такого различия служит отмеченное различие по МТ в группах инвазивного и консервативного лечения. Это наглядно продемонстрировано Н. Wijeysondera и соавт. [34] в недавнем крупном обсервационном исследовании (2008—2011 гг., более 15 тыс. пациентов). В то время как при сравнении реваскуляризации с МТ за 4 года наблюдалось достоверно меньше летальных исходов и нефатальных кардиальных осложнений, прошедшие реваскуляризацию через 1 год после ангиографии чаще получали клопидогрел (70,3% против 27,2%; $p < 0,001$), β -адреноблокаторы (78,2% против 76,7%; $p = 0,010$) и статины (94,7% против 91,5%; $p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что различие в исходах может объясняться как тактикой лечения, так и различиями в МТ.

Кроме того, значительное число пациентов в наблюдательных исследованиях, которые с точки зрения анализа находятся на ОМТ, фактически ее не получают. Так, после выявления ишемии при перфузионном стресс-тесте до 45% пациентов не получают обязательных по стандартам медикаментозных препаратов [35].

Современная ОМТ. Современный стандарт ОМТ при стабильной ИБС заключается в назначении препаратов, улучшающих прогноз (статины; ацетилсалициловая кислота; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при наличии артериальной гипертензии, СД или сердечной недостаточности) и в случае наличия стенокардии — препаратов для облегчения симптомов (нитраты, β -адреноблокаторы, при наличии показаний — ивабрадин, а также метаболические препараты) [1]. Основным отличием современной ОМТ от терапии, применявшейся в прежних сравнительных исследованиях, является агрессивный контроль ФР. Показано, что

успех ОМТ при ИБС зависит от уровня их контроля. Так, в упомянутом исследовании BARI 2D смертность среди пациентов, достигших хорошего контроля стандартных ФР, была на 50% ниже, чем у пациентов, не достигших такого контроля [36], при том, что преимущества реваскуляризации над ОМТ в отношении выживаемости (основной вопрос исследования) не показано.

В контроле ФР центральное место занимает терапия, снижающая уровень ХС, стандарты которой ужесточились. К примеру, даже в исследовании BARI 2D, в котором стандарты терапии были уже сопоставимы с современными, целевым уровнем ХС ЛНП считался $< 2,5$ ммоль/л [19]. Как известно, современный целевой уровень $< 1,8$ ммоль/л [1, 37]. В связи с этим в качестве холестеринснижающего препарата для лечения лиц с верифицированной ИБС рекомендованы только современные мощные статины. Назначение розувастатина в дозе 40 мг обеспечивает 50% снижение уровня ХС ЛНП [37], что коррелирует с его клиническим эффектом: снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне статина приводит к 20% уменьшению числа тяжелых коронарных осложнений и реваскуляризаций [38]. Следует отметить благоприятный профиль безопасности гидрофильных статинов, к которым относится розувастатин: проникновение статинов во внепеченочные ткани осуществляется пассивно и зависит от их липофильности. Соответственно миотоксичность гидрофильных статинов потенциально ниже, чем у других [39]. Частота развития миопатии на фоне приема розувастатина 5—40 мг составляла 0,1—0,4%, без случаев рабдомиолиза, частота гепатотоксичности — около 0,5% независимо от дозы [40]. Препарат мертенил является самым изученным биоэквивалентным розувастатином в России [41]. Благоприятное соотношение цены и эффективности для дженериков статинов показано в большом числе наблюдений [42].

Заключение

Исследование ISCHEMIA. Приведенные данные свидетельствуют, что законченные в настоящее время исследования и анализы, посвященные эффективности реваскуляризации по всем трем основным показаниям, дали противоречивые результаты. Проблема усугубляется тем, что многие из действующих рекомендаций основываются на устаревших данных, относящихся по времени к другой кардиологической «эре», а многие выработаны на основе наблюдательных исследований и подгрупповых анализов РКИ, которые не являются надежными по методологическим причинам. Это дало основание G. Stone и соавт. назвать свой недавний обзор «Медикаментозная терапия в сочетании с реваскуляризацией или без нее у пациентов со стабильной ИБС и умеренной/тяжелой ишемией: равновесие взглядов в кардиологическом сообществе» [43]. С учетом наличия фактов, поддерживающих противоположные точки зрения на обсуждаемый вопрос и его особую клиническую

важность, в 2012 г. начато международное многоцентровое РКИ ISCHEMIA (NCT01471522), которое должно включить 8000 пациентов. В исследование будут включены пациенты с клинически стабильной ИБС, имеющие умеренный или высокий риск по тесту с визуализацией миокарда (стресс-эхокардиография, перфузионный тест, нагрузочная магнитно-резонансная томография). Для исключения поражения общего ствола и подтверждения обструктивной коронарной болезни всем пациентам с удовлетворительной функцией почек будет выполнена компьютерная коронарография. Затем пациенты будут рандомизированы в группы ОМТ или ОМТ + реваскуляризация со сроком наблюдения 4 года. В данном исследовании будет впервые проведено прямое сравнение ОМТ и ОМТ в сочетании с реваскуляризацией у пациентов с провоцируемой ишемией по стресс-тесту в условиях современной ОМТ и современных методик реваскуляризации. Оно должно дать ответ на остающийся открытым вопрос об оптимальной стратегии лечения пациентов со стабильной ИБС.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Кафедра госпитальной терапии и кардиологии

Берштейн Л.Л. – д.м.н., проф. кафедры.

Катамадзе Н.О. – ассистент кафедры.

Головина А.Е. – аспирант кафедры.

Сайганов С.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: L_berstein@yahoo.com

Information about the author:

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Bershtein L.L. – MD, professor.

E-mail: L_berstein@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. on behalf of Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
- Fihn S.D., Gardin J., Abrams J. on behalf of Writing Committee Members. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2564–2603. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
- National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(6)suppl4:1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) Приложение 4:1–36).
- Berstein L.L., Katamadze N.O., Andreeva A.E., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. Revascularization or conservative strategy in patients with stable coronary heart disease: a contemporary view. *Kardiologiya* 2014;54(1):64–72. Russian (Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Андреева А.Е., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Реваскуляризация или консервативная тактика при стабильной ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. *Кардиология* 2014;54(1):64–72). DOI: 10.18565/cardio.2014.1.64–72.
- Windecker S., Kohl P., Alfonso F., on behalf of Task Force Members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35(37):2541–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278
- Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., on behalf of Writing Committee Members. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652–e735. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823c074e.

7. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J., Soares P.R., Ribeiro E.E., Pereira A.C., Favarato D., Rocha A.S., Hueb A.C., Ramires J.A. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–957. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669
8. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P., Maron D.J., Zhang Z., Jurkovicz C., Zhang W., Hartigan P.M., Lewis C., Veledar E., Bowen J., Dunbar S.B., Deaton C., Kaufman S., O'Rourke R.A., Goeree R., Barnett P.G., Teo K.K., Boden W.E.; COURAGE Trial Research Group, Mancini G.B. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677–687. DOI: 10.1056/NEJMoa072771
9. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., Kent K., Lago R.M., Lezama C., Hueb W., Weiss M., Slater J., Frye R.L.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492–1500. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978247
10. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z., Jagic N., Möbius-Winkler S., Rioufol G., Witt N., Kala P., MacCarthy P., Engström T., Oldroyd K.G., Mavromatis K., Manoharan G., Verlee P., Frobert O., Curzen N., Johnson J.B., Jüni P., Fearon W.F.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
11. Pursnani S., Korley F., Gopaul R., Kanade P., Chandra N., Shaw R.E., Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476–490. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
12. Thomas S., Gokhal R., Boden W.E., Devereaux P.J. A meta-analysis of randomized control trials comparing percutaneous coronary interventions with medical therapy in stable angina pectoris. *Canadian Journal of Cardiology* 2013;29(4):472–482. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010
13. Oda S., Otsuki S., Kurokawa Y., Hoshiyama Y., Nakajima M., Neo M. A new method for meniscus repair using type I collagen scaffold and infrapatellar fat pad. [Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't] *J Biomater Appl* 2015;29(10):1439–1448. DOI: 10.1177/0885328215568984
14. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P., Ben-Yehuda O., Katz A., Jones P.G., Olmsted A., Belardinelli L., Chaitman B.R. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038–2045. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011
15. Bangalore S., Maron D.J., Hochman J.S. Evidence-Based Management of Stable Ischemic Heart Disease Challenges and Confusion. *JAMA* 2015;314(18):1917–1918. DOI:10.1001/jama.2015.11219.
16. Califf R.M., Phillips H.R. 3rd, Hindman M.C., Mark D.B., Lee K.L., Behar V.S., Johnson R.A., Pryor D.B., Rosati R.A., Wagner G.S. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055–1063. DOI: 10.1016/S0735-1097(85)80005-X.
17. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W., Davis K., Killip T., Passamani E., Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91963-1
18. Jeremias A., Kaul S., Rosengart T.K., Gruberg L., Brown D.L. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122(2):152–161. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.07.027.
19. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
20. Brooks M.M., Chaitman B.R., Nesto R.W., Hardison R.M., Feit F., Gersh B.J., Krone R.J., Sako E.Y., Rogers W.J., Garber A.J., King S.B. 3rd, Davidson C.J., Ikeno F., Frye R.L.; The BARI 2D Study Group. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the BARI 2D Trial. *Circulation* 2012;126(17):2115–2124. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092973.
21. Hachamovitch R., Rozanski A., Shaw L.J., Stone G.W., Thomson L.E.J., Friedman J.D., Hayes S.W., Cohen I., Germano G., Bermanet D.S. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-test myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–1024. DOI:10.1093/eurheartj/ehq500.
22. Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S.W., Thomson L.E., Germano G., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol* 2006;13:768–778. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2006.08.017.
23. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16. DOI:10.1056/NEJMoa070829.
24. Trikalinos T.A., Alsheikh-Ali A.A., Tatsioni A., Nallamothu B.K., Kent D.M. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9667):911–918. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60319-6.
25. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Di Nisio M., Siletta M.G., Maione A., Alfonso F., Clemmensen P.M., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D., Schaefer P., Sousa Uva M., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A., Kolh P., Jüni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
26. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B., van't Veer M., Klauss V., Manoharan G., Engström T., Oldroyd K.G., Ver Lee P.N., MacCarthy P.A., De Bruyne B.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–184. DOI:10.1016/j.jacc.2010.04.012.
27. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–2907. DOI: 10.1161/01
28. Sorajja P., Chareonthaitawee P., Rajagopalan N., Miller T.D., Frye R.L., Hodge D.O., Gibbons R.J. Improved survival in asymptomatic diabetic

- patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(suppl 9):I311–I316. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525022.
29. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M., Weintraub W.S., O'Rourke R.A., Dada M., Spertus J.A., Chaitman B.R., Friedman J., Slomka P., Heller G.V., Germano G., Gosselin G., Berger P., Kostuk W.J., Schwartz R.G., Knudtson M., Veledar E., Bates E.R., McCallister B., Teo K.K., Boden W.E.; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–1291. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
 30. Shaw L.J., Weintraub W.S., Maron D.J., Hartigan P.M., Hachamovitch R., Min J.K., Dada M., Mancini G.B., Hayes S.W., O'Rourke R.A., Spertus J.A., Kostuk W., Gosselin G., Chaitman B.R., Knudtson M., Friedman J., Slomka P., Germano G., Bates E.R., Teo K.K., Boden W.E., Berman D.S. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243–250. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.018.
 31. Gada H., Kirtane A.J., Kereiakes D.J., Bangalore S., Moses J.W., Généreux P., Mehran R., Dangas G.D., Leon M.B., Stone G.W. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1194–1199. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.556.
 32. Stergiopoulos K., Boden W.E., Hartigan P., Möbius-Winkler S., Hambrecht R., Hueb W., Hardison R.M., Abbott J.D., Brown D.L. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):232–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
 33. Hachamovitch R., Di Carli M.F. Contemporary reviews in cardiovascular medicine methods and limitations of assessing new noninvasive tests. Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008;117:2793–2801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006.
 34. Wijeyesundera H.C., Bennell M.C., Qiu F., Ko D.T., Tu J.V., Wijeyesundera D.N., Austin P.C. Comparative-effectiveness of revascularization versus routine medical therapy for stable ischemic heart disease: A Population-Based Study. *J Gen Intern Med* 2014;29(7):1031–1039. DOI: 10.1007/s11606-014-2813-1.
 35. Hachamovitch R., Johnson J., Hlatky M., Branscomb E., Ridner M.L., Beanlands R., Chow B., Berman D.S., Shaw L.J., Lesser J., Chareonthaitawee P., Johnson B., Gaber M., Hainer J., Di Carli M.F. Short-term referral rates to catheterization after noninvasive cardiac imaging: results from the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in cad (SPARC) trial 90 day follow-up (abstr). *Circulation* 2009;120:S486.
 36. Maron D.J., Boden W.E. Why optimal medical therapy should be a universal standard of care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(7):774–776. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.018.
 37. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. on behalf of Writing Committee Members. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25-PA):2889–2934. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
 38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
 39. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:472–477. DOI:10.1046/j.1365-2125.2002.01688.x.
 40. McAfee A.T., Ming E.E., Seeger J.D., Quinn S.G., Ng E.W., Danielson J.D., Cutone J.A., Fox J.C., Walker A.M. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:444–453. DOI: 10.1002/pds.1281.
 41. Zadiionchenko V.S., Shehjan G.G., Shahraj N.B., Shhikota A.M., Jalymov A.A. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, microcirculation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. *Consilium Medicum* 2011;13(5):3–10. Russian (Задиионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б., Шикота А.М., Яльмов А.А. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum* 2011;13(5):3–10).
 42. Lazar L.D., Pletcher M.J., Coxson P.G., Bibbins-Domingo K., Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011;124:146–153. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986349.
 43. Stone G.W., Hochman J.S., Williams D.O., Boden W.E., Ferguson T.B.Jr, Harrington R.A., Maron D.J. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia. The case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:81–99. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.056.

Поступила 10.12.15 (Received 10.12.15)

Практические аспекты использования перорального антикоагулянта ривароксабана для профилактики неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.75-82>

И.С. ЯВЕЛОВ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Явелов И.С. E-mail: yavelov@yahoo.com

В обзоре рассматриваются основания для длительного применения антикоагулянтов после острого коронарного синдрома, анализируются результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 и формулируются основные особенности использования ривароксабана для предупреждения неблагоприятных исходов у больных данной категории, важные с практической точки зрения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, пероральные антикоагулянты, ривароксабан.

Practical Aspects of the Use of Oral Anticoagulant Rivaroxaban for the Prevention of Adverse Outcomes After Acute Coronary Syndrome

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.75-82>

I.S. YAVELOV

Russian National Research State Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Contact information: Yavelov I.S. E-mail: yavelov@yahoo.com

This review examines the reasons for long-term use of anticoagulants after an acute coronary syndrome, the study analysis the results of ATLAS ACS 2-TIMI 51 and with the main features of the use of rivaroxaban for the prevention of adverse outcomes in patients of this category that are important from a practical point of view.

Key words: acute coronary syndrome; myocardial infarction; oral anticoagulants rivaroxaban.

Несмотря на современное лечение острого коронарного синдрома (ОКС), частота неблагоприятных исходов в среднесрочной и более отдаленной перспективе остается неприемлемо высокой. Так, в ретроспективном когортном исследовании, объединившем сведения из национальных баз данных Швеции о 97 254 больных, которые были госпитализированы с инфарктом миокарда (ИМ) с 2006 по 2011 г. и оставались в живых в течение 1 нед после выписки, совокупная частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений, развития несмертельного повторного ИМ или несмертельного инсульта в течение ближайшего года составила 18,3% [1]. У больных, не имевших указанных неблагоприятных исходов в первые 12 мес, их частота в последующие 3 года составила 20%. По данным Британской и Бельгийской частей регистра GRACE, за 5 лет не было существенных различий по смертности у лиц, перенесших ИМ со стойким подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), ИМ без подъема сегмента ST или нестабильную стенокардию (19%, 22 и 17% соответственно), причем среди умерших после ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ летальный исход наступал после выписки в 68% случаях, при ИМ без подъема сегмента ST — в 86% случаев, при нестабильной стенокардии — у 97% больных [2].

Причину возобновления ишемии миокарда после ОКС изучали в проспективном исследовании PROSPECT, включившем 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование. Сумма случаев смерти от кардиальных причин, остановки сердца, ИМ или госпитализации из-за нестабиль-

ной стенокардии за 3 года составила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после ОКС [3]. При этом оказалось, что только половина случаев повторного утяжеления коронарной болезни сердца обусловлена стенозами, ответственными за первоначальное возникновение ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Очевидно, это свидетельствует о том, что усилия по вторичной профилактике ОКС должны быть направлены не только на профилактику тромбоза стента в стенозе, ставшего причиной нестабильности, но и на предотвращение тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения, ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, длительное усиленное антитромботическое лечение — как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве ранимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Таким образом, в настоящее время существует потребность в улучшении подходов к длительной вторичной профилактике коронарного тромбоза после перенесенного ОКС. Одним из способов улучшить прогноз заболевания является повышение эффективности антитромботического лечения. Вместе с тем большая степень угнетения процессов тромбообразования обычно сопряжена с увеличением частоты кровотечений, поэтому насущной задачей является обеспечение приемлемого соотношения пользы и риска антитромботических вмешательств. Этого можно добиться как за счет появления более эффективных и безопасных режимов лечения, так и за счет избирательного применения усиленной антитромботической терапии у пациентов с достаточно высоким риском развития

© И.С. Явелов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 75—82

тромботических осложнений (когда ожидаемая польза активного лечения максимальна), с одной стороны, и не слишком выраженной опасностью спровоцировать тяжелое кровотечение — с другой.

