



ISSN 2413-8991 (Print)  
ISSN 2413-9033 (Online)

3/2016

Неотложная кардиология

Emergency cardiology



<http://www.acutecardioj.ru/>

# Emergency cardiology

3/2016

## Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии



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

**Генеральный директор**  
Ананич С. В.

**Научный редактор**  
Лякишев А. А.

**Литературный редактор**  
Перухова Н.

**Дизайн, верстка**  
Косовская Ю. Г.

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

Тираж 3000 экз.

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

### Главный редактор

Руда М. Я.

### Заместитель главного редактора

Явелов И. С.

### Ответственный секретарь

Комаров А. Л.

### Редакционная коллегия

Абугов С. А.

Аверков О. В.

Голицын С. П.

Жиров И. В.

Певзнер Д. В.

Синицын В. Е.

Терещенко С. Н.

Шпектор А. В.

### Редакционный совет

Алесян Б. Г. (Москва)

Алехин М. Н. (Москва)

Архипов М. В. (Екатеринбург)

Багненко С. Ф. (Санкт-Петербург)

Барбараш О. Л. (Кемерово)

Белялов Ф. И. (Иркутск)

Галевич А. С. (Казань)

Говорин А. В. (Чита)

Грацианский Н. А. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Жбанов И. В. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кириенко А. И. (Москва)

Космачева Е. Д. (Краснодар)

Кочетов А. Г. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Марков В. А. (Томск)

Моисеев В. С. (Москва)

Олейников В. Э. (Пенза)

Панченко Е. П. (Москва)

Протопопов А. В. (Красноярск)

Сайфутдинов Р. И. (Оренбург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Сыркин А. Л. (Москва)

Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону)

Чазов Е. И. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шлык С. В. (Ростов-на-Дону)

Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург)

Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург)

Якушин С. С. (Рязань)

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-56456 от 24 декабря 2013 г.

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

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

Мнение редколлегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций.

## СОДЕРЖАНИЕ

Применение ривароксабана при остром коронарном синдроме

Р. М. Шахнович

*Rivaroxaban in patients with acute coronary syndrome*

R. M. Shahnovich

3

Неуспешное чрескожное коронарное вмешательство с последующим тромболизисом – есть ли место такому подходу в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST?  
М. В. Пензякова, Т. В. Кислухин, И. А. Осадчий, Д. В. Дупляков, С. М. Хохлунов

*Thrombolytic therapy after failed percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute coronary syndrome*

M. V. Penzyakova, N. V. Kislukhin, I. A. Osadchy, D. V. Duplyakov, S. M. Khokhlunov

18

Серелаксин у пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: описание клинического случая

С. Н. Насонова, Т. М. Ускач, О. А. Николаева, М. В. Ледеяхова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко

*Serelaxin in a patient with acute decompensated chronic heart failure: a case study*

S. N. Nasonova, T. M. Uskakh, O. A. Nikolaeva, M. V. Ledyahova, I. V. Zhirov, S. N. Tereshchenko

24

Клинические эффекты модуляции сердечных сокращений при лечении больных хронической сердечной недостаточностью

Петрухина А. А., Терещенко С. Н., Жиров И. В.

*Clinical effects of cardiac contractility modulation in the treatment of patients with CHF*

A. A. Petrukhina, S. N. Tereshchenko, I. V. Zhirov

30

Эффективность и безопасность тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом

Р. М. Шахнович

*The efficacy and safety of ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome*

R. M. Shahnovich

39

Аутоиммунное воспаление как вероятный фактор развития нарушений ритма и проводимости сердца

Н. А. Миронова, М. М. Беляева, М. В. Костюкевич, С. П. Голицын

*Autoimmune-mediated inflammation as likely factor of pathogenesis of cardiac arrhythmias and conduction disturbances*

N. A. Mironova, M. M. Belyaeva, M. V. Kostyukevich, S. p. Golytsin

51

Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 2)

*Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes (part 2)*

60

# Применение ривароксабана при остром коронарном синдроме

Р. М. Шахнович

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** После перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), несмотря на терапию современными дезагрегантами, сохраняется высокий риск повторных тромботических осложнений. Наиболее результативная антитромботическая терапия предполагает подавление обоих звеньев гемостаза — тромбоцитарного и коагуляционного. На сегодняшний день из всех новых пероральных антикоагулянтов только для ривароксабана в дозе 2,5 мг доказана поль-

за применения после ОКС. В статье приведен анализ данных по эффективности пероральных антикоагулянтов у больных, перенесших ОКС. Обзор дополнен двумя клиническими случаями, которые относятся к обсуждаемой теме.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ривароксабан, антикоагулянты, ATLAS-TIMI-51, клинический случай

## Rivaroxaban in patients with acute coronary syndrome

R. M. Shahnovich

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The risk of recurrent thrombotic events after an acute coronary syndrome remains high despite treatment with modern antithrombotic drugs. An effective antithrombotic therapy will include inhibition of both platelet-mediated and clotting-factor-mediated hemostasis. Of all the novel oral anticoagulants at of the moment of this writing, only rivaroxaban 2.5 mg has

proven an effective treatment after an acute coronary syndrome. In this paper we review the data on the efficacy of oral anticoagulants after acute coronary syndrome, and discuss two relevant clinical cases.

**Keywords:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, rivaroxaban, anticoagulants, ATLAS-TIMI-51, case records