Наиболее распространенным подходом к длительной вторичной профилактике коронарного тромбоза после ОКС у больных, не имеющих показаний к длительному использованию антикоагулянтов, является сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ клопидогрела, которое рекомендуется использовать на протяжении ближайшего года [4–8]. Повысить эффективность лечения больных отдельных категорий с ОКС можно за счет замены клопидогрела блокаторами рецептора P2Y₁₂ с более выраженным подавлением функциональной активности тромбоцитов — тикагрелором или прасутгрелом.

Другое перспективное направление — усилить антитромботическое лечение за счет добавления к сочетанию АСК и клопидогрела перорального антикоагулянта.

Основания для длительного применения антикоагулянтов после ОКС. Процессы свертывания крови, приводящие к образованию фибрина, и активация тромбоцитов, приводящая к их агрегации, тесно взаимосвязаны. Так, сборка протромбиназного комплекса, необходимого для образования тромбина, происходит на поверхности активированных тромбоцитов. Появившийся тромбин, с одной стороны, по механизму обратной связи может усилить свое образование, с другой, за счет активации соответствующего рецептора на мембране тромбоцитов способствует дальнейшему повышению их функциональной активности [9]. Уменьшение количества образовавшегося тромбина или блокада его воздействия антикоагулянтами способствует заметному усилению антитромботического эффекта. В настоящее время такой подход реализуется в первую неделю лечения ОКС за счет парентерального введения антикоагулянтов.

Вместе с тем свидетельства повышенного образования тромбина после ОКС сохраняются намного дольше. Так, в проспективном исследовании P.A. Merlini и соавт. уровень в плазме крови биохимических маркеров, свидетельствующих о продолжающемся образовании тромбина (фрагмент протромбина 1+2, фибринопептид А), у многих пациентов с неосложненным течением заболевания сохранялся повышенным через 6 мес после ИМ и эпизода нестабильной стенокардии [10]. Аналогичный результат получен при изучении концентрации фрагмента протромбина 1+2 в плазме крови у 319 последовательно поступивших больных в исследовании GUSTO IIb, причем усредненное значение этого показателя не снижалось и через 12 мес от начала заболевания [11]. Анализ уровня фрагмента протромбина 1+2 и D-димера в крови у 485 больных ОКС без стойкого подъема сегмента ST в исследовании CURE показал, что концентрации этих маркеров активации системы гемостаза повышаются к 7-м и не снижаются к 30-м суткам после начала лечения, а добавление к АСК клопидогрела влияния на данный процесс не оказывает [12]. Все это делает привлекательной гипотезу о возможности повысить эффективность профилактики неблагоприятных исходов после ОКС с помощью длительного использования антикоагулянта.

В клинических исследованиях возможность предупреждения коронарных осложнений после ОКС за счет длительного применения антикоагулянтов продемонстрирована на примере антагонистов витамина К. Согласно накопленным фактам, антагонисты витамина К могут без потери эффективности

лечения заменить клопидогрел в составе двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии при целевых значениях международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,5, а при целевом МНО 2,5–3,5, по-видимому, способны конкурировать с сочетанием этих двух антиагрегантов [13–20].

Хотя при добавлении антагониста витамина К к сочетанию АСК и клопидогрела ожидается уменьшение числа повторных ИМ, риск крупных кровотечений достаточно высок и способен нивелировать пользу от дополнительного снижения частоты развития осложнений, связанных с активацией тромбообразования в коронарных артериях [13, 18, 21, 22]. Поэтому трехкомпонентная антитромботическая терапия с длительным использованием антагонистов витамина К в настоящее время рассматривается преимущественно у больных ОКС, подвергнутых коронарному стентированию и одновременно нуждающихся в длительном использовании лечебных доз антикоагулянтов (в частности, при наличии фибрилляции предсердий). Ее применение в остальных случаях обычно не оправдано.

Опыт сочетания антагонистов витамина К с АСК и клопидогрелом указывает на важность выбора дозы перорального антикоагулянта в составе трехкомпонентной антитромботической терапии, которая должна быть подобрана таким образом, чтобы неизбежное увеличение опасности кровотечений оказалось приемлемым с клинической точки зрения и в итоге не препятствовало проявлению ожидаемого положительного влияния на частоту развития ишемических осложнений. Единственным пероральным антикоагулянтом, при клиническом изучении которого эта цель была достигнута, является ривароксабан.

Ривароксабан в профилактике неблагоприятных исходов после ОКС: основные результаты исследования ATLAS ACS 2—TIMI 51. Ривароксабан был одобрен Европейским медицинским агентством для использования при ОКС после появления результатов крупного (15 526 больных) проспективного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ATLAS ACS 2—TIMI 51 [23, 24]. Этому клиническому испытанию предшествовало аналогичное исследование ATLAS ACS—TIMI 46 меньшего размера (3491 больной), в результате которого из многих вариантов были выбраны две дозы ривароксабана, перспективные для дальнейшего изучения в добавлении к АСК и ее сочетанию с клопидогрелом — 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки [25].

Представление о контингенте больных ОКС, к которым относятся результаты исследования ATLAS ACS 2—TIMI 51, можно составить на основании критериев включения в это клиническое испытание и исключения из него (табл. 1). В исследовании следовало отбирать больных ИМ или нестабильной стенокардией с высоким риском неблагоприятного течения заболевания (наличием смещений сегмента ST на ЭКГ или высокими значениями индекса риска TIMI). При этом больные моложе 54 лет должны были иметь сахарный диабет или ИМ в анамнезе. Таким образом, речь идет об ОКС с достаточно высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

В исследовании ривароксабана при ОКС не включали больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов. Это крайне важно, поскольку изучавшаяся доза ривароксабана была в 2–4 раза ниже, чем необходима для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий (15–20 мг 1 раз в сутки) или длительного лечения проксимального тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной

артерии (20 мг 1 раз в сутки). Причина выбора более низкой дозы ривароксабана при ОКС — стремление уменьшить риск кровотечений, когда препарат применяется не в качестве монотерапии, а в сочетании с двумя антиагрегантами. К другим важным ограничениям относили неприемлемо высокий риск кровотечений, включавший внутричерепное кровотечение в анамнезе. Ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе не служили препятствием для изучения ривароксабана в сочетании с АСК, но были отнесены к критериям невключения, когда одновременно применяли два антиагреганта. Как и в других исследованиях ривароксабана, ограничивающим фактором являлся клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.

Рандомизация в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 осуществлялась с учетом решения врачей использовать монотерапию АСК или ее сочетание с производным тиенопиридина (клопидогрелом или тиклопидином). В итоге 93,2% больных получали два антиагреганта и только у 1049 использовалась монотерапия АСК. Соответственно, полученные результаты имеют отношение, прежде всего, к случаям, когда низкая доза перорального антикоагулянта добавляется к сочетанию АСК с клопидогрелом или тиклопидином,

Одну из двух доз ривароксабана или плацебо добавляли к антиагрегантам в первые 7 сут (медиана 4,7 сут) после госпитализации (вслед за прекращением парентерального введения антикоагулянта), когда состояние больных было стабилизировано и завершены первоначальные этапы лечения ОКС (включая реваскуляризацию миокарда).

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 достаточно хорошо представлены больные ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (50,3%), ИМ без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (25,6%), нестабильной стенокардией (24%) с умеренным и высоким риском неблагоприятного исхода (96,1% в этой категории имели сумму баллов по шкале TIMI не ниже 3).

Тромболитическая терапия при ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ выполнялась 25,6%, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) для лечения ОКС — 60,1% пациентов. Таким образом, исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 позволяет проследить эффекты ривароксабана у широкого круга больных ОКС и высоким риском неблагоприятного течения заболевания и охарактеризовать его эффективность и безопасность при различных подходах к ведению подобных больных. Единственной подгруппой, мало представленной в данном клиническом испытании, является ОКС, в ранние сроки обусловивший необходимость операции коронарного шунтирования (всего 62 больных).

Основной результат исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 был положительным: сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в среднем за 13,1 мес составила 8,9% в группах ривароксабана и 10,7% в группе плацебо, что соответствует снижению риска на 16% ($p=0,008$). В итоге предотвращено 17 неблагоприятных исходов на каждые 1000 леченых пациентов. Эффективность ривароксабана существенно не различалась при ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, ИМ без стойкого подъема сегмента ST и у больных нестабильной стенокардией, имевших, согласно критериям отбора, повышенный риск неблагоприятного течения заболевания.

Результаты сопоставления двух изучавшихся доз ривароксабана с плацебо приведены в табл. 2. Обе дозы обеспечивали равное снижение риска суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Наряду с этим в группе пациентов, рандомизированных к дозе ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки, отмечалось достоверное снижение риска тромбоза стента на 35%, сердечно-сосудистой и общей смертности на 34 и 32% соответственно. С другой стороны, добавление к лечению ривароксабана способствовало увеличению риска крупных кровотечений по критериям TIMI, не связанных с операцией коронарного шунтирования, в 3,46 раза и внутричерепных

Таблица 1. Критерии включения в исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 и основные критерии исключения из него [23, 24]

Критерии включения
Возраст не моложе 18 лет с симптомами в покое, заставляющими подозревать ОКС, длящимися >10 мин и возникшими в предшествующие 48 ч ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (изменения на ЭКГ с повышением уровня КФК-МВ или кардиоспецифичного тропонина в крови) ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ (повышение уровня КФК-МВ или кардиоспецифичного тропонина в крови в сочетании с преходящим подъемом или депрессией ST, или изменениями зубца T, или свежим тромбозом, по данным коронарной ангиографии) Нестабильная стенокардия (преходящие или сохраняющиеся смещения ST >0,1 мВ или индексе TIMI≥4) Больные моложе 54 лет должны были иметь также сахарный диабет или ИМ в анамнезе
Основные критерии исключения
Неприемлемо высокий риск кровотечений: активное кровотечение (внутреннее или клинически значимое) в ближайшие 30 дней Внутричерепное кровотечение в анамнезе Клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в ближайший 1 год Число тромбоцитов <90 000 в мм ³ МНО>1,5 Кардиогенный шок Рефрактерные желудочковые аритмии Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе (для планируемого сочетания АСК с производным тиенопиридина) Постоянное использование антикоагулянтов Состояния, требующие длительного использования антикоагулянтов (кроме фибрилляции предсердий у больных моложе 60 лет с единственным эпизодом более 2 лет назад в отсутствие клинических или ультразвуковых признаков сердечно-легочного заболевания) Значимое заболевание печени, активность АлАТ в крови >5 раз выше верхней границы нормы или >3 раз выше верхней границы нормы в сочетании с уровнем билирубина в крови >2 раз выше верхней границы нормы Клиренс креатинина <30 мл/мин Уровень гемоглобина в крови <10 г/дл Необходимость в длительном (>4 нед) использовании нестероидных противовоспалительных средств Лечение сильными ингибиторами СУР 3А4 или Р-гликопротеина

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром; ИМ — инфаркт миокарда; ЭКГ — электрокардиограмма; МНО — международное нормализованное отношение; КФК-МВ — фракция МВ креатинфосфокиназы; АСК — ацетилсалициловая кислота; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

кровотечений в 2,83 раза. При этом риск смертельных кровотечений не увеличился. В итоге в абсолютном выражении в группе ривароксабана на каждую 1000 леченых пациентов было предотвращено 17 случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, 14 сердечно-сосудистых смертей, 16 смертей от всех причин, 7 тромбозов стента ценой 12 крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, и 2 внутричерепных кровотечений. Несмотря на увеличение частоты серьезных кровотечений, итоговый клинический эффект — снижение сердечно-сосудистой и общей смертности — указывает на преобладание пользы от добавления очень низкой дозы ривароксабана к антиагрегантам у больных с высоким риском неблагоприятного исхода, недавно перенесших ОКС. Именно эта доза ривароксабана и была рекомендована к практическому использованию.

У больных, рандомизированных к приему ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки, отмечено еще более выраженное увеличение риска крупных и внутричерепных кровотечений, и не было положительного влияния на смертность. В итоге применение этой дозы признано неоправданным.

В дальнейшем был проведен анализ в подгруппах, позволяющий оценить роль ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в ситуациях, наиболее приближенных к повседневной практике лечения больных ОКС. Так, в подгруппе больных, исходно получавших АСК в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином, итоги оценки эффективности ривароксабана воспроизвели общий результат исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51: при сравнении с плацебо снижение риска суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта составило 15% ($p=0,039$), сердечно-сосудистой смерти 38% ($p<0,001$), смерти от всех причин 36% ($p<0,001$), что соответствовало предотвращению 14, 17 и 18 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченых пациентов соответственно. Сходный результат получен для ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, причем положительное влияние добавления очень низкой дозы ривароксабана к сочетанию двух антиагрегантов на сердечно-сосудистую смертность при ЧКВ, тромболитической терапии и у больных, оставшихся без реперфузионного лечения, существенно не различалось [27]. Добавление ривароксабана способствовало снижению риска тромбоза как голометаллических стентов, так и стентов, выделяющих лекарственные вещества, и в целом у больных, подвергшихся стентированию сосудов, риск сердечно-сосудистой смерти в группе ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки был ниже на 44% ($p=0,014$) [28]. Добавление к антиагрегантам ривароксабана способствовало

снижению риска развития ИМ 1-го типа (по совокупным данным на 20%; $p=0,01$) как со сравнительно небольшим повышением уровней кардиоспецифичного тропонина или КФК-MB в крови, так и в случаях, когда речь идет об обширном некрозе миокарда (пиковая концентрация сердечного тропонина от 200 или КФК-MB от 10 раз выше верхней границы нормы) [29].

Таким образом, очевидно, что добавление низкой дозы ривароксабана к сочетанию АСК с клопидогрелом или тиклопидином у больных ОКС при достаточно высоком риске неблагоприятного исхода, с одной стороны, позволяет уменьшить частоту тромботических осложнений, с другой — может спровоцировать клинически значимые кровотечения. В целом представляется, что польза изученного подхода превосходит риск, поскольку в итоге отмечено снижение смертности. Тем не менее в подобной ситуации особую актуальность приобретает вопрос, у каких категорий больных польза от усиления антитромботического лечения в наибольшей степени превосходит риск развития клинически значимых кровотечений. Иногда ответ можно получить при анализе подгрупп пациентов.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 степень снижения риска суммы сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в различных подгруппах больных существенно не различалась [24]. Единственное исключение — малочисленная подгруппа с ИИ или ТИА в анамнезе, в которой при добавлении ривароксабана к монотерапии АСК отмечалась тенденция к увеличению частоты неблагоприятных исходов. Соответственно, наличие инсульта или ТИА в анамнезе считается противопоказанием к добавлению низкой дозы ривароксабана к антиагрегантам при ОКС. Не отмечено существенных отличий и по степени увеличения риска крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования. Таким образом, анализ подгрупп в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 не дает возможности определить, у каких категорий больных, включенных в это клиническое испытание, применение ривароксабана наиболее оправдано.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ абсолютной частоты предотвращенных и спровоцированных неблагоприятных исходов. Его результат представлен в табл. 3. Наиболее благоприятным соотношением эффективности (уменьшение числа ишемических событий вне связи с кровотечением) и риска (возникновение наиболее опасных кровотечений) оказалось в подгруппе пациентов с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда в крови (с ИМ), не имевших инсульта или ТИА в анамнезе [30]. Снижение риска суммы

Таблица 2. Результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51: сопоставление эффективности и безопасности двух доз ривароксабана с плацебо [24, 26]

Исходы	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки		Ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки	
	Δ ОР по сравнению с плацебо	<i>p</i>	Δ ОР по сравнению с плацебо	<i>p</i>
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	-16%	0,02	-15%	0,03
• сердечно-сосудистая смерть	-34%	0,002	-6%	0,63
• ИМ	-10%	0,27	-21%	0,02
• инсульт	+13%	0,56	+34%	0,15
Тромбоз стента	-35%	0,02	-27%	0,08
Крупные кровотечения по критериям TIMI, не связанные с операцией коронарного шунтирования	3,46	<0,001	4,47	<0,001
Внутричерепные кровотечения	2,83	0,04	3,74	0,005
Смертельные кровотечения	-33%	0,47	1,72	0,20
Общая смертность	-32%	0,002	-5%	0,66

Примечание. ОР — относительный риск.

Таблица 3. Соотношение эффективности и безопасности добавления ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к сочетанию АСК с клопидогрелом или тиклопидином: сравнение с плацебо [30]

Подгруппа больных	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	Сердечно-сосудистая смерть	Соотношение эффективности* и безопасности**
Все больные в исследовании	ОР -16% Δ -1,6% NNT 63	ОР -34% Δ -1,4% NNT 71	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без инсульта или ТИА в анамнезе	ОР -19% Δ -1,8% NNT 56	ОР -37% Δ -1,5% NNT 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с повышенным уровнем биомаркеров в крови (с ИМ) без инсульта или ТИА в анамнезе	ОР -20% Δ -2,1% NNT 48	ОР -45% Δ -2,0% NNT 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

Примечание. * — изменение суммы случаев не связанной с кровотечениями сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта; ** — возникновение смертельных или внутричерепных кровотечений с симптомами. NNT (number needed to treat) — число больных, у которых надо добавить ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к сочетанию АСК с клопидогрелом для предотвращения 1 неблагоприятного исхода; Δ — разница долей больных в пользу при сравнении с группой плацебо.

случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта составило у них 20% ($p=0,007$), сердечно-сосудистой смертности 45% ($p<0,001$), общей смертности 42% ($p<0,001$). В итоге именно о таких больных идет речь в официальных показаниях к применению ривароксабана после недавно перенесенного ОКС.

Таким образом, согласно результатам исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, у больных ОКС, не имеющих показаний к длительному использованию высоких доз антикоагулянтов, добавление к сочетанию АСК с клопидогрелом или тиклопидином очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) в среднем на 1 год способствует снижению совокупной частоты развития инсульта, тромбоза стента, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Это преимущество распространяется на больных ИМ с подъемом сегмента ST и больных ОКС без подъемов сегмента ST, имеющих высокий риск неблагоприятного течения заболевания. Данный подход сопровождается увеличением частоты возникновения клинически значимых кровотечений, однако опасность смертельных кровотечений не увеличивается и при надлежащем отборе больных ожидаемая польза перевешивает риск. В настоящее время наилучшими кандидатами для использования данного режима антитромботической терапии после ОКС представляются больные ИМ без инсульта или ТИА в анамнезе и высокого риска кровотечений (как минимум критериев исключения из исследования ATLAS).

Практические аспекты применения ривароксабана после ОКС. Несомненно, что на практике ривароксабан должен использоваться именно у больных тех категорий и именно таким образом, как это было изучено в исследовании ATLAS ACS-TIMI 51. Длительное (не менее 1 года) применение ривароксабана в очень низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) следует добавить к сочетанию АСК с клопидогрелом или тиклопидином через 1–7 дней от начала лечения ОКС после прекращения парентерального введения антикоагулянта и завершения первоначальных стратегий лечения (включая ЧКВ) у достигших стабильного состояния больных ИМ (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ) как минимум без высокого риска развития кровотечений, инсульта или ТИА в анамнезе, фибрилляции предсердий и других показаний к длительному применению более высоких доз антикоагулянтов, клиренса креатинина <30 мл/мин, существенного заболевания печени, применения сильных ингибиторов СYP 3A4 и гликопротеина P.

В настоящее время после коронарного стентирования при ОКС у больных фибрилляцией предсердий с низким риском развития инсульта (сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc1

у мужчин или 2 у женщин) в качестве альтернативы подходам с использованием лечебных доз пероральных антикоагулянтов предлагают ограничиться двухкомпонентной антитромботической терапией [4]. Подобные больные могли включаться и в исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51, что может сделать их потенциальными кандидатами для использования сочетания АСК, клопидогрела и низкой дозы ривароксабана (см. табл. 1). Однако последствия отказа от профилактики инсульта надлежащими дозами антикоагулянтов у больных этой категории остаются невыясненными.

Впервые возможность использования ривароксабана при ОКС предусмотрена в рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, обновленных в 2012 г. [6]. Указано, что его применение в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) можно рассматривать у отдельных больных, получающих АСК и клопидогрел при низком риске развития кровотечений (класс IIb, степень доказанности В). В последующем этот текст был воспроизведен для случаев выполнения ЧКВ при ОКС в рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, обновленных в 2014 г. [8]. В обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, появившейся в 2015 г., отмечено, что «у больных ИМ без подъема ST, с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения, без инсульта или ТИА в анамнезе, получающих АСК и клопидогрел, низкая доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки в течение примерно 1 года) может рассматриваться после прекращения парентерального введения антикоагулянтов» (класс IIb, степень доказательности В) [4].

При этом в рекомендациях не указано, каким образом выделять пациентов с низким риском кровотечения (или опасностью кровотечения, при которой добавление ривароксабана к антиагрегантам представляется оправданным). Предлагают только соблюдать осторожность у больных в возрасте старше 75 лет и с массой тела менее 60 кг [4]. Анализ исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 не дает по этому поводу особых указаний. Существующие шкалы оценки риска развития крупных кровотечений (CRUSADE, HAS-BLED и др.) не использовались для отбора больных к лечению ривароксабаном после ОКС и, соответственно, возможность их применения для этой цели неясна. В такой ситуации представляется разумным ограничить широкое применение ривароксабана как минимум у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, которые

не включались в исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (см. табл. 1). **Ривароксабан и монотерапия АСК.** У 1049 (6,8%) больных, включенных в исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51, по тем или иным причинам с самого начала изучения использовалась монотерапия АСК. Из-за малого числа больных с достаточной надежностью судить об эффективности применения ривароксабана в этой подгруппе не представляется возможным. После увеличения числа наблюдений до 1604 за счет учета результатов применения ривароксабана в дополнение к монотерапии АСК в исследовании ATLAS ACS-TIMI 46, выполненном по аналогичному протоколу, оказалось, что риск суммы сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта достоверно ниже в группах ривароксабана ($p=0,016$) [31].

У отдельных больных в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 длительность использования ривароксабана была существенно больше 1 года и могла достигать 31 мес. Среди больных, исходно получавших сочетание АСК с клопидогрелом или тиклопидином, через 6 мес и более 72,6% продолжали принимать два антиагреганта. Через 12 мес и более производное тиенопиридина принимали 45,4% больных, через 18 мес и более — 19,4%. При этом несмотря на переход многих больных на монотерапию АСК, после 12 мес кривые накопления неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, а также сердечно-сосудистая и общая смертность) продолжали расходиться в пользу ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Все это позволяет надеяться, что при достаточно высоком риске неблагоприятного исхода продление приема ривароксабана может оказаться полезным и за пределами 1 года после ОКС, когда большинство больных прекращают двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию и переходят на монотерапию АСК. Однако поскольку число наблюдений в столь отдаленные сроки заболевания было сравнительно небольшим, фактов для определенных практических рекомендаций пока недостаточно [4].

Сопоставление доступных возможностей усиленного антитромботического лечения после ОКС. В настоящее время в нашей стране у больных, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов, существуют две возможности повысить эффективность профилактики неблагоприятных исходов ОКС с помощью антитромботической терапии — предпочесть сочетанию АСК с клопидогрелом ее сочетание с тикагрелором или к сочетанию АСК с клопидогрелом добавить низкую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) [26, 32]. Оба подхода обеспечивают снижение совокупного риска сердечно-сосудистой смерти, развития ИМ или инсульта, а также опасности тромбоза стента, сердечно-сосудистой и общей смертности ценой роста

частоты крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования. Поскольку прямого сопоставления не проводилось, судить об их сравнительной эффективности и безопасности нельзя. Наиболее очевидными являются различия по контингентам изученных больных и особенностям применения на практике, на которые стоит обратить внимание при принятии решения.

Тикагрелор изучен и рекомендуется при ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ у больных с умеренным и высоким риском неблагоприятного исхода, а также при планируемом первичном ЧКВ у больных ИМ со стойким подъемом сегмента ST. Соотношение эффективности и безопасности сочетания ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с АСК и клопидогрелом или тиклопидином было наиболее благоприятным при ИМ. При этом анализ в подгруппах больных ИМ со стойким подъемом сегмента ST указывает на возможность длительного использования ривароксабана не только после первичного ЧКВ, но и после тромболитической терапии, а также у больных, оставшихся без реперфузионного лечения.

У больных ИИ или ТИА в анамнезе применение тикагрелора возможно, в то время как добавление ривароксабана к антиагрегантам противопоказано.

Лечение тикагрелором должно быть начато как можно раньше в первые сутки после возникновения симптомов, в то время как ривароксабан добавляют в первую неделю лечения у больных, находящихся в стабильном состоянии, после прекращения парентерального введения антикоагулянтов для лечения ОКС.

Очевидно также, что добавлять ривароксабан к сочетанию АСК с тикагрелором или прасугрелом нельзя.

Заключение

Частота неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома в среднесрочной и более отдаленной перспективе остается неприемлемо высокой. Одним из путей улучшить прогноз заболевания является усиление антитромботического лечения, по крайней мере, в случаях, когда опасность неблагоприятных исходов велика и нет чрезмерного риска спровоцировать тяжелое кровотечение. При отсутствии фибрилляции предсердий и других показаний к длительному применению высоких доз антикоагулянтов одним из таких подходов является добавление к сочетанию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тиклопидином низкой дозы ривароксабана. При соответствующем отборе больных это может способствовать дополнительному снижению совокупной частоты неблагоприятных исходов, опасности тромбоза стента, сердечно-сосудистой и общей смертности.

Сведения об авторе:

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Явелов И.С. - д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии.

E-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Russian National Research State Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Department of clinical pharmacology

Yavelov I.S. - MD, professor.

E-mail: yavelov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

- Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163–1170.
- Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., De Raedt H., Buyschaert I., Lambrechts D., Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
- Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mehran R., McPherson J., Farhat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W., for the PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C. behalf of participants 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. behalf of participants 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344–e426.
- Steg P.G., James S.K., Atar D. behalf of participants ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
- O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. behalf of participants ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013; 61:85–510.
- Windecker S., Kolh P., Alfonso F. behalf of participants 014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
- Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and Thrombin Generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1381–1389.
- Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., Ardissino D., Cattaneo M., Belli C., Mannucci P.M., Rosenberg R.D. Persistent Activation of Coagulation Mechanism in Unstable Angina and Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:61–68.
- Ardissino D., Merlini P.A., Bauer K.A., Galvani M., Ottani F., Franchi F., Bertocchi F., Rosenberg R.D., Mannucci P.M. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003;102:2731–2735.
- Eikelboom J.W., Weitz J.I., Budaj A., Zhao F., Copland I., Maciejewski P., Johnston M., Yusuf S. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;23:1771–1779.
- Yavelov I.S. Antithrombotic agents for preventing thrombotic and thromboembolic complications after acute coronary syndrome. *Atherothrombos* 2013;1:82–104. Russian (Явелов И.С. Анти-тромботические препараты в профилактике тромботических и тромбоемболических осложнений после острого коронарного синдрома. *Атеротромбоз* 2013;1:82–104).
- Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D., Lawler E., Cook J.R. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241–250.
- Andreotti F., Testa L., Giuseppe G.L., Biondi-Zoccai, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519–526.
- van Es R.F., Jonker J.J.C., Verheugt F.W.A., Deckers J.W., Grobbee D.E., for the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–113.
- Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969–974.
- Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., Hvelplund A., Andersson C., Jørgensen C., Madsen J.K., Hansen P.R., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
- Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsbøll N., Gislason G.H., Folke F., Andersen S.S., Schramm T.K., Abildstrøm S.Z., Poulsen H.E., Køber L., Torp-Pedersen C. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–1441.
- Testa L., Zoccai G.B., Porto I., Trotta G., Agostoni P., Andreotti F., Crea F. Adjusted Indirect Meta-Analysis of Aspirin Plus Warfarin at International Normalized Ratios 2 to 3 Versus Aspirin Plus Clopidogrel After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99:1637–1642.
- Vandvik P.O., Lincoff A. M., Gore J.M., Guterman D.D., Sonnenberg F.A., Alonso-Coello P., Akl E.A., Lansberg M.G., Guyatt G.H., Spencer F.A. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl.): e637–e668.
- Nikolsky E., Mehran R., Dangas G.D., Yu J., Parise H., Xu K., Pocock S.J., Stone G.W. Outcomes of Patients Treated With Triple Antithrombotic Therapy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Trial). *Am J Cardiol* 2012;109:831–838.
- Gibson C.M., Mega J.L., Burton P., Goto S., Verheugt F., Bode C., Plotnikov A., Sun X., Cook-Bruns N., Braunwald E. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;161:815–821.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. behalf of participants for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.

25. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., Burton P., Poulter R., Misselwitz F., Hricak V., Barnathan E.S., Bordes P., Witkowski A., Markov V., Oppenheimer L., Gibson C.M.; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
26. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Murphy S.A., Plotnikov A., Gotcheva N., Ruda M., Gibson C.M. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Rivaroxaban Doses in Acute Coronary Syndrome (from ATLAS ACS 2–TIMI 51). *Am J Cardiol* 2013;112:472–478.
27. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Burton P., Gabor K.R., Parkhomenko A., Tendera M., Widimsky P., Gibson C.M. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *JACC* 2013;61:1853–1859.
28. Cavender M.A., Gibson C.M., Braunwald E., Wiviott S.D., Murphy S.A., Toda Kato E., Plotnikov A.N., Amuchástegui M., Oude Ophuis T., van Hesse M., Mega J.L. The effect of rivaroxaban on myocardial infarction in the ATLAS ACS 2 - TIMI 51 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:468–74.
29. Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J., Bode C., Bassand J.-P., Verheugt F.W., Bhatt D.L., Goto S., Cohen M., Mohanavelu S., Burton P., Stone G., Braunwald E.; ATLAS-ACS 2 TIMI 51 Investigators. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *JACC* 2013; 62:286–90.
30. EMA: xarelto assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500144718.pdf
31. Advisory Committee Briefing Document «Rivaroxaban for Reducing the Risk of Thrombotic Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome», 8 December 2013. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM381464.pdf>.
32. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–1057.

Поступила 09.12.15 (Received 09.12.15)

Тромбоксан А2: механизмы образования и внутриклеточные сигнальные системы реализации

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.83-90>

Э.Ф. БАРИНОВ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Контактная информация: Баринов Э.Ф. E-mail: barinov.ef@gmail.com

Тромботическим осложнением ишемической болезни сердца является острый инфаркт миокарда, который возникает вследствие развития тромба на месте поврежденной атеросклеротической бляшки. При этом активация и агрегация тромбоцитов — ключевые процессы данного процесса. Эффективность применения ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела ограничивается остаточной реактивностью тромбоцитов, что указывает на необходимость исследования причин этого явления. Обзор посвящен изучению состояния внутриклеточных сигнальных систем, участвующих в реализации эффектов тромбоксана А2, оказываемых на тромбоциты, что позволяет конкретизировать новые молекулы-мишени для таргетной терапии при наличии резистентности к ацетилсалициловой кислоте.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоксан А2, внутриклеточные сигнальные системы.

Thromboxane A2: Mechanisms of Synthesis and Intracellular Signaling System of Realization

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.83-90>

E.F. BARINOV

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Contact information: Barinov E.F. E-mail: barinov.ef@gmail.com

One of major complications of ischemic heart disease is myocardial infarction, which develops as a result of thrombosis at the site of ruptured atherosclerotic plaque. Platelets activation and aggregation are the key events of this process. The efficiency of aspirin and/or clopidogrel use is limited by residual platelet reactivity what indicates the need to explore its mechanisms. This review covers intracellular signaling systems involved in realization of effects of the main platelet agonists in order to specify new molecules for the target therapy in case of aspirin resistance.

Key words: platelets; thromboxane A2; intracellular signaling system

Основным тромботическим осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который возникает вследствие развития тромба на месте поврежденной атеросклеротической бляшки. Активация и агрегация тромбоцитов (АТ) — ключевые процессы тромбогенеза. В этой связи разработка методов эффективной антиагрегантной терапии представляется актуальной проблемой кардиологии, если учитывать частоту рестенозов и тромбозов коронарных артерий, развивающихся у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ИБС, а также после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Остаточная реактивность тромбоцитов (сохранение высокой проагрегантной активности тромбоцитов) на фоне введения клопидогрела и/или ацетилсалициловой кислоты (АСК) в 5 раз увеличивает риск развития осложнений ИБС, что указывает на необходимость исследования причин этого явления [1, 2]. В настоящее время сохранение гиперактивности тромбоцитов при лечении АСК объясняют генетическим полиморфизмом. В этом отношении обращает внимание полиморфизм рецепторов тромбоцитов *GP1IIa* (*PIA*). У больных ИБС, которые ежедневно получают низкие дозы АСК, существует значительная и независимая ассоциация между экспрессией аллелей *GP1IIa PIA1* и возникновением стойкой гиперактивности [3]. Можно надеяться, что иден-

тификация генов, связанных с развитием резистентности к АСК, будет способствовать выявлению лиц, подверженных риску, однако не приближает к разработке эффективных методов лечения данного феномена.