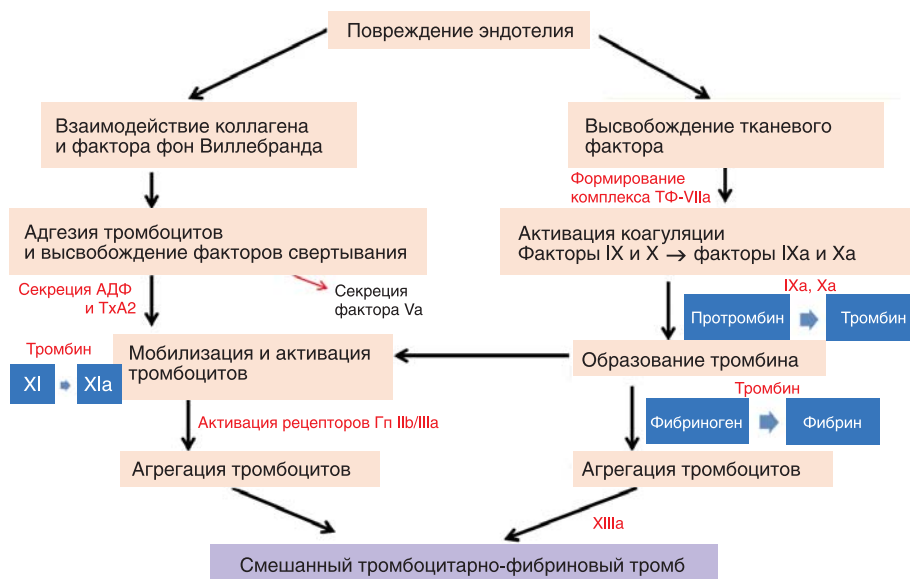
Острый коронарный синдром (ОКС) в РФ остается ведущей причиной смерти и инвалидизации. Если в большинстве западных стран в последние десятилетия наблюдается выраженное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основной вклад в которую вносит ОКС, то в РФ смертность от ССЗ остается высокой и примерно в 3 раза превышает европейские показатели [1, 2]. Ведущее патогенетическое звено ОКС — внутрикоронарный тромбоз, который развивается на поверхности осложненной, так называемой «нестабильной» атеросклеротической бляшки (АСБ). Главное направление лечения ОКС на всех этапах — разрешение и последующая профилактика тромбоза. Основной прогресс в медикаментозной терапии ОКС, как в раннем периоде заболевания, так и в долгосрочной перспективе, связан с появлением новых антитромботических препаратов. Вместе с тем риск тромботических осложнений после ОКС остается высоким, несмотря на использование двойной антиагрегационной терапии (ДАТ), включающей блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Так, по данным исследования PLATO, частота повторного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и кардиальной смерти в течение года после ОКС на фоне терапии комбинацией АСК и клопидогрела составила 11,7%, на фоне терапии комбинацией АСК и тикагрелора — 9,8% [3]. По результатам исследования TRITON-TIMI-38, частота этих осложнений на фоне терапии клопидогрелом и АСК составляла 12,1%, на фоне терапии прасугрелом и АСК — 9,9% [4]. Согласно этим данным, примерно каждый десятый больной в течение первого года после ОКС переносит серьезное тромботическое осложнение. Риск тромбоза высок и в более поздние сроки после перенесенного ОКС. По данным регистра OACIS (7870 больных), частота ИМ в первый год после ОКС соответствует количеству ИМ в последующие 4 года [5]. В 2015 г. опубликованы данные крупного шведского регистра (97 254 больных), согласно которому в первый год после ИМ 20,5% больных переносят ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть; из них 8% умирают от кардиальных причин. Что касается 82% больных, стабильных в течение первого года, то в последующие 3 года ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть развиваются у 24%, из них 11% погибают от кардиальных причин [6]. Согласно другому европейскому регистру, пятилетняя смертность после ОКС составила около 20% [7]. Таким образом, сохраняется потребность в усилении антитромботической терапии. Если клиническая стабилизация при ОКС в случае эффективного лечения обычно происходит в течение нескольких дней или недель, то процесс восстановления целостности АСБ продолжается несколько месяцев. Более того, известно, что процессы дестабилизации АСБ в коронарных артериях затрагивают не только инфаркт-связанные артерии, но несут распространенный характер и могут происхо-

дить в других фрагментах коронарных артерий [8—11]. Так, по данным исследования PROSPECT, за трехлетний период наблюдения у 20% больных развились коронарные события, из них более половины (12%) не были связаны с исходно стентированной симптом-связанной артерией [12].

Когда мы говорим о мощной антитромботической терапии, нельзя забывать, что неотъемлемым следствием эффективного подавления тромбообразования является повышение риска кровотечений, в том числе опасных для жизни. Кровотечения у больных с ОКС представляют опасность не только с точки зрения негативных последствий потери крови, у этих больных в несколько раз чаще развиваются ишемические осложнения. Мы держим в руках обоюдоострый инструмент, с одной стороны, спасающий больного от повторного тромбоза, с другой стороны, способствующий развитию кровотечений. Перед практическим врачом стоит трудная задача выбора оптимальной комбинации и продолжительности приема антитромботических препаратов. Сложность этого выбора связана еще и с тем, что не все комбинации изучены в крупных рандомизированных исследованиях. При выборе терапевтической стратегии необходимо оценить как риск ишемических/тромботических осложнений, так и риск кровотечений.

Для эффективной вторичной профилактики после ОКС наиболее привлекательной представляется схема лечения, направленная на блокаду обоих звеньев свертывающей системы: тромбоцитарного и коагуляционного. Поврежденная АСБ в большом количестве выделяет тканевой фактор (ТФ). ТФ соединяется с фактором VIIa и запускает коагуляционный каскад. Финалом этих реакций является превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Кроме того, тромбин является мощным индуктором агрегации тромбоцитов [13] (рис. 1).

Давно показано, что повышенный уровень выработки тромбина сохраняется до 12 мес после перенесенного ОКС [14]. Основное патогенетическое лечение ОКС в острой фазе заболевания заключается в назначении пероральных дезагрегантов и парентеральных антикоагулянтов. Такая схема показала высокую эффективность и является общепринятым стандартом [15]. В течение нескольких десятилетий изучается возможность пролонгированной терапии пероральными антикоагулянтами после ОКС. Длительное время эти исследования ограничивались изучением комбинации АСК и антагониста витамина К (варфарин). Первая такая работа была опубликована в 1949 г. [16] и до 2000-х гг. проведено довольно много рандомизированных исследований на эту тему [17—20]. В большинстве исследований показано, что комбинация варфарина и АСК по сравнению с монотерапией АСК позволяет более эффективно предотвращать повторные ИМ. Согласно результатам метаанализа 10 таких исследований, при назначении варфарина и аспирина частота повторного ИМ, рева-



**Рисунок 1.** Механизмы тромбообразования при ОКС. Адаптировано из Thrombosis and Haemostasis 2014; 112:924–931. АДФ – аденозиндифосфат; ТхА2 – тромбоксан А2; Гп – гликопротеид; ТФ – тканевой фактор.

скуляризации и инсульта уменьшалась на 44%, 20% и 54% соответственно. Однако не был показан благоприятный эффект в отношении смертности. При этом в 2,5 раза увеличивалась вероятность серьезных кровотечений [21]. Недостатками варфарина являются необходимость постоянного лабораторного мониторинга уровня коагуляции, узкое терапевтическое окно. Менее чем у половины больных удастся добиться стойкого антикоагулянтного действия с поддержанием коагулологических показателей (международное нормализованное отношение) в необходимом диапазоне. Низкая приверженность к приему варфарина, связанная главным образом с необходимостью частых анализов, не позволила этой схеме лечения получить широкое распространение. После появления новых дезагрегантов (клопидогрел,

тикагрелор, прасугрел) и включения ДАТ в стандарт терапии после ОКС рутинное назначение варфарина стало практически неактуальным. Появились новые пероральные антикоагулянты (НАК) с другим механизмом действия, блокирующие фактор X или тромбин (рис. 2).