Оригинальные исследования [4] ответили еще на один вопрос: может ли адренореактивность организма модулировать функцию тромбоцитов у пациентов, получавших АСК при ОИМ. Отмытые тромбоциты, выделенные у пациентов с ОИМ, получавших АСК в течение 48 ч, и больных контрольной группы (не получавших АСК), исследовали *in vitro*. В качестве стимуляторов АТ использовали арахидоновую кислоту (АК) или АК вместе с адреналином. АТ выявлена у 8 (17,8%) из 45 пациентов, причем частичное торможение тромбоксана А2 (ТхА2) достигало 80–90%. Тромбоциты оставшихся 37 пациентов не реагировали на АК и характеризовались торможением синтеза ТхА2 (превышающим 95% контрольного уровня). Тем не менее этот остаточный ТхА2 являлся критическим для функционального ответа тромбоцитов, о чем свидетельствует полное торможение АТ только в случае блокады рецепторов ТхА2, или при дополнительном введении АСК *in vitro*. Если тромбоциты этих пациентов одновременно стимулировали адреналином и АК, то у 25 из 37 пациентов регистрировался высокий уровень АТ (в среднем 73%), а синтез ТхА2 увеличивался в 5,5 раза. Оказалось, что фосфатидилинозитол-3-киназа и уровень Ca^{2+} в цитозоле принимают участие в ответе тромбоцитов, вызванном взаимодействием рецепторов, в то время как Rho/p160 (ROCK) или блокада пуринергических рецепторов (P2Y1, P2Y12) не

© Э.Ф. Баринов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 83–90

оказывали влияния. Таким образом, остаточная активность циклооксигеназы-1 и повышенная адреналином тромбоксанзависимая стимуляция тромбоцитов могут снизить клинический эффект АСК у больных с ОИМ.

Приведенные факты объясняют интерес к изучению состояния внутриклеточных сигнальных систем, участвующих в реализации эффектов различных агонистов, оказываемых на тромбоциты, поскольку открывается возможность определить новые молекулы-мишени для таргетной терапии при резистентности к АСК.

Спонтанный разрыв атеросклеротической бляшки, повреждение эндотелия или ЧКВ приводят к экспозиции белков адгезии, тканевого фактора и липидов, способствующих адгезии и активации тромбоцитов. Активированные тромбоциты секретируют растворимые медиаторы, такие как аденозиндифосфат (АДФ), ТхА2, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), серотонин и др. Эти посредники в свою очередь стимулируют рецепторы GPCRs (G-protein-coupled receptors), которые запускают различные внутриклеточные сигнальные пути, связанные с активацией фосфолипазы С (ФЛС), протеинкиназы С (ПКС) и фосфоинозитол-3-киназы. Образовавшиеся мессенджеры способствуют активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, оказывающего существенное влияние на АТ. Два белка — талин и киндлин, которые связываются с различными регионами цитоплазматических доменов интегрин, играют важную роль в повышении сродства интегрин, необходимого для адгезивных взаимодействий тромбоцитов и лейкоцитов [5].

Талин-1 — цитоплазматический белок массой 270 кДа, состоит из глобулярного N-концевого домена и гибкого стержневого домена; домены могут разделяться посредством протеазы кальпаина-2. Головка талина-1 содержит домен FERM (protein 4.1, ezrin, radixin, moesin), включающий 3 подобласти — F1, F2 и F3, в которых имеются участки связывания с цитоплазматическим хвостом интегрин β и филаментозным актином (F-actin). Стержень талина содержит дополнительный интегринсвязывающий сайт, не менее 2 актинсвязывающих участков и несколько сайтов связывания с винкулином [6]. Связывание талина с цитоплазматической областью интегрин β вызывает конформационные изменения в их внеклеточном домене, что увеличивает сродство интегрин к лигандам [7]. Тромбоциты с дефицитом талина-1 (линия мышей $\text{Tn}-/-$, CreloxP) не могут активировать интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ в ответ на любые агонисты, а также не прикрепляются на иммобилизованный фибриноген [8]. Тем самым подтверждается, что талин-1 необходим для $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -зависимой «outside-in» («с рецепторов плазмолеммы — на внутриклеточные сигнальные системы») сигнализации, а также для «inside-out» («мессенджеры из клетки — на рецепторы плазмолеммы») сигнализации.

Киндлины представляют собой семейство цитоплазматических белков адгезии, которые связываются с цитоплазматическим хвостом β -интегрин прямо или в кооперации с талином-1 в процессе активации интегрин. Существует 3 изоформы киндлинов млекопитающих: киндлин-1 (также известный как киндерлин и FERMT1), киндлин-2 (или MIG-2) и киндлин-3 (или URP2). Важная особенность киндлинов заключается в наличии домена FERM, который связывается с цитоплазматическим хвостом интегрин β_1 и β_3 . Тромбоциты, выделенные из химерных мышей $\text{kindlin-3}-/-$,

не воспроизводят активацию интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ в ответ на любые агонисты, несмотря на экспрессию талина-1; такие тромбоциты не прикрепляются к фибриногену [9]. В последнее время члены семейства киндлинов — белки фокальной адгезии (Focal adhesion kinase, FAK) — также стали рассматриваться в качестве активаторов интегрин, возможно, облегчающего талин-интегринное взаимодействие [10].

Тромбоциты могут быть активированы широким спектром агонистов, которые классифицируются как сильные и слабые. Тромбин, ТхА2 и Convulxin (агонист рецепторов GPVI) считаются сильными агонистами [11], а АДФ, серотонин и адреналин — слабыми агонистами [12]. ТхА2 синтезируется эндогенно из АК, которая выделяется из фосфолипидов мембран тромбоцитов с помощью цитозольной фосфолипазы А2 (αFLA2) [13]. Фосфорилирование серина ФЛА2 в положении Ser505 и ее перемещение в мембраны кальций зависимым путем является важным этапом активации цитоплазматической ФЛА2 [14]. В тромбоцитах фосфорилирование αFLA2 происходит после стимуляции тромбином, ангиотензином II, адреналином или коллагеном.

Синтез ТхА2 приводит к дальнейшей активации тромбоцитов путем взаимодействия с тромбоксан-простагландинным (ТР) рецептором, связанным с белками Gq и G12/13 [15]. Повышенный уровень ТхА2 был обнаружен у пациентов, страдающих ОИМ [16]. Следует признать, что успешное применение у больных с ИБС АСК, которая необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 и, как следствие, ограничивает продукцию ТхА2, стало возможным благодаря исследованию внутриклеточной сигнализации тромбоцитов. Тем не менее молекулярные механизмы, участвующие в продукции ТхА2 при действии различных агонистов, во многом остались невыясненными, что ограничивает возможности совершенствования антиагрегантной терапии [17, 18].

Поскольку стимуляция тромбоцитов с высокой и низкой дозами агониста рецептора GPVI в присутствии блокаторов интегрин характеризуется незначительным снижением продукции ТхА2 [19], принято считать, что тромбоциты могут генерировать тромбоксан как интегринзависимым, так и интегриннезависимым образом.

Интегринзависимая продукция ТхА2. Интегрин состоят из α - и β -субъединиц, которые нековалентно связаны друг с другом. Обе субъединицы состоят из больших N-концевых внеклеточных доменов, формирующих глобулярную головку, одиночного трансмембранного домена и короткого хвоста цитоплазматического домена. Тромбоциты человека экспрессируют 3 различных β_1 -интегрин: $\alpha 2\beta_1$ (коллагеновый рецептор), $\alpha 5\beta_1$ (фибронектиновый рецептор) и $\alpha 6\beta_1$ (ламининовый рецептор); а также 2 β_3 -интегрин: $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и $\alpha\nu\beta_3$. Хотя интегрин $\alpha 2\beta_1$ и связан с адгезией тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке, доминирующим интегрин на поверхности тромбоцитов является $\alpha\text{IIb}\beta_3$, который выступает посредником АТ [20].

Интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ представлен 60 000—80 000 копий на поверхности покоящегося тромбоцита, что отражает самую высокую плотность всех мембранных белков тромбоцитов [21]. Мембраны α -гранул тромбоцитов содержат молекулу $\alpha\text{IIb}\beta_3$, которая встраивается в плазмолемму тромбоцитов в процессе секреции, тем самым увеличивая на поверхности экспрессию интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ на 25—50%. Лигандами $\alpha\text{IIb}\beta_3$ служат фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда (ФВ), витронектин.

Интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ считывает последовательность Arg-Gly-Asp (RGD) в лигандах. Наиболее важной характеристикой интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ является модуляция сродства после его активации. В состоянии покоя тромбоцита сродство $\alpha\text{IIb}\beta_3$ для фибриногена — основного лиганда АТ, весьма низкий, поэтому наблюдается минимальное его связывание, несмотря на высокий уровень фибриногена в крови. Активация интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ зависит прежде всего от конформационных изменений рецепторов вследствие адгезии тромбоцитов к внеклеточному матриксу, или происходит при действии таких агонистов, как АДФ, тромбин или АК. В обоих случаях происходит передача информации из клетки на внеклеточный домен $\alpha\text{IIb}\beta_3$, и этот процесс называется «inside-out» сигнализацией, которая повышает сродство рецепторов от низкого до высокого. Активация тромбоцитов приводит к заметному увеличению сродства $\alpha\text{IIb}\beta_3$ к фибриногену. Лиганд, связанный с интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, вызывает различные процессы в клетках, такие как реорганизация цитоскелета в тромбоцитах через «outside-in» сигнализацию [22].

Механизм активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ интенсивно изучается, поскольку этот сигнальный путь может стать потенциальной мишенью для разработки новых антитромботических препаратов. Конформационные изменения внеклеточного домена интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и результирующее сродство модулируются за счет взаимодействия цитоплазматических хвостов. Клеточный контроль активации интегрин обуславливает необходимость передачи сигнала с небольшого цитоплазматического хвоста к большому внеклеточному домену. Точный механизм участия интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ в «inside-out» и «outside-in» сигнализации до конца не выяснен, и функциональное значение белков, связанных с этим процессом, продолжает изучаться [23].

Адаптируя приведенные факты к процессу интегринзависимой продукции ТхА₂, можно воспроизвести следующую цепь событий. Адгезия тромбоцитов к внеклеточному матриксу и активация соответствующего рецептора приводят к каскаду внутриклеточных сигнальных процессов («inside-out» сигнализация), обеспечивающих активацию интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и $\alpha_2\beta_1$. Активированный интегрин изменяет конформацию и связывает поливалентные лиганды, такие как фибриноген и ФВ [24]. Внутриклеточные сигнальные системы, активируемые после связывания лиганда с рецептором фибриногена или ФВ («outside-in» сигнализация), в свою очередь, регулируют адгезию, рост и ретракцию тромба [25, 26]. Сигнализация «outside-in» вызывает фосфорилирование β_3 -цитоплазматического хвоста и активацию фосфолипазы С (PLC γ) [27] с последующей стимуляцией каскадов ФЛС β →Rap1→ MAPKs (mitogen-activated protein kinases), или фосфоинозитол-3-киназы → Akt → ПкG → MAPKs. Ключевой молекулой, модулирующей MAPKs, является Rap1b — представитель семейства белков Ras [28]. Другие сигнальные молекулы, участвующие в сигнализации «outside-in», представлены протеинтирозинфосфатазой-1В (PTP-1В) [29], протеинфосфатазой 1С (PP1c) [30], Ca²⁺-интегринсвязывающим белком (CIB), протеинкиназой С β (PKC- β) [31].

Интегриновая «outside-in» сигнализация, вызывающая активацию Rap1b, играет важную роль в накоплении тромбоцитов на фибриногене и ретракции сгустка [32]. Дефицит Rap1b в тромбоцитах мышей характеризовался снижением активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ [33], а также низкой секрецией АДФ и экспрессией Р-селектина при индукции тромбином или

коллагеном. Введение низких доз АДФ и/или фибриногена восстанавливало агрегацию в Rap1b дефицитных тромбоцитах. Важно отметить, что нарушения ретракции тромба и накопления на фибриногене дефицитных по Rap1b тромбоцитов не устранялись при добавлении MnCl₂, который вызывает «outside-in» сигнализацию в отсутствие интегриновой «inside-out» сигнализации.

Недавние исследования подтвердили роль семейства малых Rap-ГТФаз и в «inside-out» сигнализации, активирующей интегрин, при этом Rap1 входит в состав RIAM (Rap1-GTP-interacting adaptor molecule). RIAM является членом семейства MRL (Mig-10, RIAM и lamellipodin) адаптерных белков [34], которые соединяют Ras-ГТФазу и талин-1. Взаимодействие белков MRL с Rap1-ГТФ и талином-1 опосредует адгезию интегрин β_1 и β_2 [35]. В тромбоцитах повышенная экспрессия RIAM стимулирует перемещение талина к $\alpha\text{IIb}\beta_3$ с последующей активацией интегрин [36]. Эти данные свидетельствуют, что одним из ключевых элементов «inside-out» сигнализации является взаимодействие Rap1-ГТФ, RIAM и талина-1, в результате чего талин-1 связывается с цитоплазматическим хвостом интегрин β [37].

В тромбоцитах Rap1b находится под контролем CalDAG-GEFI (Ca²⁺ and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1), который содержит сайты связывания для Ca²⁺ и диацилглицерола (DAG), а также домен GEF (guanine nucleotide exchange factor) [38]. Важность CalDAG-GEFI была продемонстрирована у дефицитных по CalDAG-GEFI мышей, поскольку отмечалось нарушение АТ в ответ на АДФ и ТхА₂, но не на коллаген и тромбин [39]. Различные ответы дефицитных по CalDAG-GEFI тромбоцитов на агонисты свидетельствуют о существовании независимых от CalDAG-GEFI механизмов активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$. В отсутствие CalDAG-GEFI рецепторов, активируемых протеазами (PAR) 4-го типа, агонист-индуцированная АТ нуждается в сопутствующей стимуляции рецептора P2Y₁₂, связанного с G α_i , и активации ПКС. Таким образом, ПКС может запустить альтернативный путь, ведущий к стимуляции Rap1 и активации $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Было высказано предположение, что быстрая, но обратимая активация Rap1 опосредована CalDAG-GEFI, в то время как ПКС поддерживает устойчивую Rap1 активацию посредством освобождения АДФ из плотных гранул [40].

Подтверждение справедливости этой концепции можно обнаружить в исследованиях [41], которые приводят доказательства, что CalDAG-GEFI является ключевой молекулой быстрой Ca²⁺-зависимой активации тромбоцитов. Причем CalDAG-GEFI посредством активации малых ГТФаз Rap1 вызывает стимуляцию интегрин и ERK (extracellular signal-regulated protein kinase), регулирующей продукцию ТхА₂. В свою очередь, активность CalDAG-GEFI зависит от ТхА₂ и обеспечивает активацию ПКС и секрецию гранул. Последующее включение сигнализации P2Y₁₂ — ПКС индуцирует вторую волну активации Rap1, необходимую для устойчивой активации тромбоцитов и стабилизации тромба. Таким образом, молекула CalDAG-GEFI индуцирует Ca²⁺-зависимую активацию интегрин, продукцию ТхА₂ и секрецию гранул. Преимущество активации CalDAG-GEFI над таковой DAG — ПКС, а также различная кинетика активации Rap1 при функционировании CalDAG-GEFI и сигнальных путей P2Y₁₂ — ПКС позволяет рассматривать

CalDAG-GEFI как перспективную мишень для антитромбоцитарной терапии [42].

В последнее время внимание исследователей привлекает взаимодействие сигнальных систем, реализующих интегрин-зависимую и интегринезависимую продукцию ТхА2. В этой связи особый интерес представляет путь G12/13, который стимулирует продукцию ТхА2, даже если сигнализация с интегринна заблокирована. Полагают, что эффект с белка G12/13 опосредуется тирозинкиназами, в частности Syk и c-Src [43]. Интересно, что эти киназы активируются при «outside-in» сигнализации [44]. Можно предположить, что PAR, активирующие путь G12/13, имеют общие молекулы сигнализации с интегриновым путем. Одним из таких кандидатов является фермент FAK [45]. FAK — белок с молекулярной массой 125 кДа, экспрессированный в мегакариоцитах и тромбоцитах [46]. FAK является фосфорилированной формой на 6 тирозиновых остатках: Y397, Y407, Y576/577, Y861 и Y925 [47]. Суть в том, что путь G12/13 через киназы Rho и SFK активируют FAK. Вниз от интегринна $\alpha\text{IIb}\beta_3$ также может быть активирована FAK, однако она не зависит от SFK. Последующие исследования показали, что FAK не способствует продукции ТхА2 в цепи реакций ниже интегринна. Более того, ни одна из 3 тирозинкиназ c-Src, Syk или SFK не играет существенной роли в продукции ТхА2 на сигнальном пути, нисходящем от интегринна. Таким образом, общая эффекторная сигнализация для путей G12/13 и интегринна, которая могла бы способствовать продукции тромбоксана, по-прежнему остается неидентифицированной.