Эти препараты, хорошо себя зарекомендовавшие в профилактике венозных тромбозов, тромбоэмболий, инсультов у больных с мерцательной аритмией и т. д., широко изучались на предмет их эффективности для вторичной профилактики после ОКС (табл. 1). В этих исследованиях НАК назначали в основном как дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК и блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. При назначении НАК в стандартных дозах во всех случаях наблю-

**Таблица 1.** Исследования эффективности новых пероральных антикоагулянтов после ОКС

Препарат	Название исследования	Фаза исследования	Продолжительность терапии	Механизм действия	Количество участников
Ксимелагатран [22]	ESTEEM	II	6 месяцев	Ингибитор тромбина	1883
ТАК-442 [23]	AXIOM-ACS	II	24 недели	Ингибитор фактора Xa	2753
Апиксабан [24]	APPRAISE-1	II	6 месяцев	Ингибитор фактора Xa	1715
Апиксабан [25]	APPRAISE-2	III	241 сутки	Ингибитор фактора Xa	7392
Ривароксабан [26]	ATLAS ACS-TIMI46	II	6 месяцев	Ингибитор фактора Xa	3462
Ривароксабан [27]	ATLAS ACS2-TIMI51	III	До 31 месяца (в среднем 13 месяцев)	Ингибитор фактора Xa	15526
Дабигатран [28]	RE-DEEM	II	6 месяцев	Ингибитор тромбина	1861
Дарексабан [29]	RUBI-1	II	26 недель	Ингибитор фактора Xa	1279

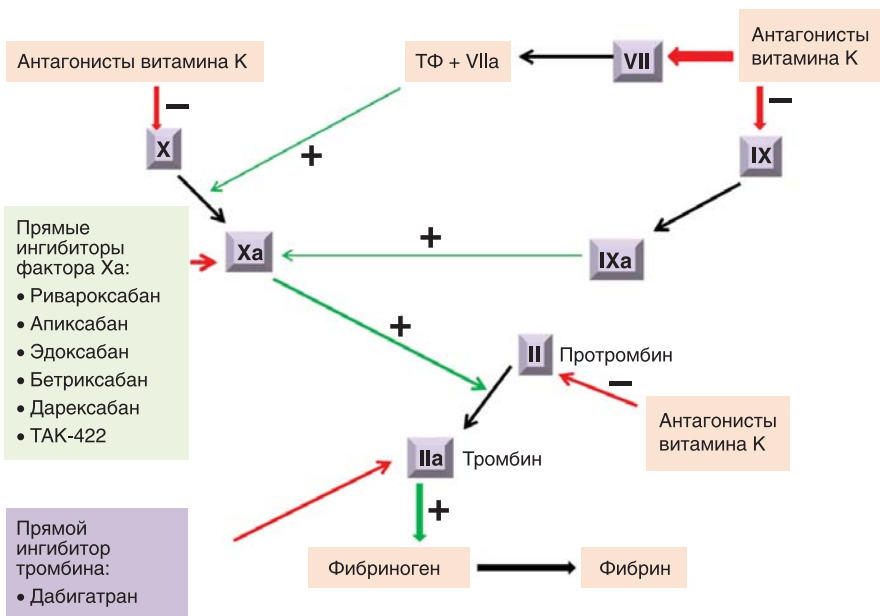
далось резкое увеличение частоты кровотечений, в том числе серьезных. Некоторые исследования (APPRISE-2) пришлось прекращать ранее запланированного срока из-за соображений безопасности. При этом вероятность тромботических осложнений (ИМ, инсульт, кардиальная смерть) на терапии антикоагулянтами была ниже. Тем не менее, соотношение польза—риск для НАК было в целом неблагоприятным, что не позволило рекомендовать их к использованию после ОКС.

Исключением явился ривароксабан, назначенный в редуцированной, по сравнению с используемой для профилактики венозных и внутрисердечных тромбозов, дозе. В исследовании ATLAS ACS-2-TIMI-51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis In Myocardial Infarction-51) изучались эффективность и безопасность назначения ривароксабана в дозе 5 и 10 мг/сут в дополнение к терапии дезагрегантами. В исследование включили 15 526 больных с различными вариантами ОКС: ОКСпST, ОКСбпST и нестабильной стенокардией. Для больных с ОКСпST допускалась любая стратегия лечения: первичное чрескожное вмешательство (ЧКВ), тромболитическая терапия (ТЛТ) или отсутствие реперфузионной терапии. Больных с ОКСбпST также включали независимо от исходного варианта лечения: инвазивного или медикаментозного. Для больных моложе 54 лет дополнительным условием было наличие сахарного диабета или ИМ в анамнезе. Больные были старше 18 лет без верхнего предела возраста. Большинство больных (93%) находились на ДАТ: тиенопиридин (преимущественно клопидогрел) плюс АСК; остальные принимали только АСК. Довольно широкий перечень критериев исключения

из исследования обусловлен, главным образом, намерением свести к минимуму риск кровотечений: активное кровотечение (внутреннее или клинически значимое, или из сосуда, не поддающегося прижатию) в последние 30 сут, внутричерепное кровотечение в анамнезе, клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в последний год, число тромбоцитов < 90 000 мкл<sup>-1</sup>, МНО < 1,5, уровень гемоглобина < 10 г%, необходимость в длительном (> 4 недель) применении НПВС, лечение сильными ингибиторами СУРЗА4 или Р-гликопротеида, кардиогенный шок, рефрактерные желудочковые аритмии, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (для планируемого сочетания аспирина с тиенопиридином), длительное применение антикоагулянтов (варфарин и другие), состояния, требующие длительного применения антикоагулянтов (кроме фибрилляции предсердий у больных моложе 60 лет + единственный эпизод > 2 лет назад + отсутствие клинических или эхокардиографических признаков сердечно-легочного заболевания), значимое заболевание печени (активность АЛАТ > 5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН), либо активность аЛАТ > 3 раза превышает ВГН + уровень билирубина > 2 раза превышает ВГН), клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Больные были рандомизированы по 3 группам терапии: ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки, плацебо. Больных включали в исследование в течение 7 сут, не ранее чем через сутки после госпитализации, после стабилизации состояния и отмены парентеральных антикоагулянтов (медиана — 4,7 сут). Продолжительность терапии составляла 31 мес (в среднем 13,1 месяца). Первичной комбинированной конечной точкой ис-

**Рисунок 2.** Механизм действия пероральных антикоагулянтов. Адаптировано из *Thrombosis and Haemostasis* 2014; 112:924–931. ТФ – тканевой фактор.



следования являлась сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Вторичной конечной точкой исследования являлась смерть от всех причин, ИМ или инсульт. Основной конечной точкой безопасности была частота больших кровотечений, не связанных с аорто-коронарным шунтированием (АКШ) (оценка по критериям TIMI).

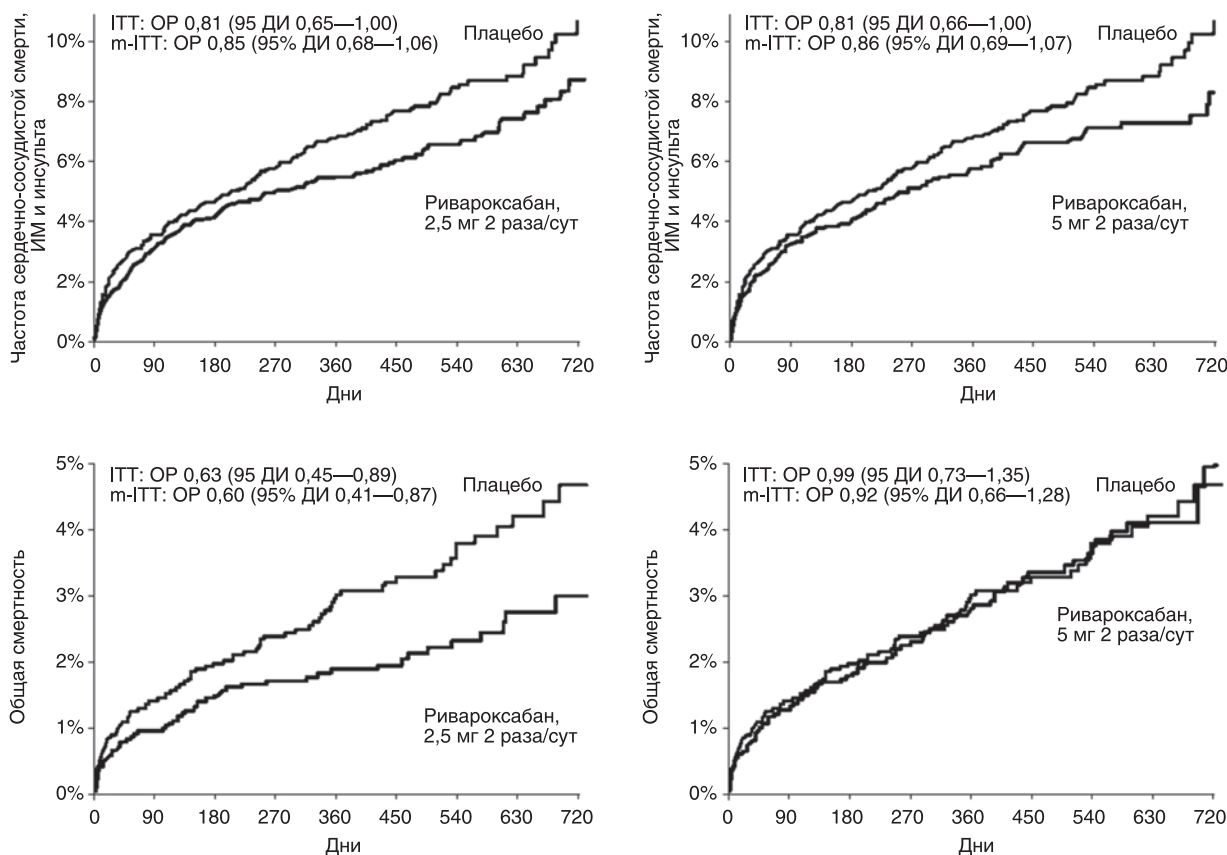
Согласно полученным результатам, ривароксабан (обе дозы) по сравнению с плацебо достоверно снижал частоту первичной конечной точки оценки эффективности (отношение рисков [ОР] 0,84, 95% ДИ 0,74—0,96,  $p = 0,008$ ), рис. 3. Дозировки ривароксабана 2,5 и 5 мг оказались одинаково эффективными по влиянию на частоту первичной конечной точки. Однако учитывая, что для дозы 5 мг положительного влияния на выживаемость показано не было, для применения в клинической практике была зарегистрирована только доза 2,5 мг.

В группе ривароксабана 2,5 мг было продемонстрировано статистически значимое снижение отно-

сительного риска первичной конечной точки на 16% (ОР 0,84,  $p = 0,02$ ), сердечно-сосудистой смерти на 34% (ОР 0,66,  $p = 0,002$ ) и смерти от любых причин на 32% (ОР 0,68,  $p = 0,002$ ) по сравнению с контрольной группой.

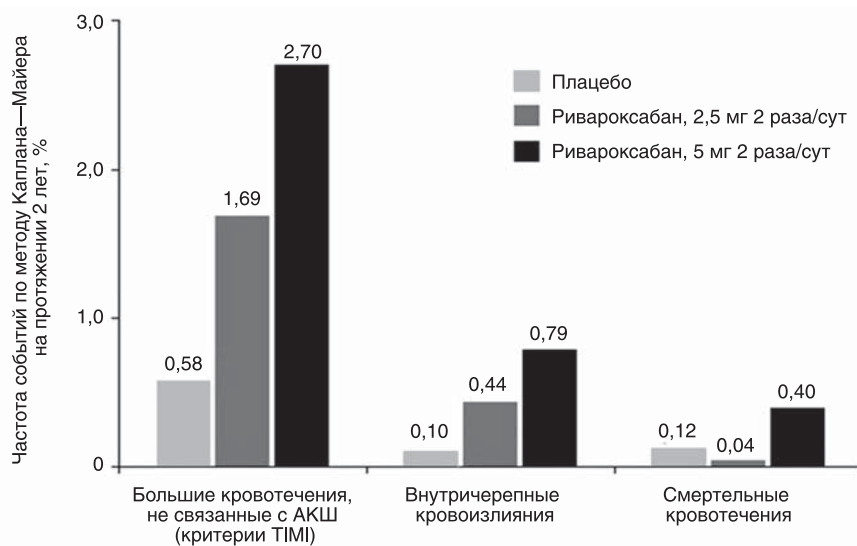
Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг увеличивало количество больших кровотечений, не связанных с АКШ (ОР 3,46, 95% ДИ 2,08—5,77  $p < 0,001$ ), при этом не наблюдалось увеличения риска смертельных, в том числе внутричерепных кровотечений (рис. 4).