Тромбининдуцированная продукция ТхА2. Несмотря на многогранные исследования тромбининдуцированного фосфорилирования ФЛА2 и синтеза ТхА2, механизмы внутриклеточной сигнализации, обеспечивающие данный эффект, остаются непонятными. Тромбин — мощный активатор тромбоцитов, формируется на поверхности тромбоцитов через коагуляционный каскад. Тромбининдуцированная продукция ТхА2 в тромбоцитах человека зависит от двух активированных G-белком PAR-1 и PAR-4, опосредующих внутриклеточные сигнальные системы [48], и связана с увеличением фосфорилирования цФЛА2. Ряд исследований продемонстрировали, что внеклеточные сигналы регулируются киназы белка 1/2 (ERK 1/2), которые активируются в ответ на стимуляцию тромбоцитов человека тромбином, являются важным элементом фосфорилирования Ser505 и, следовательно, могут потенцировать активность ФЛА2 [49].

В настоящее время обсуждаются механизмы активации p38 MAP-киназ и их нисходящий поток сигнализации в процессе синтеза ТХА2 при действии тромбина. Ранее установили [50], что АДФ, выделяемый из плотных гранул тромбоцитов с последующей активацией рецепторов P2Y12, а также освобождение ТхА2 являются важными посредниками тромбининдуцируемой активации p38 MAP-киназы. Однако p38 MAP-киназы не способствуют мобилизации ионов Ca^{2+} , экспрессии Р-селектина, активации интегринна $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и АТ человека в ответ на тромбин. Более того, p38 MAP-киназа ингибируется цГМФ или цГМФ-зависимой протеинкиназой G. Причем активность протеинкиназы G не стимулируется, а скорее подавляется p38 MAP-киназой в тромбоцитах человека.

В тромбоцитах PAR связаны с сигнальными путями G12/13 и Gi, функционирование которых приводит к АТ [51]. Причем нижерасположенные сигнальные пути белка G12/13 активи-

руют Rho-киназы [52] и семейство Src-киназ (SFKs), которые опосредуют кальций-независимое изменение формы, а также играют роль в потенцировании фосфорилирования протеинкиназы Akt [53] и секреции плотных гранул [54].

Приведенные ниже факты свидетельствуют, что опосредованное PAR фосфорилирование ФЛА2, освобождение АК и продукция ТхА2 в тромбоцитах человека обуславливают необходимость не только интактного сигнального пути Gi, но и участия пуринового рецептора P2Y12. Итак:

1. Эффекты PAR значительно ограничивались при использовании антагониста рецепторов P2Y12 — AR-C69931MX и не изменялись при инкубации с MRS2179 — антагонистом рецепторов P2Y1. Данный факт подтверждается результатами исследований на тромбоцитах мышей при введении клопидогрела и тромбоцитах мышей Pearl с нуклеотидным дефицитом, поскольку в обоих случаях активация PAR сопровождалась более низкой продукцией ТхА2 по сравнению с контролем. Эти данные свидетельствуют, что индуцированная рецептором P2Y12 сигнализация усиливает продукцию ТхА2, опосредованную PAR [55].

2. Даже при низких концентрациях тромбина сигнальный путь P2Y12 играет важную роль в АТ, секреции гранул и других внутриклеточных сигнальных каскадах, поскольку антагонист рецептора P2Y12 значительно ограничивает большинство из указанных функциональных реакций [56]. При высоких концентрациях тромбина (1,0 ед/мл) активация тромбоцитов может происходить независимо от сигнального пути P2Y12.

3. Исследование В.И. Шевелева и С.Г. Канорского [57] подтвердило, что длительное применение антиагрегантных препаратов обеспечивает снижение риска развития ишемического инсульта, ОИМ или смерти у пациентов с атеросклерозом. Считается, что достижение этого результата стало возможным благодаря ограничению функциональной активности тромбоцитов за счет предотвращения опосредованного рецептором P2Y12 сигнального каскада и снижения количества синтезированного ТхА2.

Попытки проникнуть в суть внутриклеточных механизмов, интегрирующих эффекты PAR и рецепторов P2Y12, активирующих синтез ТхА2, привели к переосмыслению роли MAPKs, таких как ERK1/2 и p38MAPK. Известно, что MAPK необходимы для АТ, секреции гранул, входа Ca^{2+} и активации ФЛА2 [58]. Требовалось ответить на вопрос, действительно ли MAPK играют ключевую роль в продукции ТХА2? Утвердительный ответ может быть построен на следующей системе доказательств: 1) исследование А. Garcia и соавт. [59] подтвердило, что активация ERK1/2 необходима для продукции ТхА2, индуцированной ФВ. Оказалось, что если ERK1/2 заблокировать U0126 — селективным ингибитором MEK (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase), то индуцированная ФВ продукция ТхА2 полностью прекращалась; 2) торможение MEK сопровождается значительным ограничением опосредованного PAR фосфорилирования цФЛА2 и продукции ТхА2. Однако необходимо отметить, что торможение MEK полностью подавляет опосредованную PAR активацию цФЛА2. Это подтверждается сообщениями о ERK1/2-независимом фосфорилировании цФЛА2 в тромбоцитах человека. Таким образом, активация цФЛА2 может осуществляться как через ERK1/2-зависимый, так и ERK1/2-независимый механизмы.

В этом контексте необходимо ответить на вопрос, могут ли рецепторы P2Y12 модулировать опосредованную PAR

продукцию ТхА2? Исследование К. Falker и соавт. [60] свидетельствует, что при блокаде опосредованного рецепторами P2Y12 сигнального пути (посредством AR-C6931MX) или в отсутствие секретируемого АДФ (как в тромбоцитах мышей Pearl) происходит значительное снижение опосредованной PAR активации ERK1/2. А это означает, что рецепторы P2Y12 усиливают опосредованную PAR продукцию ТхА2 путем положительной регуляции активности ERK 1/2.

Остается еще один вопрос: что является связующим элементом между сигнальными системами PAR→Gq→ФЛСβ и P2Y12→Giβγ→ERK 1/2?

Известно, что активация ФЛС и повышение внутриклеточного содержания Ca²⁺ имеют существенное значение для фосфорилирования ряда тирозинкиназ. В частности, Ca²⁺ необходим для активации в тромбоцитах Src и ERK1/2 [61]. Н. Yin и соавт. [62] показали, что стимуляция Src необходима для продукции ТхА2 при активации различных G-белков. Доказана роль активации ФЛС и внутриклеточного Ca²⁺ в опосредованной PAR активации Src-киназы. В частности, оба процесса — торможение ФЛС и снижение внутриклеточного Ca²⁺ — отменяют опосредованную PAR активацию Src. Таким образом, активация Src-киназы после стимуляции PAR положительно модулирует ERK1/2 и, следовательно, может рассматриваться в качестве связующего звена между внутриклеточными сигнальными системами PAR и рецепторов P2Y12.

АДФ-индуцированная продукция ТхА2. Исследования показали, что индуцированная АДФ продукция ТхА2, во-первых, требует сопутствующей сигнализации с рецепторов P2Y1, P2Y12 и GP IIb/IIIa, причем антагонисты любого из этих рецепторов блокируют продукцию ТхА2 [63]. Блокада P2Y1 и P2Y12 рецепторов или рецептора к фибриногену сопровождается торможением активности ФЛА2.

Во-вторых, одновременная активация сигнальных путей Gq и Gi является необходимым условием продукции ТхА2 в тромбоцитах человека. По отдельности серотонин и адреналин, которые стимулируют соответственно пути Gq и Gi, не оказывают существенного влияния на продукцию ТхА2. Известно, что Gq, связанный с рецептором P2Y1, приводит к опосредованному фосфолипазой Cβ изменению формы тромбоцитов, в то время как стимуляция рецепторов P2Y12 сопровождается опосредованным Gi ингибированием аденилатциклазы и каскадом Gβγ, обеспечивающим активацию ФИ-3Kγ [64], Rap1B [65] и GIRKs [66].

В-третьих, «inside-out» сигнализация через рецепторы P2Y1 и P2Y12 имеет большое значение для продукции ТхА2 [67].

В-четвертых, индуцированная АДФ продукция ТхА2 является интегринзависимой и реализуется посредством сигнализации «outside-in» через активированный рецептор фибриногена. Сигнализация «outside-in» может вызвать освобождение АК и последующее ее преобразование в ТхА2. При этом образование ТхА2 запускает вторую волну АТ и секреции из плотных гранул, воздействуя через связанные Gq рецепторы TP. Секретия АДФ из плотных гранул активирует ряд внутриклеточных сигнальных систем, действуя через связанные с G-белком рецепторы P2Y1 и P2Y12.

Интересную трактовку взаимодействия пуриновых рецепторов P2Y1 и P2Y12 на этапе фосфорилирования ФЛА2 представили С.У. Куо и соавт. [42]. Для этого авторам пришлось вернуться к роли GIRK (G-protein-gated inwardly

rectifying potassium channels) и проанализировать его нисходящий поток сигнализации. GIRK существуют как гомо- или гетеротетрамерные каналы, состоящие из 4 одинаковых или различных субъединиц; например, GIRK1/4 и GIRK4/4 имеются в сердце, в то время как комплексы GIRK2/3 и GIRK1/2 представлены в мозге. Установлено, что субъединицы GIRK1, 2 и 4 экспрессированы на плазмолемме тромбоцитов человека. Они имеют большое значение для опосредованных рецептором P2Y12 реакций тромбоцитов, таких как активация рецептора фибриногена, АТ, потенцирование секреции плотных гранул и фосфорилирование протеинкиназы Akt [68]. Однако эти субъединицы GIRK не связаны с опосредованным Gi торможением аденилатциклазы, опосредованным Gqα изменениями формы тромбоцитов и внутриклеточной мобилизацией Ca²⁺.

Обсуждая роль GIRK в индуцированной АДФ продукции ТхА2, необходимо учитывать следующие факты:

- использование двух структурно различных блокаторов GIRK канала — SCH23390 и U50488H, подтвердило, что GIRK является эффектором для АТ, опосредуемой рецептором P2Y12;

- семейство Src-тирозинкиназ активируется после стимуляции рецептора P2Y12 [69] и является важным элементом продукции ТхА2 при активации различных рецепторов [70]. Селективные ингибиторы Src-киназ полностью отменяют опосредованное рецептором АДФ фосфорилирование (Ser505) цФЛА2 и продукцию ТхА2, а значит, активация Src-киназ является важным этапом для обоих процессов;

- опосредованная Gi активация Src-киназ отменяется при низких концентрациях блокаторов GIRK;

- избирательное стимулирование белка Gq, связанного с сигнализацией P2Y1, может также активировать Src-тирозинкиназы [71]. Таким образом, Src-киназы, расположенные ниже Gq, могут быть причиной индуцированного АДФ фосфорилирования цФЛА2.

Принимая во внимание эти факты, можно заключить, что активация канала GIRK после стимуляции рецепторов P2Y12 опосредует активацию Src-киназ, которые обеспечивают фосфорилирование ФЛА2 и модулируют продукцию ТхА2.

Возможно, что в реализации АДФ-индуцированной продукции ТхА2 появился новый интересный регулятор — изоформа протеинкиназы C (nPKC) eta [72]. Данная изоформа экспрессируется в тромбоцитах и фосфорилируется 2MeSADP (по Thr-512). Предварительная инкубация тромбоцитов с MRS-2179 (антагонистом рецепторов P2Y1) или YM-254 890 (блокатором Gq) отменяла фосфорилирование nPKCeta. У мышей с генетическим дефектом P2Y1 и Gq АДФ не может активировать nPKCeta в тромбоцитах. Предварительная обработка тромбоцитов с антагонистом рецепторов P2Y12 (AR-C6931MX) не влияла на АДФ-индуцированное фосфорилирование nPKCeta. Дефосфорилирование nPKCeta воспроизводилось «outside-in» сигнализацией при активации интегрин αIIbβ₃. Кроме того, у мышей, не имеющих каталитической субъединицы PP1γ серин/треониновой фосфатазы, снижалось дефосфорилирование nPKCeta интегрином αIIbβ₃. Таким образом, АДФ активизирует nPKCeta через рецептор P2Y1 и впоследствии дефосфорилируется посредством PP1g-фосфатазы, которая активируется интегрином αIIbβ₃. Кроме того, предварительная обработка тромбоцитов eta-RACK пептидом (специфический ингибитор nPKCeta)

ингибирует АДФ-индуцированную продукцию ТхА₂, но не влияет на АДФ-индуцированную АТ. Следовательно, пРКСета положительно регулирует агонист-индуцированную продукцию ТхА₂, но при этом не влияет на АТ.

Обобщение накопленного фактического материала позволяет наметить возможные пути ингибирования функции гипе-

ртивных тромбоцитов в случае их резистентности к АСК с учетом состояния сигнальных систем, запускаемых при активации основных рецепторов тромбоцитов (α_2 -адренорецепторов, иммуноглобулин подобного рецептора GPVI, пуриновых рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂, PAR-1, -4 и пр.), которые реализуют и модулируют синтез тромбоксана ТхА₂ у пациентов с ИБС.

Сведения об авторе:

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Баринов Э.Ф. – д.м.н., проф., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии.

E-mail: barinov.ef@gmail.com

Information about the author:

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Barinov E.F. – MD, professor.

E-mail: barinov.ef@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

- Khaspekova S.G., Zyuryaev I.T., Yakushkin V.V., Golubeva N.V., Ruda M.Ya., Mazurov A.V. Agregaciya trombocitov pri prieme acetilsalicilovoi kisloty i klopidogrela i sodержание glikoproteina IIb/IIIa u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom. *Kardiologiya* 2011;7:4–7. Russian (Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В., Голубева Н.В., Руда М.Я., Мазуров А.В. Агрегация тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина IIb/IIIa у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2011;7:4–7).
- Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Kardionevrologicheskie aspekty antitrombotarnoi terapii vo vtorichnoi profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Kardiologiya* 2011;9:75–81. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврологические аспекты антиромботарной терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2011;9:75–81).
- Abderrazek F., Chakroun T., Addad F., Dridi Z., Gerotziafas G., Gamra H., Hassine M., Elalamy I. The GPIIb/IIIa polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin. *Thromb Res* 2010;125(6):265–268.
- Moscardó A., Santos M.T., Fuset M.P., Ruano M., Vallés J. Residual cyclooxygenase-1 activity and epinephrine reduce the antiplatelet effect of aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2011;105(4):663–669.
- Petrich B.G. Kindlin: helper, co-activator, or booster of talin in integrin activation? *Curr Opin Hematol* 2011;18(5):356–60.
- Critchley D.R., Gingras A.R. Talin at a glance. *J Cell Sci* 2008;121(9):1345–1347.
- Bennett J.S., Berger B.W., Billings P.C. The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost* 2009;7(1):200–205.
- Nieswandt B., Moser M., Pleines I., Varga-Szabo D., Monkley S., Critchley D., Fässler R. Loss of talin1 in platelets abrogates integrin activation, platelet aggregation, and thrombus formation in vitro and in vivo. *J Exp Med* 2007;204(13):3113–3118.
- Moser M., Nieswandt B., Ussar S., Pozgajova M., Fässler R. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med* 2008;14:325–330.
- Petrich B.G. Talin-dependent integrin signalling in vivo. *Thromb Haemost* 2009;101(6):1020–1024.
- Martel C., Cointe S., Maurice P., Matar S., Ghitescu M., Théroux P., Bonnefoy A. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One* 2011;6(4):e18812.
- Morrell C.N., Maggirwar S.B. Recently recognized platelet agonists. *Curr Opin. Hematol* 2011;18(5):309–314.
- Signorello M.G., Giacobbe E., Leoncini G. Activation by 2-arachidonoylglycerol of platelet p38MAPK/cPLA2 pathway. *J Cell Biochem* 2011;112(10):2794–2802.
- Borsch-Haubold A.G., Bartoli F., Asselin J., Dudler T., Kramer R.M., Apitz-Castro R., Watson S.P., Gelb M.H. Identification of the phosphorylation sites of cytosolic phospholipase A2 in agonist-stimulated human platelets and HeLa cells. *J Biol Chem* 1998;273:4449–4458.
- Fu L.W., Guo Z.L., Longhurst J.C. Undiscovered role of endogenous thromboxane A2 in activation of cardiac sympathetic afferents during ischaemia. *J Physiol* 2008;586(13):3287–3300.
- Yuhki K., Kashiwagi H., Kojima F., Kawabe J., Ushikubi F. Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int Angiol* 2010;29(1):19–27.
- Komarov A.L. Effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh doz acetilsalicilovoi kisloty v profilaktike oslozhnenii aтеротромбоза. *Kardiologiya* 2010;10:56–61. Russian (Комаров А.Л. Эффективность и безопасность различных доз ацетилсалициловой кислоты в профилактике осложнений атеротромбоза. *Кардиология* 2010;10:56–61).
- Barinov E.F., Sulaeva O.N. Molekulyarnye mehanizmy trombogeneza. *Kardiologiya* 2012;12:45–56. Russian (Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы тромбогенеза. *Кардиология* 2012;12:45–56).
- Canobbio I., Stefanini L., Cipolla L., Cirraolo E., Gruppi C., Balduini C., Hirsch E., Torti M. Genetic evidence for a predominant role of PI3Kbeta catalytic activity in ITAM- and integrin-mediated signaling in platelets. *Blood* 2009;114(10):2193–2196.
- Nieswandt B., Varga-Szabo D., Elvers M. Integrins in platelet activation. *J Thromb Haemost* 2009;7(1):206–209.
- Joo S.J. Mechanisms of Platelet Activation and Integrin α IIb β 3. *Korean Circ J* 2012;42(5):295–301.
- Robertson J.O., Li W., Silverstein R.L., Topol E.J., Smith J.D. Deficiency of LRP8 in mice is associated with altered platelet function and prolonged time for in vivo thrombosis. *Thromb Res* 2009;123(4):644–652.
- Smyth S.S., Tsakiris D.A., Scudder L.E., Coller B.S. Structure and function of murine alphaIIb beta3 (GPIIb/IIIa): studies using monoclonal antibodies and beta3-null mice. *Thromb Haemost* 2000;84(6):1103–1108.