Последующий анализ подгрупп больных выявил, что у больных с ОКС, сопровождавшимся повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, и не имевших инсульта или ТИА в анамнезе, соотношение эффективности и безопасности было наилучшим, что выражалось наибольшим числом предотвращенных ишемических событий при минимальном количестве смертельных и симптоматических внутричерепных кровотечений.



**Рисунок 3.** Частота первичной конечной точки и смерти от всех причин при терапии разными дозами ривароксабана. Частота событий представлена как расчетная частота событий по методу Каплана—Майера на протяжении 24 мес. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; ПТ — анализ в соответствии с назначенным лечением; m-ПТ — модифицированный анализ в соответствии с назначенным лечением.

**Рисунок 4.** Конечные точки безопасности. АКШ — аортокоронарное шунтирование.



Эффективность ривароксабана не зависела от локализации ИМ и стратегии его лечения (ЧКВ, ТЛТ, консервативная терапия), а также этнической принадлежности, возраста, пола больных.

Таким образом, ривароксабан снижал частоту сердечно-сосудистых осложнений. Этот благоприятный эффект проявлялся уже на раннем этапе и был хорошо заметен у больных, получавших аспирин и клопидогрел. Применение низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) может представлять собой эффективную стратегию снижения риска тромботических осложнений у больных, перенесших ОКС.

Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг после ОКС поддержано многими официальными международными и отечественными рекомендациями, в числе которых: Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ИМ с подъемом сегмента ST (2012 г., [30]), Рекомендации Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда (2014 г., [31]), Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без подъемов сегмента ST (2015 г., [32]), Руководство национального института здравоохранения Великобритании (NICE, 2015 г.), Российские рекомендации «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2014 г.), Российские рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (2015 г., [33]). Уровень доказательности рекомендаций невысокий (2Б), что обусловлено прежде всего оправданной осторожностью экспертного сообщества при принятии решения о назначении мощной трехкомпонентной антитромботической терапии, которая предполагает длительный прием двух дезагрегантов и антикоагулянта. Первым необходимым

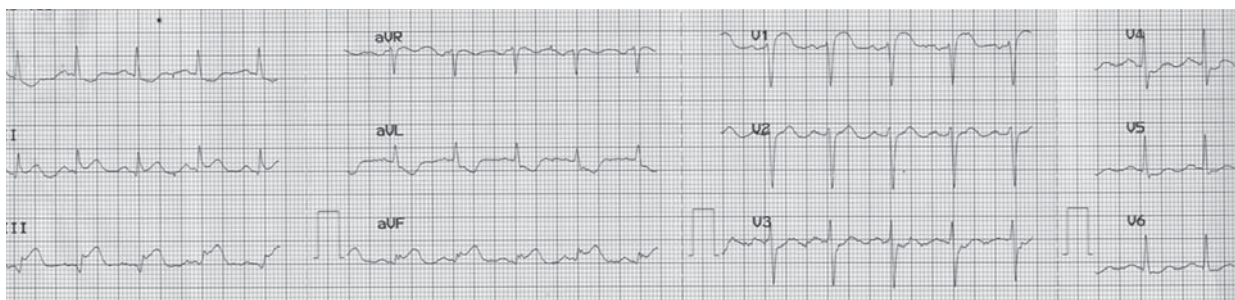
условием для этого является высокий риск ишемических осложнений (как минимум, повышение уровня маркеров повреждения миокарда). Второе неотъемлемое условие — отсутствие высокого риска кровотечений. В любом случае окончательное решение о назначении ривароксабана в дозе 2,5 мг принимает лечащий врач, которому приходится взвешивать соотношение пользы и риска. Чтобы приблизить официальные рекомендации и данные исследований к реальной клинической практике, далее будут представлены два клинических случая, относящихся к обсуждаемой теме.

#### Клинический случай №1

Больной М., 58 лет, доставлен бригадой скорой помощи с жалобами на интенсивную боль в левой половине грудной клетки. На ЭКГ признаки острейшей фазы инфаркта миокарда нижней локализации (рис. 5).

На догоспитальном этапе больному проведена ТЛТ тенектеплазой. Через 3 ч от начала ИМ больной доставлен в блок интенсивного наблюдения.

**Данные анамнеза.** Инфаркт миокарда нижней локализации 1 год назад. Проходил лечение в районной больнице. Проводилась ТЛТ стрептокиназой. Коронарная ангиография не проводилась. Принимал рекомендуемые препараты, включая АСК, клопидогрел, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, статины. Самочувствие до последнего времени было хорошим. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония с 2010 г. с повышением АД до 180/100 мм рт. ст. Гипотензивную терапию до развившегося ИМ не получал. Сахарный диабет типа 2 с 2008 г. С этого времени принимал метформин, уровень глюкозы не превышал 10 ммоль/л. Хронический атрофический гастрит, ремиссия. За последние 12 мес случаев кровотечений не отмечалось. Наружений мозгового кровообращения не было. Вы-



**Рисунок 5.** ЭКГ больного М. на момент госпитализации. Признаки ИМ нижней локализации — элевации сегмента ST в отведениях II, III, aVF, реципрокные депрессии сегмента ST в отведениях I, aVL, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>.

курирует 20 сигарет в день на протяжении 30 лет. Аллергию, лекарственную непереносимость отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Данные клинико-лабораторного обследования и ЭхоКГ представлены в табл. 2. Результаты анализа крови: гипергликемия, остальные показатели в пределах нормы. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда подтвердило диагноз ИМ.

Назначен дополнительный болюс клопидогрела 600 мг. Через 30 мин после госпитализации больной был переведен в рентген-операционную, где ему была выполнена коронарная ангиография. Выявлена тромботическая окклюзия правой коронарной артерии в среднем сегменте. Остальные артерии сердца

без гемодинамически значимых сужений (рис. 6). Было выполнено ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием второго поколения. Процедура прошла без осложнений. ЧКВ проводилось на фоне внутривенного введения нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания. В дальнейшем, в соответствии с официальными рекомендациями, антикоагулянты парентерально не назначались. Таким образом, с первых суток ИМ больной находился на ДАТ клопидогрелом и АСК. При выборе схемы антитромботического лечения важным обстоятельством было то, что внутрикоронарный тромбоз развился, несмотря на прием клопидогрела и АСК.

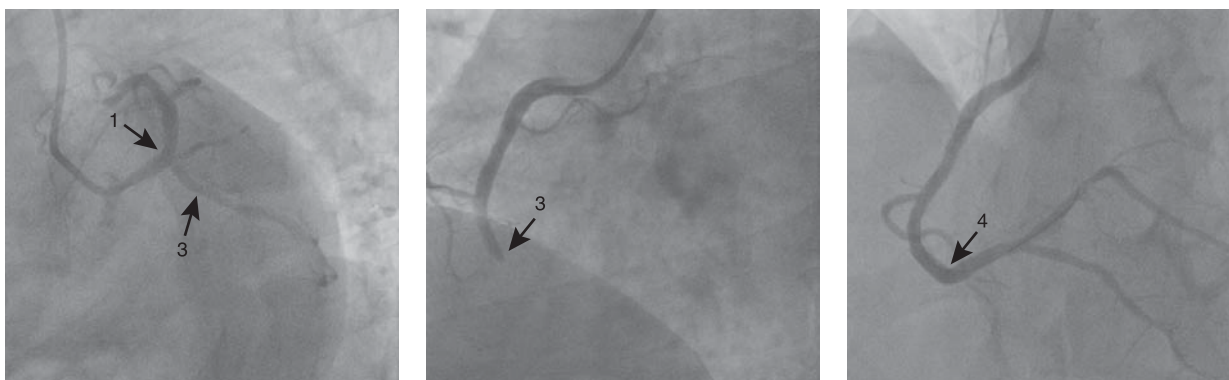
С самого начала применения клопидогрела активно обсуждается проблема резистентности к нему [34]. Частота резистентности к клопидогрелу в разных исследованиях колеблется от 5 до 40%, что зависит прежде всего от используемых методик определения остаточной агрегации тромбоцитов. Среди причин резистентности ведущую роль отводят генетическим факторам, которые обуславливают активность трансформации неактивного пролекарства (которым является клопидогрел) в печени в активный метаболит. Есть данные, что резистентность к клопидогрелу ухудшает прогноз у больных ИБС [35]. В ряде крупных исследований изучалась возможность преодоления резистентности с помощью увеличения поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут. В частности, в исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay — Impact on Thrombosis And Safety) оценивалась эффективность высокой дозы клопидогрела по сравнению со стандартной дозой у больных после ЧКВ с установленной высокой остаточной агрегацией тромбоцитов [35]. В экспериментальной группе клопидогрел назначался в нагрузочной дозе 600 мг в первые сутки после ЧКВ, а затем по 150 мг/сут в течение 6 мес. Удвоенные дозы препарата не привели к уменьшению количества ишемических событий, несмотря на дополнительное подавление функции тромбоцитов.

Недавно опубликованы результаты исследования ATNTARCTIC, в котором участвовали пожилые

**Таблица 2.** Данные первичного обследования больного М.

Артериальное давление	152/92 мм рт. ст.
Частота сердечных сокращений	102 мин <sup>-1</sup>
Частота дыхания	18 мин <sup>-1</sup>
Вес	81 кг
ИМТ	24 кг/м <sup>3</sup>
Клиренс креатинина (по Кокрофту–Голту)	105 мл/мин
Гемоглобин	13,8 г%
Гематокрит	0,44
КФК-МВ	220 нг/мл (референсные значения: мужчины < 7,2 нг/мл, женщины < 3,4 нг/мл)
Тропонин I	3,01 нг/мл (референсные значения < 0,028 нг/мл)
Глюкоза	12,8 ммоль/л
Креатинин	95 мкмоль/л
Холестерин общий	6,4 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	4,8 ммоль/л

ИМТ — индекс массы тела; КФК — креатинфосфокиназа; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

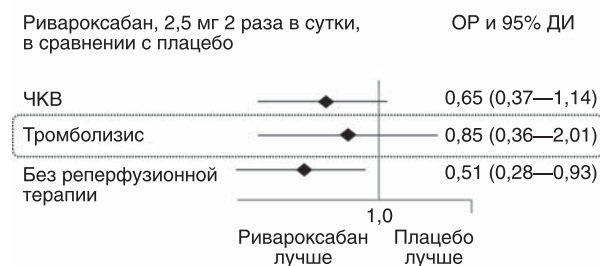


**Рисунок 6.** Коронарная ангиография и ЧКВ больного М. 1 — передняя нисходящая артерия; 2 — огибающая артерия; 3 — окклюзия правой коронарной артерии; 4 — место установки стента в правую коронарную артерию.

больные с ОКС (старше 75 лет), которым проводили экстренное ЧКВ. Изучали эффективность контроля агрегации тромбоцитов (тест Verifynow) с последующей коррекцией доз дезагреганта (prasugrel) в случае недостаточного подавления функции тромбоцитов. Никакого преимущества такого подхода по сравнению с назначением препарата в фиксированной дозе выявлено не было [37]. Таким образом, в настоящее время нет оснований рекомендовать коррекцию доз клопидогрела и других дезагрегантов, а также рутинно измерять агрегацию тромбоцитов. Если на фоне приема клопидогрела развивается тромбоз, то логичной альтернативой является назначение других блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов: тикагрелора или prasugrela, которые, кроме того, являются препаратами выбора при ОКС. В России из новых блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов доступен тикагрелор. Проведен ряд фармакодинамических исследований, в которых было показано, что как тикагрелор, так и prasugrel в большинстве случаев подавляют агрегацию тромбоцитов, если обнаружена резистентность к клопидогрелу [38]. Вместе с тем польза от такого подхода пока не показана в крупных клинических исследованиях. В исследовании PLATO, в котором продемонстрировано преимущество тикагрелора над клопидогрелом у больных с ОКС, препарат не назначали больным с ОКСпСТ, которым проводилась ТЛТ. Тикагрелор в большей степени, чем клопидогрел, подавляет агрегацию тромбоцитов и, как следствие, чаще приводит к развитию кровотечений. Назначение тикагрелора на фоне ТЛТ теоретически может привести к серьезным побочным явлениям, поэтому до получения новых данных о безопасности и эффективности такой комбинации от назначения тикагрелора воздерживаются. В настоящее время проводятся исследования, посвященные возможности назначения тикагрелора после ТЛТ, результаты которых станут доступны в ближайшие годы [39]. В исследовании

ATLAS-TIMI-51, напротив, включались больные с ОКСпСТ, в том числе получившие ТЛТ, и в этой группе показано дополнительное преимущество назначения ривароксабана 2,5 мг (рис. 7).