24. Buensuceso C.S, Arias-Salgado E.G., Shattil S. J. Protein-protein interactions in platelet alphaIIb beta3 signaling. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(4):427–439.
25. Flevaris P, Li Z., Zhang G., Zheng Y., Liu J., Du X. Two distinct roles of mitogen-activated protein kinases in platelets and a novel Rac1-MAPK-dependent integrin outside-in retractile signaling pathway. *Blood* 2009;113(4):893–901.
26. Naik M.U., Stalker T.J., Brass L.F., Naik U.P. JAM-A protects from thrombosis by suppressing integrin alphaIIb beta3-dependent outside-in signaling in platelets. *Blood* 2012;119(14):3352–3360.
27. Wonerow P., Pearce A.C., Vaux D.J., Watson S.P. A critical role for phospholipase C gamma2 in alphaIIb beta3-mediated platelet spreading. *J Biol Chem* 2003;278(39):37520–37529.
28. Banno A., Ginsberg M.H. Integrin inactivation. *Biochem Soc Trans* 2008;36(2):229–234.
29. Arias-Salgado E.G., Haj F., Dubois C. PTP-1B is an essential positive regulator of platelet integrin signaling. *J Cell Biol* 2005;170(5):837–845.
30. Vijayan K.V., Liu Y., Li T.T., Bray P.F. Protein phosphatase 1 associates with the integrin alphaIIb subunit and regulates signaling. *J Biol Chem* 2004;279(32):33039–33042.
31. Prévost N., Mitsios J.V., Kato H., Burke J.E., Dennis E.A., Shimizu T., Shattil S.J. Group IVA cytosolic phospholipase A2 (cPLA2alpha) and integrin alphaIIb beta3 reinforce each other's functions during alphaIIb beta3 signaling in platelets. *Blood* 2009;113(2):447–457.
32. Zhang G., Xiang B., Ye S., Chrzanowska-Wodnicka M., Morris A.J., Gartner T.K., Whiteheart S.W., White G.C. 2nd, Smyth S.S., Li Z. Distinct roles for Rap1b protein in platelet secretion and integrin alphaIIb beta3 outside-in signaling. *J Biol Chem* 2011;286(45):39466–39477.
33. Chrzanowska-Wodnicka M., Smyth S.S., Schoenwaelder S.M., Fischer T.H., White G.C. 2nd. Rap1b is required for normal platelet function and hemostasis in mice. *Clin Invest* 2005;115(3):680–687.
34. Lafuente E.M., van Puijenbroek A.A., Krause M., Carman C.V., Freeman G.J., Berezovskaya A., Constantine E., Springer T.A., Gertler F.B., Boussiotis V.A. RIAM, an Ena/VASP and Profilin ligand, interacts with Rap1-GTP and mediates Rap1-induced adhesion. *Dev Cell* 2004;7(4):585–595.
35. Lee H.S., Kim S.D., Lee W.M., Endale M., Kamruzzaman S.M., Oh W.J., Cho J.Y., Kim S.K., Cho H.J., Park H.J., Rhee M.H. A noble function of BAY 11-7082: Inhibition of platelet aggregation mediated by an elevated cAMP-induced VASP, and decreased ERK2/JNK1 phosphorylations. *Eur J Pharmacol* 2010;627(1–3):85–91.
36. Banno A., Ginsberg M.H. Integrin activation. *Biochem Soc Trans* 2008;36(2):229–234.
37. Han J., Lim C.J., Watanabe N., Soriani A., Ratnikov B., Calderwood D.A., Puzon-McLaughlin W., Lafuente E.M., Boussiotis V.A., Shattil S.J., Ginsberg M.H. Reconstructing and deconstructing agonist-induced activation of integrin alphaIIb beta3. *Curr Biol* 2006;16(18):1796–1806.
38. Guidetti G.F., Manganaro D., Consonni A., Guidetti G.F., Manganaro D., Consonni A., Canobbio I., Balduini C., Torti M. Phosphorylation of the guanine-nucleotide-exchange factor CalDAG-GEFI by protein kinase A regulates Ca(2+)-dependent activation of platelet Rap1b GTPase. *Biochem J* 2013;453(1):115–123.
39. Crittenden J.R., Bergmeier W., Zhang Y., Piffath C.L., Liang Y., Wagner D.D., Housman D.E., Graybiel A.M. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med* 2004;10(9):982–986.
40. Cifuni S.M., Wagner D. D., Bergmeier W. CalDAG-GEFI and protein kinase C represent alternative pathways leading to activation of integrin alphaIIb beta3 in platelets. *Blood* 2008;112(5):1696–1703.
41. Stefanini L, Bergmeier W. CalDAG-GEFI and platelet activation. *Platelets* 2010;21(4):239–243.
42. Kuo C.Y., Wang H.C., Kung P.H., Lu C.Y., Liao C.Y., Wu M.T., Wu C.C. Identification of CalDAG-GEFI as an intracellular target for the vicinal dithiol binding agent phenylarsine oxide in human platelets. *Thromb Haemost* 2013;111(5):892–901.
43. Oberfell A., Eto K., Mocsai A., Buensuceso C., Moores S.L., Brugge J.S., Lowell C.A., Shattil S.J. Coordinate interactions of Csk, Src, and Syk kinases with [alpha]IIb[beta]3 initiate integrin signaling to the cytoskeleton. *J Cell Biol* 2002;157:265–275.
44. Consonni A., Cipolla L., Guidetti G., Canobbio I., Ciralo E., Hirsch E., Falasca M., Okigaki M., Balduini C., Torti M. Role and regulation of phosphatidylinositol 3-kinase beta in platelet integrin alpha2beta1 signaling. *Blood* 2012;119(3):847–856.
45. Hitchcock I.S., Fox N.E., Prevost N., Sear K., Shattil S.J., Kaushansky K. Roles of focal adhesion kinase (FAK) in megakaryopoiesis and platelet function: studies using a megakaryocyte lineage specific FAK knockout. *Blood* 2008;111(1):596–604.
46. Maguire P.B., Wynne K.J., Harney D.F., O'Donoghue N.M., Stephens G., Fitzgerald D.J. Identification of the phosphotyrosine proteome from thrombin activated platelets. *Proteomics* 2002;2(6):642–648.
47. Mitra S.K., Hanson D.A., Schlaepfer D.D. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:56–68.
48. Lee H., Hamilton J.R. Physiology, pharmacology, and therapeutic potential of protease-activated receptors in vascular disease. *Pharmacol Ther* 2012;134(2):246–259.
49. Shankar H., Kahner B., Kunapuli S.P. G-protein dependent platelet signaling perspectives for therapy. *Curr Drug Targets* 2006;7(10):1253–1263.
50. Begonja A. J., Geiger J., Rukoyatkina N., Rauchfuss S., Gambaryan S., Walter U. Thrombin stimulation of p38 MAP kinase in human platelets is mediated by ADP and thromboxane A2 and inhibited by cGMP/cGMP-dependent protein kinase. *Blood* 2007;109(2):616–618.
51. Dorsam R.T., Kim S., Jin J., Kunapuli S.P. Coordinated signaling through both G12/13 and G(i) pathways is sufficient to activate GPIIb/IIIa in human platelets. *J Biol Chem* 2002;277(49):47 588–47 595.
52. Bhavaraju K., Lakhani P. R., Dorsam R.T., Jin J., Hitchcock I.S., Sanjay A., Kunapuli S.P. G(12/13) signaling pathways substitute for integrin alphaIIb beta3-signaling for thromboxane generation in platelets. *PLoS One* 2011;6(2):e16586.
53. Shankar H., Kahner B.N., Prabhakar J., Lakhani P., Kim S, Kunapuli S.P. G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels regulate ADP-induced cPLA2 activity in platelets through Src family kinases. *Blood* 2006;108(9):3027–3034.
54. Tello-Montoliu A., Tomasello S.D., Ueno M., Anqilillo D.J. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(4):658–671.
55. Mao Y., Jin J., Daniel J.L., Kunapuli S.P. Regulation of plasmin-induced protease-activated receptor-4 activation in platelets. *Platelets* 2009;20(3):191–198.
56. Jacobson K.A., Deflorian F., Mishra S., Costanzi S. Pharmacology of the platelet purinergic receptors. *Purinergic Signal* 2011;7(3):305–324.
57. Shevelev V.I., Kanorskii S.G. Sravnenie treh sposobov antitromboticheskoi terapii u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s neklapannoi fibrillyaciei predserdii. *Kardiologiya* 2012;7:56–60. Russian (Шевелев В.И., Канорский С.Г. Сравнение трех способов антитромботической терапии у больных пожилого и старческого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2012;7:56–60).
58. Chang C.C., Lu W.J., Chiang C.W., Jayakumar T., Ong E.T., Hsiao G, Fong T.H, Chou D.S, Sheu J.R. Potent antiplatelet activity of sesamol in

- an in vitro and in vivo model: pivotal roles of cyclic AMP and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Nutr Biochem* 2010;21(12):1214–1221.
59. Garcia A., Kim S., Bhavaraju K., Schoenwaelder S.M., Kunapuli S.P. Role of phosphoinositide 3-kinase beta in platelet aggregation and thromboxane A2 generation mediated by G_i signalling pathways. *Biochem J* 2010;429(2):369–377.
 60. Fälker K., Lange D., Presek P. ADP secretion and subsequent P2Y₁₂ receptor signalling play a crucial role in thrombin-induced ERK2 activation in human platelets. *Thromb Haemost* 2004;92(1):114–123.
 61. Bynagari-Settipalli Y.S., Lakhani P., Jin J., Bhavaraju K., Rico M.C., Kim S., Woulfe D., Kunapuli S.P. Protein kinase C isoform ϵ negatively regulates ADP-induced calcium mobilization and thromboxane generation in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(5):1211–1219.
 62. Yin H., Liu J., Li Z., Berndt M.C., Lowell C.A., Du X. Src family tyrosine kinase Lyn mediates VWF/GPIb-IX-induced platelet activation via the cGMP signaling pathway. *Blood* 2008;112(4):1139–1146.
 63. Dorsam R.T., Tuluc M., Kunapuli S.P. Role of protease-activated and ADP receptor subtypes in thrombin generation on human platelets. *J Thromb Haemost* 2004;2(5):804–12.
 64. Hirsch E., Bosco O., Tropel P., Laffargue M., Calvez R., Altruda F., Wymann M., Montrucchio G. Resistance to thromboembolism in PI3K γ -deficient mice. *FASEB J* 2001;15(11):2019–2021.
 65. Woulfe D., Jiang H., Mortensen R., Yang J., Brass L.F. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem* 2002;277(26):23382–23390.
 66. Shankar H., Murugappan S., Kim S., Jin J., Ding Z., Wickman K., Kunapuli S.P. Role of G protein-gated inwardly rectifying potassium channels in P2Y₁₂ receptor-mediated platelet functional responses. *Blood* 2004;104(5):1335–1343.
 67. Kälvegren H., Skoglund C., Helldahl C., Lerm M., Grenegård M., Bengtsson T. Toll-like receptor 2 stimulation of platelets is mediated by purinergic P2X₁-dependent Ca²⁺ mobilisation, cyclooxygenase and purinergic P2Y₁ and P2Y₁₂ receptor activation. *Thromb Haemost* 2010;103(2):398–407.
 68. Murugappan S., Tuluc F., Dorsam R.T., Shankar H., Kunapuli S.P. Differential role of protein kinase C delta isoform in agonist-induced dense granule secretion in human platelets. *J Biol Chem* 2004;279(4):2360–2367.
 69. Garcia A., Quinton T.M., Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Src family kinase-mediated and Erk-mediated thromboxane A2 generation are essential for VWF/GPIb-induced fibrinogen receptor activation in human platelets. *Blood* 2005;106(10):3410–3414.
 70. Murugappan S., Shankar H., Bhamidipati S., Dorsam R.T., Jin J., Kunapuli S.P. Molecular mechanism and functional implications of thrombin-mediated tyrosine phosphorylation of PKCdelta in platelets. *Blood* 2005;106(2):550–557.
 71. Hardy A.R., Jones M.L., Mundell S.J., Poole A.W. Reciprocal cross-talk between P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors at the level of calcium signaling in human platelets. *Blood* 2004;104(6):1745–1752.
 72. Chari R., Getz T., Nagy B.Jr., Bhavaraju K., Mao Y., Bynagari Y.S., Murugappan S., Nakayama K., Kunapuli S.P. Protein kinase C[delta] differentially regulates platelet functional responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(5):699–705.

Поступила 03.12.14 (Received 03.12.14)

Ишемическая болезнь сердца у пациента с метаболическим синдромом: тактика антиангинальной терапии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.91-95>

Н.Г. ПОТЕШКИНА, А.А. ТРОШИНА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Потешкина Н.Г. E-mail: nat-pa@yandex.ru

В настоящее время в Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности и инвалидизации пациентов. Качество жизни пациентов этой категории зависит от тактики терапии, позволяющей уменьшить частоту ангинозных приступов, расширить двигательную активность. Одними из препаратов первого ряда при ИБС являются β -адреноблокаторы. Однако в практике клинициста часты случаи, когда у пациента имеется сочетание патологий, ограничивающих данную стратегию терапии. В частности, назначение β -адреноблокаторов ограничено у пациентов с метаболическим синдромом (МС), так как часть препаратов этого класса отрицательно влияет на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены. В таких ситуациях препаратом выбора может служить ивабрадин — препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла. Препарат, который обладает метаболической нейтральностью, оказывает отрицательное хронотропное действие, не оказывает отрицательного инотропного действия, а также в отличие от β -адреноблокаторов не влияет на атриовентрикулярную проводимость и артериальное давление.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, частота сердечных сокращения, антиангинальный эффект, β -адреноблокаторы, ивабрадин.

Coronary Heart Disease at the Patient With Metabolic Syndrome: Strategy of Antianginal Therapy

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.91-95>

N.G. POTESHKINA, A.A. TROSHINA

N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Poteshkina N.G. E-mail: nat-pa@yandex.ru

Fist-line drugs in ischemic heart disease are β -adrenoblockers. However there are cases when comorbidities limit possibilities of their use. In metabolic syndrome some representatives of this class unfavorably affect insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism. Alternative is to use ivabradine – selective inhibitor of If receptors with negative chronotropic activity. Ivabradine is metabolically neutral, has no negative inotropic effect, no influence on atrioventricular conduction and arterial pressure.

Key words: coronary heart disease; metabolic syndrome; heart rate; antianginal effect; β -blockers; ivabradine.

Сердечно-сосудистая заболеваемость сохраняет лидирующую позицию по причине инвалидизации и смертности. По данным ВОЗ, в мире более 17 млн человек страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Значительную долю в сердечно-сосудистой смертности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США — почти в 2 раза ниже — 7% [2, 3]. По данным Р. Heidenreich и соавт. (2011), распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%, а прямые медицинские затраты возрастут на 198% по сравнению с таковыми в 2010 г. [3]. Таким образом, ИБС остается главной причиной смертности и инвалидизации населения. Очевидно, что сложившаяся ситуация обуславливает необходимость улучшения лечебно-профилактических мероприятий при этом заболевании.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ССЗ основываются на мультидисциплинарной идентификации факторов риска и обосновании оценки их достоверности по прогностической значимости. Впервые концепция стратификации риска была предложена по результатам Фрамингемского исследования в США. В дальнейшем были

проведены аналогичные исследования на популяции других стран, что позволило создать оценочную шкалу SCORE. В 2007 г. была предложена модификация данного алгоритма для оценки 10-летнего риска развития ССЗ, при этом подчеркивалась глобальность этих положений [4, 5].

Предложенная система стратификации риска развития ССЗ была основана на общности этиологии инфаркта миокарда, инсульта и заболеваний периферических сосудов, а именно, атеросклероза. В системе SCORE учитываются такие факторы риска, как возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, уровень общего холестерина или соотношение общий холестерин/липопротеиды низкой плотности. Однако данные клинической практики свидетельствуют, что мы не можем ограничиваться только этим перечнем [4, 5].