Здесь уместно заметить, что комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг и новых антиагрегантов (тикагрелор и prasugrel) при ОКС до настоящего времени не изучена. В исследовании GEMINI-ACS-1, которое сейчас проводится, изучаются различные режимы антитромботической терапии после ОКС, включая сочетание ривароксабана в дозе 2,5 мг и тикагрелора [40]. В итоге единственной приемлемой возможностью для усиления терапии было присоединение ривароксабана в дозе 2,5 мг. Перед принятием решения о назначении препарата был проведен анализ риска ишемических событий и кровотечений. К основным факторам риска повторных тромбозов у больного можно отнести повторный ИМ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение. Риск смерти в течение 30 сут, рассчитанный по шкале TIMI, составил 4,4%. Серьезных кровотечений в прошлом у больного не было. Риск кровотечения за госпитальный период рассчитали с помощью шкалы CRUSADE



**Рисунок 7.** Влияние ривароксабана на частоту сердечно-сосудистой смерти у больных с ОКСпСТ при различных вариантах лечения.

**Таблица 3.** Риск кровотечений по шкале CRUSADE больного М.

Показатель (прогностический фактор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	<b>≥ 40</b>	<b>0</b>
Клиренс креатинина*	≤ 15	39
	> 15–30	35
	> 30–60	28
	> 60–90	17
	<b>&gt; 90–120</b>	<b>7</b>
	> 120	0
Частота сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	<b>101–110</b>	<b>8</b>
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	<b>Мужской</b>	<b>0</b>
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	<b>Нет</b>	<b>0</b>
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	<b>Да</b>	<b>6</b>
Сахарный диабет	Нет	0
	<b>Да</b>	<b>6</b>
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≤ 90	10
	91–100	8
	101–120	5
	<b>121–180</b>	<b>1</b>
	181–200	3
≥ 201	5	
Суммарный балл		<b>28</b>

Категории риска крупного кровотечения во время госпитализации

Очень низкий (≤ 20 баллов)	<b>Высокий (41–50 баллов)</b>
Низкий (21–30 баллов)	<b>Очень высокий (&gt; 50 баллов)</b>

\* Клиренс креатинина по Кокрофту—Голту.

**Таблица 4.** Терапия больного М. при выписке из стационара.

Препарат	Доза
Аспирин	100 мг/сут
Клопидогрел	75 мг/сут
Ривароксабан	2,5 мг 2 раза в сутки
Аторвастатин	80 мг/сут
Бисопролол	5 мг/сут
Эналаприл	10 мг/сут
Метформин	1000 мг/сут

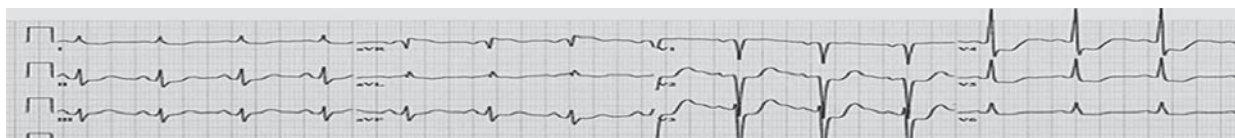
(табл. 3); результат расчета — 28 баллов, что соответствует низкому риску (5,5%).

Принимая во внимание высокий риск ишемических осложнений и прежде всего ИМ, развившийся на фоне ДАТ, а также с учетом низкого риска кровотечений больному назначен ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение года (табл. 4). Заболевание протекало без осложнений: ангинозные боли не беспокоили больного, признаков сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости не было. На 8-е сутки от начала заболевания больной был выписан. Более полугода больной находится под наблюдением. Самочувствие хорошее, кровотечений и других нежелательных явлений не отмечалось.

#### Клинический случай №2

Больной Т., 74 года. Доставлен бригадой скорой помощи с интенсивным ангинозным приступом на фоне альвеолярного отека легких. На ЭКГ выраженные ишемические изменения: депрессия сегмента ST в стандартных и грудных отведениях, элевация сегмента ST в отведении aVR, что характерно для стеноза ствола левой коронарной артерии (рис. 8).

Из анамнеза известно, что больной на протяжении 10 лет страдает постепенно прогрессирующей стенокардией. ИМ не было. Около месяца назад участились ангинозные приступы, появились приступы в покое. С этого же времени появились и постепенно нарастали признаки сердечной недостаточности. Последнюю неделю одышка беспокоила в покое, больной не мог принять горизонтальное положение, спал сидя. Доставлен бригадой скорой помощи с сильным ангинозным приступом в центральную районную больницу. В стационаре в течение трех суток проводилась терапия нитратами, мочегонными препаратами, ингибиторами АПФ, были назначены АСК и клопидогрел. Состояние больного не улучшалось, наоборот, постоянно повторялись ангинозные приступы, нарастали признаки левожелудочковой недостаточности. В районной больнице не было возможности провести инвазивное лечение. Бригадой скорой помощи больной был переведен



**Рисунок 8.** ЭКГ больного Т. на момент госпитализации. Признаки распространенной ишемии – депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V3–V6, элевация сегмента ST в отведении aVR.

в отделение неотложной кардиологии РКНПК МЗ РФ. Артериальная гипертония на протяжении последних 20 лет с максимальным повышением АД до 180/100 мм. рт. ст. Принимал ингибиторы АПФ, нитраты, статины, АСК. За последние 12 мес случаев кровотечений не отмечалось. Травм, операций, нарушений мозгового кровообращения не было. Выкуривает 15 сигарет в день на протяжении 45 лет. Аллергию, лекарственную непереносимость отрицает. Данные клинико-лабораторного обследования представлены в табл. 5. По результатам анализа крови основные показатели в пределах нормы. Последующее повышение уровня маркеров повреждения миокарда подтвердило диагноз ИМ. По данным ЭхоКГ — выраженное снижение сократительной функции левого желудочка, нарушения локальной сократимости передне-боковой локализации, фракция выброса — 30%.