Стабильное и устойчивое сочетание классических факторов с метаболическими нарушениями было обозначено термином «метаболический синдром» (МС), который представляет собой кластер следующих показателей: ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет (СД) [5]. МС зарубежными и отечественными исследователями-экспертами ВОЗ характеризуется как «пандемия XXI века». В 2012 г. Международная федерация диабета озвучила эпидемиологические данные распространенности СД (как основ-

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 4: 91—95

ную составную часть МС): в 47 странах Европейского региона (в том числе России), в которых проводились исследования, зарегистрированы 52,8 млн пациентов в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих СД, что составляет 8,1% от населения. Согласно прогнозам, этот показатель к 2030 г. увеличится до 9,5%, что составит 64 млн человек. Влияние МС на современное общество нельзя недооценивать, поскольку этот симптомокомплекс встречается почти у каждого четвертого взрослого человека. Масштабы проблемы настолько велики, что МС признан не только медицинской, но и социальной проблемой [6, 7].

В настоящее время МС является одним из важнейших модифицируемых независимых факторов риска развития ССЗ. Исходя из патогенеза можно констатировать, что наличие МС формирует коморбидный фон в виде метаболических нарушений у больных ССЗ (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность – ХСН) через взаимосвязь с инсулинорезистентностью [6–8].

По данным исследований, проведенных в США, наличие МС ассоциируется с увеличением риска смерти от ССЗ по сравнению с таковым у лиц без МС. В исследовании PAMELA, продолжавшемся 11 лет, было показано, что у лиц с МС, по критериям АТР II, риск смерти от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у лиц без метаболических нарушений [7, 8]. Огромный интерес представляют работы, демонстрирующие корреляции между МС и ранним началом ИБС. Имеется ряд работ, демонстрирующих, что наличие МС представляет высокий риск раннего развития ИБС, однако прогностическая значимость этого явления представляется суммой составляющих МС [8].

По данным ряда эпидемиологических и проспективных исследований, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является одним из прогностически неблагоприятных факторов, отягощающих течение ССЗ и значительно влияющих на продолжительность жизни. Предположительным механизмом увеличения риска развития ССЗ при высокой ЧСС считают повышенную потребность миокарда в кислороде с истощением энергетических ресурсов и повышением риска дестабилизации атеросклеротической бляшки [4, 9].

Ранее ЧСС не расценивалась как значимый фактор риска при проведении стратификации. Данные регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study), включившего 24 959 пациентов, период наблюдения за которыми составил 14,7 года, продемонстрировали, что общая (относительный риск — ОР 1,32 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,19 до 1,45; $p < 0,0001$) и сердечно-сосудистая смертность (ОР 1,31 при 95% ДИ от 1,15 до 1,48; $p < 0,0001$), а также число случаев повторных госпитализаций (ОР 1,14 при 95% ДИ от 1,02 до 1,27; $p < 0,0001$), связанных с декомпенсацией течения ИБС, увеличивались в зависимости от уровня ЧСС в состоянии покоя. Таким образом, пациенты, у которых на момент включения в исследование ЧСС превышала 83 уд/мин в покое, характеризовались существенно более высоким риском смерти от ССЗ и всех причин [10, 11].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследованиях The Chicago People Gas Company Study и NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey). Получена прямая положительная связь уровня ЧСС в покое с клиническими проявлениями ИБС, экспоненциально возрастающая при ЧСС в покое > 84 уд/мин [11, 12].

В работе W. Laskey и соавт. было отражено, что ЧСС в состоянии покоя является простым, легко измеряемым показателем, определяющим прогноз развития общей и сердечно-сосудистой смерти у больных с доказанной ИБС, не зависящим от других факторов риска [13].

Полученные данные о негативно-прогностическом значении ЧСС нашли отражение в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (ESC, 2007), где ЧСС в покое > 70 уд/мин была включена как фактор риска наряду с АГ, СД, атерогенной дислипидемией и курением.

Значительным шагом вперед в укреплении позиции ЧСС как фактора риска стало многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BEAUTIFUL. В этом исследовании принимали участие 10 917 пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ) $< 40\%$ из 781 научного центра 33 стран мира. По результатам исследования было получено, что у пациентов со стабильной ИБС и ЧСС 70 уд/мин и более (по сравнению с группой пациентов с ЧСС < 70 уд/мин) применение ивабрадина не повлияло на первичные комбинированные точки (отношение шансов — ОШ 0–91 при 95% ДИ от 0,81 до 1,04; $p = 0,17$), такие как смерть от ССЗ и повторная госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН), однако повлияло на вторичные конечные точки: госпитализация по поводу ИМ (ОШ 0,64 при 95% ДИ от 0,49 до 0,84; $p = 0,001$) и коронарная реваскуляризация (ОШ 0,70 при 95% ДИ от 0,52 до 0,93; $p = 0,016$) [14]. Анализ данных в подгруппах исследования BEAUTIFUL показал, что повышение ЧСС на каждые 5 уд/мин приводит к увеличению относительного риска смерти от ССЗ на 8% ($p < 0,001$), госпитализации по поводу ИМ на 7% ($p = 0,052$), увеличению потребности в коронарной реваскуляризации на 8% ($p = 0,034$) [15].

У больных ИБС, стенокардией напряжения коррекция ЧСС с достижением целевых значений является одной из первоочередных задач, так как за счет этого достигается антиангинальный эффект [4, 10, 12]. У пациента с ИБС в сочетании с МС вопрос оптимизации адекватной антиангинальной терапии также актуален [16].

Стремление получить препараты, эффективно снижающие ЧСС, но при этом обладающие метаболической нейтральностью, привело к открытию целого ряда новых фактов. В 80-х гг. прошлого века в пейсмекерных клетках синусного узла сердца были впервые обнаружены ионные каналы, которые в силу ряда необычных физиологических свойств были названы f-каналами (от англ. funny — забавный). За что они отвечают?

В отличие от калиевых и кальциевых каналов, которые определяют форму потенциала действия, ионный f-канал действует на мембранный потенциал только в промежутке между двумя потенциалами действия, т.е. в фазе спонтанной диастолической деполяризации.

С открытием f-каналов (и действующих на них веществ) возникла возможность создать лекарственное средство, влияющее исключительно на данные каналы, обладающие метаболической нейтральностью. Эта идея воплощена в препарате ивабрадин (оригинальный препарат кораксан, фирма «Servier»).

Клиническая значимость ритмурегулирующего и антиангинального эффектов ивабрадина была продемонстрирована

в нескольких крупных исследованиях. Данные вторичного анализа результатов исследования BEATIFUL показали, что комбинированная терапия β -адреноблокаторами с ивабрадином позволяет быстрее достичь целевого уровня ЧСС и снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений [15]. В работе S. Gloeklegi соавт. применение ивабрадина (1-я группа) по сравнению с плацебо (2-я группа) пациентами со стабильной ИБС (46 пациентов, наблюдение в течение 6 мес) продемонстрировало положительное влияние ивабрадина на коллатеральный коронарный кровоток [17]. В октябре 2014 г. были опубликованы результаты исследования SIGNIFY, в которое были включены 19 000 пациентов со стабильной ИБС, ЧСС >70 уд/мин, не имеющих клинической картины СН. На основании результатов исследования сделан вывод, что применение ивабрадина у пациентов с ИБС без СН не дает дополнительных преимуществ по прогнозу сердечно-сосудистых осложнений [18]. В ноябре 2014 г. Европейским медицинским агентством были рассмотрены данные исследования SIGNIFY и сделано заключение, что в зарегистрированных для применения дозах ивабрадин показан к применению у пациентов с ИБС. При этом эксперты отметили высокую эффективность симптоматической терапии ивабрадином, выделив возможность уменьшения класса стенокардии и снижение количества реваскуляризации при отсутствии влияния на прогноз [19]. Таким образом, позиция ивабрадина в действующих Европейских рекомендациях по ИБС осталась неизменной — ивабрадин показан для лечения стенокардии и находится среди препаратов второго ряда (IIaB) [5].

В Российской Федерации эффективность комбинации β -адреноблокатора с ивабрадином как тактика ритмурежающей и антиангинальной терапии также продемонстрирована в ряде исследований. В 2011 г. группой авторов (Е. Амосова и соавт. [20]) было проведено исследование с участием малой когорты пациентов со стабильной ИБС в клинической практике (26 пациентов, период наблюдения 2 мес). По завершению исследования был сделан вывод, что комбинированная терапия позволяет уменьшить число ангинозных приступов (с $3,3 \pm 1,1$ до $1,7 \pm 0,6$), уменьшить класс стенокардии (по окончании периода наблюдения пациентов I ФК наблюдался у 83%, при исходных 53%), расширить двигательный режим (по результатам теста с 6-минутной ходьбой с 388 ± 76 до 446 ± 55 м; $p < 0,001$) [20]. Исследование КОНТРОЛЬ, включившее 1777 пациентов со стабильной ИБС, продемонстрировало, что применение ивабрадина в течение 12 нед позволяет достичь большего снижения частоты приступов стенокардии. В конце исследования в группе ивабрадина приступы стенокардии не отмечали 43% больных, снижение ЧСС ≤ 60 уд/мин констатировано у 46% больных. Кроме того, в группе комбинированной терапии с ивабрадином реже развивалась нестабильная стенокардия (1,1 и 3,4%; $p = 0,005$), больные этой группы реже госпитализировались (5 и 8,6%; $p = 0,021$), вызывали бригаду скорой помощи (13,3 и 25,4%; $p < 0,001$), оформляли листок временной нетрудоспособности (6,6 и 13,1%; $p = 0,018$) [21]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании КОНТРОЛЬ-2, в которое были включены 1104 пациентов со стабильной ИБС [22]. В программе ЛИНКОР показано, что добавление ивабрадина к лечению пациентов, перенесших ИМ менее 12 мес назад, клинически значительно увеличивало число больных, которые переставали испытывать приступы стено-

кардии, и уменьшало число пациентов, вызывавших скорую медицинскую помощь (с 35,6 до 1,5%) и госпитализированных (с 15,4 до 1,2%) [23]. Сопоставимые данные были продемонстрированы в исследовании ADDITIONS (2330 пациентов со стабильной стенокардией), в котором добавление ивабрадина к β -адреноблокаторам не только клинически значимо снижало частоту приступов стенокардии и улучшало качество жизни пациентов, но и в 2,4 раза увеличивало число больных стенокардией I ФК [24, 25].

Клинический случай. Пациент Д., 56 лет, госпитализирован в плановом порядке в стационар в связи с учащением ангинозных приступов, увеличением числа принимаемых нитратов, снижением толерантности к физической нагрузке (при ходьбе до 50 м). Из анамнеза известно, что в течение длительного времени страдает гипертонической болезнью с максимальными уровнями АД до 240/120 мм рт.ст. На фоне постоянной комбинированной терапии достигнуты целевые уровни АД 130—140/80 мм рт.ст. С 2008 г. описывает клиническую картину ИБС. В 2009 г. выполнялась коронарография (КГ), по данным которой диагностировано многососудистое поражение коронарных артерий, выполнена ангиопластика и стентирование (2 стента) правой коронарной артерии (ПКА). В 2010 г. в связи с развитием нестабильной стенокардии выполнена повторная КГ, диагностированы рестенозы в области стентов, выполнена ангиопластика, стентирование в стент ПКА. С 2012 г. отмечается клиническая картина ХСН. Амбулаторно принимал периндоприл 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, торасемид 7,5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, изокет-спрей.

Из сопутствующей патологии: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей с аортобедренным шунтированием (2008); сахарный диабет 2-го типа в стадии субкомпенсации (контроль на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратах — метформин 1500 мг/сут, гликлазид МВ 60 мг/сут); хронический бронхит; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

При осмотре: состояние средней тяжести. Акроцианоз губ. В горизонтальном положении наблюдается набухание шейных вен. Периферических отеков нет. Трофические нарушения кожных покровов нижних конечностей. В легких выслушиваются единичные влажные незвонкие хрипы в нижних отделах. Частота дыхательных движений 19/мин. Тоны сердца глухие, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Гемодинамика стабильная. ЧСС 88 уд/мин, АД 140/80 мм рт.ст. Пульсация на артериях стопы не определяется.

Данные лабораторного обследования: тропонин 11 нг/л (норма), лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин 130 г/л, тромбоциты 206×10^9 /л, глюкоза 4,58 ммоль/л, общий холестерин (ХС) 7,35 ммоль/л, триглицериды 1,57 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности 1,34 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 5,3 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 18,2 ед/л, аланинаминотрансфераза 18,7 ед/л, креатинин 92 мкмоль/л, мочевины 6,1 ммоль/л.

Данные инструментального обследования. На электрокардиограмме (ЭКГ) ритм синусовый, тахикардия 90 уд/мин. Вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ. Отрицательный зубец Т в отведениях III, aVF. По сравнению с предшествующими электрокардиограммами без отрицательной динамики.

Эхокардиография: аорта 3,3 см, левое предсердие 4,7×3,3 см, конечный диастолический размер ЛЖ 4,2 см, ФВ

66%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, задней стенки ЛЖ 1,2 см. Диастолическая дисфункция 1-го типа.

Рентгенография органов грудной клетки: на момент осмотра данных, подтверждающих наличие острой патологии нет. Признаки диффузного пневмосклероза.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: основной ритм синусовый. Максимальная ЧСС 122 уд/мин, минимальная ЧСС 70 уд/мин. Средняя ЧСС 90 уд/мин. За время регистрации зафиксированы нарушения ритма — 25 наджелудочковых экстрасистол. Отмечается депрессия ST до 1,5 мм на фоне физической нагрузки при ЧСС более 95 уд/мин.

Диагнозоосновной: ИБС, стенокардия напряжения III ФК. Стенозирующий коронаросклероз. КГ, ангиопластика и стентирование ПКА в 2009 и 2010 гг. Сахарный диабет 2-го типа, компенсация. Гипертоническая болезнь 1-й степени, III стадии, риск ССО 4. ХСН ПА. ФК III (NYHA). Атеросклероз сосудов нижних конечностей, состояние после операции аортобедренного шунтирования (2008). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Ввиду неадекватного снижения ЧСС на фоне монотерапии β -адреноблокаторами пациенту была назначена комбинированная терапия бисопрололом 5 мг в сочетании с ивабрадином 10 мг/сут (с последующим титрованием дозы до 15 мг/сут). Кроме того, в стационаре была продолжена терапия: периндоприл 5 мг/сут, аторвастатин с увеличением дозы до 40 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, тораемид с увеличением дозы до 10 мг/сут, метформин 1500 мг/сут, гликлазид МВ 60 мг/сут, омега-3 20 мг/сут.

На фоне указанной терапии отмечалась положительная динамика в виде урежения ЧСС до 74 уд/мин с клиническим улучшением в виде уменьшения потребности использования нитратов короткого действия, расширения двигательной активности (ходьба до 100 м). По лабораторным данным отмечалось гликемия в пределах 5,3 ммоль/л натощак, снижение уровня общего ХС до 5,65 ммоль/л, ХС ЛНП до 4,0 ммоль/л (ввиду короткого срока пребывания в стационаре целевые уровни показателей липидного обмена не достигнуты). Однако на фоне увеличения дозы аторвастатина отмечена положительная динамика. С пациентом проведена беседа о необходимости динамического наблюдения с достижением целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л,

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ в динамике, основной ритм синусовый. Максимальная ЧСС 110 уд/мин, минимальная ЧСС 52 уд/мин, средняя ЧСС 72 уд/мин. Эпизоды депрессии сегмента ST 1,1 мм (при достижении ЧСС более 103 уд/мин).

Таким образом, применение β -адреноблокатора в комбинации с ивабрадином позволяет достичь стойких ритмурежающего и антиангинального эффектов без усугубления нарушенного липидного и углеводного обменов. Несомненно, что рациональность комбинирования препаратов любых классов определяется эффективностью и безопасностью выбранной комбинации, а также конкретной клинической ситуацией. Принципиально разный механизм действия ивабрадина и β -адреноблокаторов позволяет сочетать эти препараты, что сопровождается улучшением качества жизни пациента.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ Москва

Кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования

Потешкина Н.Г. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Трошина А.А. - к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: nat-pa@yandex.ru

Information about the author:

N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia

Department of general therapy

Poteshkina N.G. - MD, professor.

E-mail: nat-pa@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number: WHO/DCO/WHO/2013.2.
2. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update A Report From the American Heart Association. Circulation 2015;131:e535.
3. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford I.; on behalf of participants of the CLARIFY Registry Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. Kardiologiya 2013;53(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология 2013;53(8):28–33).
4. European Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force of cardiovascular diseases prevention in clinical practice Executive Summary. Eur Heart J Cardiovasc Prevent Rehabil 2007;4(Suppl. 2).
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.
6. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EADS). Russian Journal of Cardiology 2014; 3(107): 7–61. Russian (Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Рабочая

- группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета. Российский кардиологический журнал 2014;3(107):7–61).
7. Wolever T.M., Brand-Miller J.C., Abernethy J. on behalf of the researchers Measuring the glycemic index of foods: intralaboratory study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl.):247S–257S.
 8. Iribarren C., Go AS., Husson G. on behalf of the researchers Metabolic Syndrome and Early-Onset Coronary Artery Disease: Is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1800–1807.
 9. Custodis F., Schirmer S.H., Baumhäkel M., Heusch G., Böhm M., Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1973–1983.
 10. Tardif J.C. Prognostic value of heart rate in cardiovascular disease. *Mediographia* 2006;28(3):218–223.
 11. Lupón J., Domingo M., de Antonio M. on behalf of the researchers Aging and heart rate in heart failure: clinical implications for long-term mortality. *Mayo Clin Proc* 2015;90(6):765–772.
 12. Böhm M., Swedberg K., Komajda M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–894.
 13. Laskey W.K., Alomari I., Cox M. on behalf of the researchers Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and re-hospitalization. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001626.
 14. Fox K., Ford I., Steg P.G. on behalf of the researchers Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
 15. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
 16. Anselmino M., Ohrvik J., Rydén L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010;31(24):3040–3045.
 17. Gloekler S., Traupe T., Stoller M. on behalf of the researchers. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patient with chronic stable coronary artery disease. *Heart* 2014; 100:160–166.
 18. Fox K., Ford I., Steg F.G., Tardif J-C. on behalf of the researchers Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(1):1091–1099.
 19. European Medicines Agency «Assessment report». 06 November 2014 EMA/734305/2014 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
 20. Amosova E., Andrejev E., Zaderey I. on behalf of the researchers Efficacy of Ivabradine in combination with beta-blockers in patient with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:531–537.
 21. Glezer M.G., Saygitov R.T. Antianginal Efficacy and Tolerability of Ivabradine in the Therapy of Patients With Stable Angina: Results of the CONTROL Study. *Kardiologiya* 2010;50(11):65–75. Russian. (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. *Кардиология* 2010;50(11):65–75).
 22. Karpov Yu.A., Glezer M.G., Vasyuk Yu.A., Saygitov R.T., Shkolnik E.L. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(8):83–89. Russian. (Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваскулярная профилактика и терапия* 2011;10(8):83–89).
 23. Dyakov I., Gleser M. Clinical and Economic efficacy in patients suffered myocardial infarction. *Cardiology* 2015;55(3):111–117. Russian (Дьяков И.Н., Глезер М.Г. Клинико-экономическая эффективность применения ивабрадина при лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2015;55(3):111–117).
 24. Muller-Werdan U., Stockl G., Ebelt H., Nuding S., Hopfner F., Werdan K.; on behalf of the ADDITIONS Study Investigators. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: Age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol* 2014;59:34–41.
 25. Werdan K., Henning Ebelt H., Nuding S. on behalf of the researchers Ivabradine in Combination with Beta-Blockers in Patients with Chronic Stable Angina After Percutaneous Coronary Intervention. *Adv Ther* 2015;32:120–137.

Поступила 10.12.15 (Received 10.12.15)

Список врачей — участников программы ОПТИМУМ:

Архангельск: Пуляева И.В., Хлопина И.А.; **Барнаул:** Манекина Н.О., Панфилова Е.Н.; **Белгород:** Аринушкина Э.Л., Каруцкая О.А., Михайлова И.Н., Сотникова Т.А.; **Брянск:** Алипченкова К.В., Орехова Т.В.; **Владивосток:** Лубинецкая Т.А., Турова Е.В.; **Владимир:** Родина С.Г., Шишкова О.А.; **Волгоград:** Романова Е.А., Тагиева Д.В., Черных Т.П., Шалаева С.С.; **Вологда:** Ключова Е.А., Шашукова Н.В.; **Воронеж:** Боровских Л.В., Цыганкова И.В., Гриднева Е.А., Кутузова С.А., Провоторова Л.И.; **Екатеринбург:** Анисимова Т.И., Герент Г.Я., Ларина И.Г., Леонова О.А.; **Иваново:** Догузова Л.Х., Лапикова О.Ю.; **Ижевск:** Дудорова И.Н., Нургалиева С.Ю., Уварова А.Г.; **Иркутск:** Арбатская И.В., Мамуркова Е.В., Петрова Т.В., Труфанова Н.В.; **Казань:** Арсеньева И.Н., Идиятуллина В.Р. Миндубаева Д.Ю., Мингазутдинова Л.Ф., Ягушова Н.И.; **Калининград:** Кобрянов М.С.; **Калуга:** Дубинкина С.Е., Евсева И.А., Колганова Е.Б., Остапко С.В.; **Кемерово:** Рабкина Н.И.; **Киров:** Филимонова И.А., Широкова И.Н.; **Краснодар:** Блинова М.Н., Овчарова И.А., Чашина О.И., Шуликина О.В.; **Красноярск:** Авдеева О.В., Борисова Т.С., Горелова И.Л., Ковальских Н.Б., Педяшова Т.В., Чернова А.В., Чигодайкина Е.Г.; **Москва:** Адамян М.М., Анисеева С.В., Бакушина С.А., Белкорей О.С., Бидагаев Ш.Г., Булгакова Е.А., Булгакова О.В. Бурлина Е.Л., Валл Т.Е., Гриншкун Г.Г., Долгова М.С., Дорофеев Е.В., Иващенко Т.Н., Иванчикова Л.Д., Ильинова О.Ю., Казак С.А., Калинина Е.В., Каменцева Н.Б., Кузьминова И.А., Левочкина В.Н., Мазурина И.Д., Мальшева Т.В., Маляренко Е.Н., Медведева Т.А., Михайлова Р.Ю., Нероева Л.В., Павлова С.И., Резинкина П.И., Савельева Е.В., Собенникова Т.Ю., Соболева Е.А., Сокольников Е.Д., Смирнова О.Л., Сухарева Т.Ф., Титова Е.А., Чантуния Л.В., Чеботкевич И.С., Юртаева Н.В., Яковлева Н.М.; **Мурманск:** Гаврилова О.С., Гоголева Т.В., Голоколосов Д.Ю., Дрозденко Г.С., Кадикова И.Е., Седакина М.А., Семенова Ю.В., Шеховцова В.В.; **Нижний Новгород:** Гурьянова Ю.А., Люлина Н.А., Писаренко В.А., Самецкая И.Е.; **Новосибирск:** Долотина Н., Маянова О.Н., Яхонтова О.О.; **Омск:** Авазова О.В., Самбург М.Г., Ступакова Т.Ф.; **Орел:** Анненкова Ж.Е., Дюкова И.А.; **Оренбург:** Колосова И.В., Лебеденко С.А.; **Пенза:** Середенина Т.А., Хамрина Г.А.; **Пермь:** Зданкович О.Н., Попова Н. И., Чернышова Н.В., Шилова Л.И.; **Пятигорск:** Желтова В.Л., Карапетян Л.Б.; **Ростов-на-Дону:** Батало Г.В., Давыдова Е.Э., Калачева Н.М., Севостьянова А.В., Федорченко М.Ю.; **Самара:** Алиева Е.А., Васильева М.С., Захаркина Т.А., Краснослободская О.В., Тучкова О.В., Худякова О.В.; **Санкт-Петербург:** Альгина В.Г., Василик М.В., Елисеева Н.П., Куклин А.И., Ли Л.В., Мухин А.В., Реут В.В., Сазанова Л.С., Семенова Е.В., Стогова А.Ю., Сухочева Е.И., Шикунова Р.Ю. **Саратов:** Великанова Е.Е., Прянишникова М.В., Тарасова Е.И., Чичварина Е.Г.; **Симферополь:** Замша Н.В., Пенькова А.В., Саченко Г.М.; **Смоленск:** Алексеева Н.Д., Ворфоломеева А.Е.; **Ставрополь:** Алейник О.Н., Баранникова И.А.; **Липецк:** Колесник И.Ю., Коломыцева С.В.; **Сыктывкар:** Прокопивинок Е.В., Федечкина С.Н.; **Тамбов:** Арсеньева Е.Б., Губарева Е.П.; **Тольятти:** Капустина Л.А., Панина Н.Н.; **Тюмень:** Пургина Г.Я.; **Уфа:** Ахиярова И.К., Сафиуллина И.Д., Сушкова М.Г.; **Челябинск:** Атаманова Т.Ю., Шелахаева Т.Н., Яковлева С.В., Евдокимова С.Р., Кухарец Ю.В.; **Череповец:** Марына Ю.Ю.; **Ярославль:** Нагаева Г.И., Рогова А.И.

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

**Верни чистоту
сосудам!**

- Быстрое достижение целевого уровня ХС ЛПНП^{3,5}
- Регресс атеросклеротической бляшки^{1,2,4}
- Антиаритмический плейотропный эффект⁶



ГЕДЕОН РИХТЕР
www.g-richter.ru

1. Am Heart J 2008; 155:584.e1-584.e8.
2. Circulation 2008; 117:2458-66.
3. Consilium Medicum 2011; 13(5): 4-8.
4. N Engl J Med 2011; 365:2078-87.
5. Фарматека 2014; 13: 40-46.
6. Фундаментальные исследования 2013; 7: 27-30.



ЛСР-000278/10-180814
Реклама

Рисунок к ст. Бабокина В.Е. и соавт. «Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка»

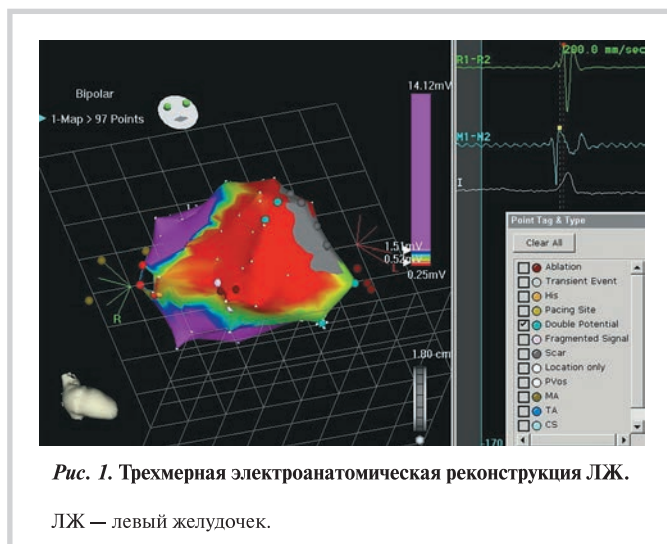
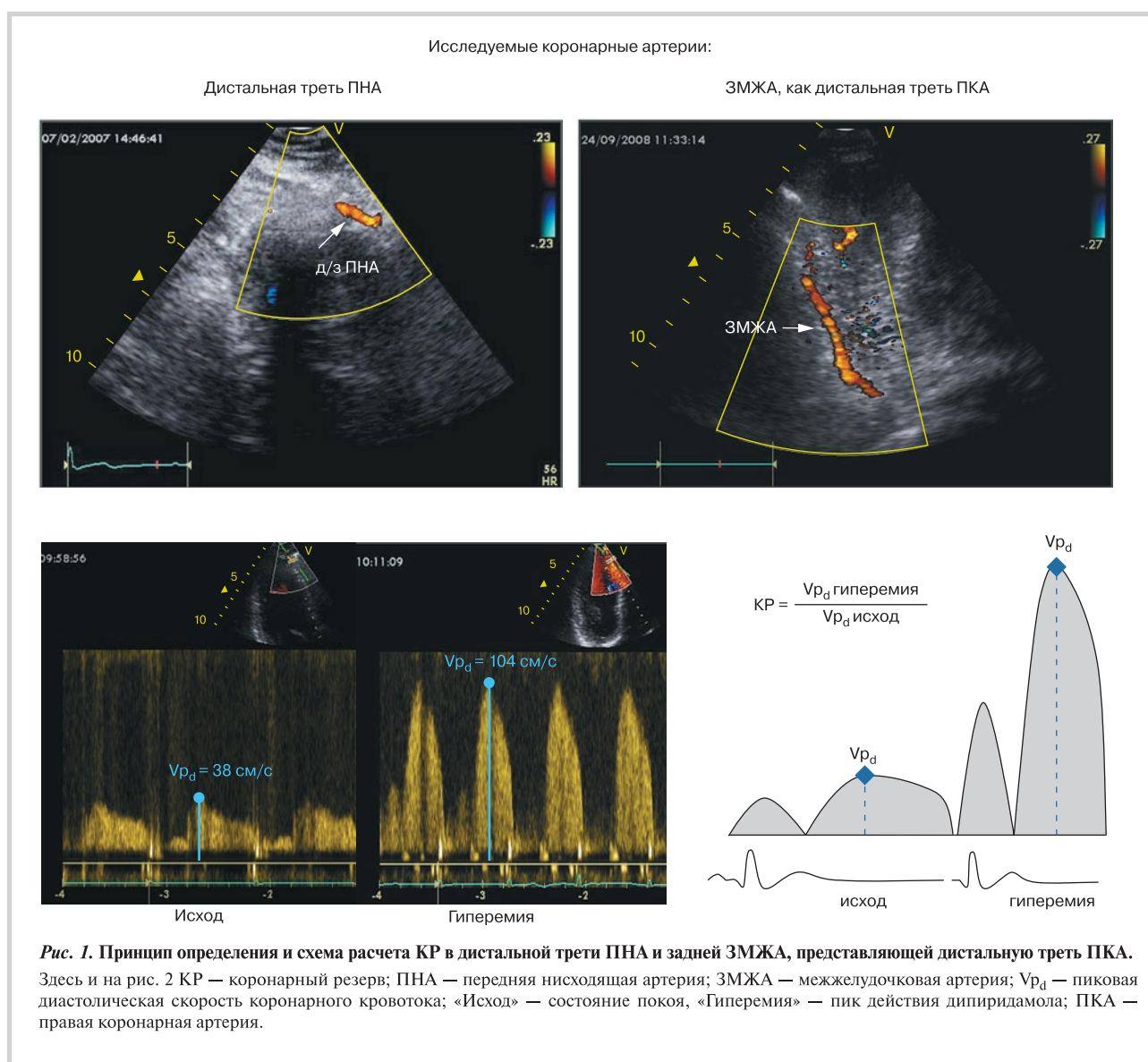






Рисунок к ст. Бощенко А.А. и соавт. «Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом»



Ксарелто® снижает риск смерти¹ у пациентов после ИМ*

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

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

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан.

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

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

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

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

или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); – при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они имеют повышенный риск кровотечения; – у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор СYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

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

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

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

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОКС – острый коронарный синдром.
* ОКС, протекавший с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

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

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

1. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial, P5518, ESC CONGRESS 2014.

2. Gibson C.M. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2-TIMI 51, J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23; 62(4): 286–90.

XX Ежегодная Сессия «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» с Всероссийской Конференцией молодых ученых

22–24 мая 2016 года

*Коллектив Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева
Минздрава России и Оргкомитет Сессии приглашают Вас принять участие в работе
XX Ежегодной научной Сессии, посвященной 60-летнему юбилею нашего Центра.*

В день торжественного открытия Сессии – 23 мая – директор Центра академик РАН Л.А. Бокерия представит обобщенный доклад об образовании, поступательном развитии и достижениях Центра за период с 1956 г. по 2016 г. Ведущие ученые Центра сделают сообщения, в которых подробно будет отражено развитие отдельных направлений сердечно-сосудистой хирургии в этом крупнейшем клиническом учреждении мира. Знаменательно, что в этот торжественный день будут вручены премии академиков А.Н. Бакулева и В.И. Бураковского наиболее видным и достойным деятелям, внесшим выдающийся вклад в развитие сердечно-сосудистой хирургии, как в нашей стране, так и в мире.

Традиционно Сессия начнет свою работу с Конференции молодых ученых, которая плавно перейдет в тематические конференции, симпозиумы, «круглые столы», дебаты «pro» и «contra», лекции, устные и EP-презентации, касающиеся сложных проблем сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, анестезиологии, реаниматологии и других смежных специальностей. Ведущие специалисты страны представят доклады по основным направлениям своей работы: хирургии врождённых и приобретенных пороков сердца, коронарных артерий, сосудистой патологии, хирургической и эндоваскулярной аритмологии, эндоваскулярной диагностике и лечению, включая методы гибридной хирургии, основанные на последних достижениях фундаментальных наук, имеющих наиболее важную научную и практическую значимость.

**Приглашаем Вас принять активное участие в работе юбилейной
XX Ежегодной Сессии ФГБУ «НЦССХ им А.Н. Бакулева» МЗ РФ.**

Телефоны Оргкомитета: (495) 414-77-34, 414-75-86,
Факс: (495) 414-76-68, 414-79-76
E-mail: org_ncssh@mail.ru,
Сайты в Интернете: www.bakulev.ru или www.racvs.ru

**В РАМКАХ СЕССИИ БУДЕТ ПРОХОДИТЬ ВЫСТАВКА ВЕДУЩИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ТЕХНИКИ, РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И МЕДИКАМЕНТОВ В ОБЛАСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ХИРУРГИИ, ВЫСТАВКА-ПРОДАЖА МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.**

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции,
просим до 15 апреля 2016 г. связаться с директором выставки –
Голубевым Валерием Ивановичем по телефонам: (495) 414-79-80, 414-79-74,
E-mail: be-medtech@mail.ru

Реклама