**Таблица 5.** Данные первичного обследования больного Т.

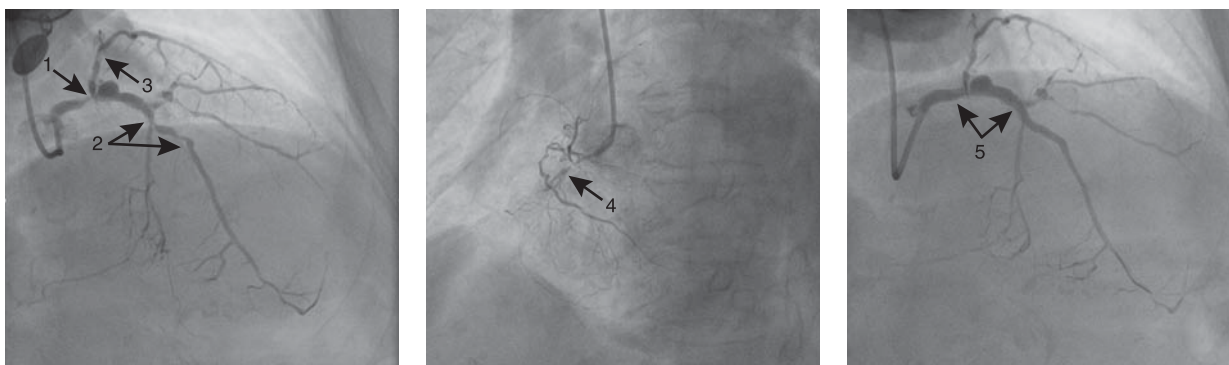
Артериальное давление	140/85 мм рт. ст.
Частота сердечных сокращений	110 мин <sup>-1</sup>
Частота дыхания	35 мин <sup>-1</sup>
Вес	86 кг
ИМТ	26 кг/м <sup>3</sup>
Клиренс креатинина (по Кокрофту–Голту)	90 мл/мин
Гемоглобин	14,2 г%
Гематокрит	0,42
КФК-МВ	115 нг/мл (референсные значения: мужчины < 7,2 нг/мл, женщины < 3,4 нг/мл)
Тропонин I	0,82 нг/мл (референсные значения < 0,028 нг/мл)
Глюкоза	5,6 ммоль/л
Креатинин	78 мкмоль/л
Холестерин общий	6,0 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	4,4 ммоль/л

ИМТ — индекс массы тела; КФК — креатинфосфокиназа; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

На момент госпитализации состояние тяжелое. Жалобы на интенсивную боль за грудиной, выраженная одышка. При осмотре: положение ортопноэ, цианоз губ, частота дыхательных движений 35 мин<sup>-1</sup>. Над всей поверхностью легких выслушиваются влажные хрипы. Проводилась интенсивная терапия, направленная на купирование ангинозного приступа и отека легких: ингаляция кислорода, морфин, мочегонные препараты, нитраты. Состояние не улучшалось, и через час после поступления больной был переведен в рентген-операционную, где была выполнена коронарная ангиография. Выявлено тяжелое поражение артерий сердца: субтотальный стеноз ствола левой коронарной артерии, выраженные диффузные изменения передней нисходящей и огибающей артерий с множественными значимыми стенозами, окклюзия правой коронарной артерии (рис. 9). Встал вопрос о выборе тактики лечения. При таком выраженном трехсосудистом поражении коронарных артерий безусловным преимуществом обладает коронарное шунтирование [41]. Тяжесть состояния больного не позволяла выполнить операцию в ближайшее время, при этом ситуация непрерывно ухудшалась. Было принято решение о выполнении паллиативного ЧКВ ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей по жизненным показаниям. Процедура прошла в запланированном объеме, установлен стент с лекарственным покрытием второго поколения, осложнений не было. ЧКВ проводилось на фоне внутривенного введения нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания.

После ЧКВ ангинозный приступ был купирован, в дальнейшем боли не возобновлялись. На фоне терапии мочегонными препаратами (фуросемид, эплеренон) признаки сердечной недостаточности регрессировали, одышка при умеренных нагрузках не беспокоила. При повторной ЭхоКГ, выполненной через 7 сут после госпитализации, фракция выброса левого желудочка увеличилась до 50%.

При решении вопроса об антитромботической терапии больного Т. важными факторами были тяжесть поражения коронарных артерий и неполная реваскуляризация. По данным крупного регистра FAST-MI, прогноз после ИМ зависит от выраженности изменений в коронарных артериях [42]. После ЧКВ у больного сохранялись ряд выраженных стенозов в передней нисходящей и огибающей артериях. В такой ситуации риск ишемических осложнений вы-



**Рисунок 9.** Коронарная ангиография и ЧКВ больного Т. 1 — субтотальный стеноз ствола левой коронарной артерии; 2 — стеноз передней нисходящей артерии; 3 — стеноз огибающей артерии; 4 — окклюзия правой коронарной артерии; 5 — стент в стволе левой коронарной и передней нисходящей артерии.

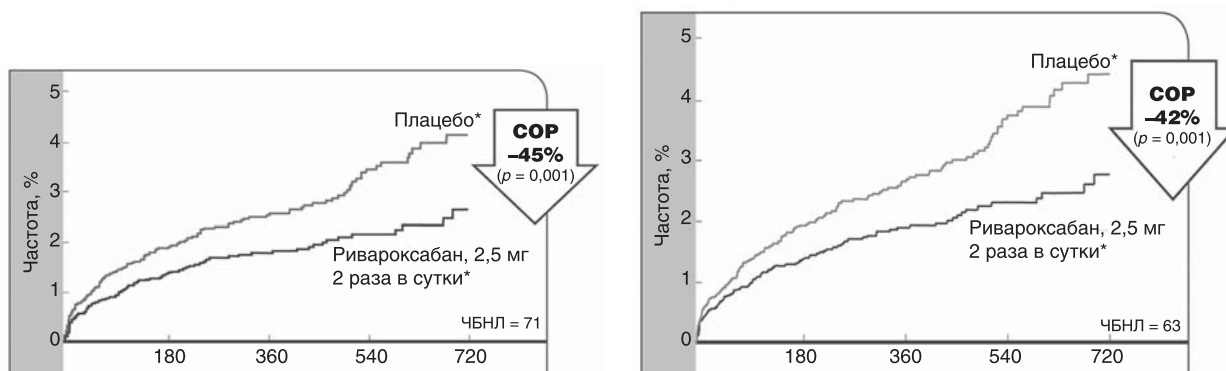
сок, и больной нуждался в интенсивной антитромботической терапии. В течение 5 сут наряду с ДАТ проводилась терапия эноксапарином в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. Рассматривалась возможность замены клопидогрела на тикагрелор — более эффективный при ОКСбпСТ препарат.

В соответствии с дизайном исследования PLATO больные перед рандомизацией могли принимать клопидогрел. В группе тикагрелора 46% ранее принимали клопидогрел, из них 20,6% получили болюс 300—375 мг и 13,7% — болюс 600—675 мг в течение суток до включения в исследование. Эффективность и безопасность тикагрелора не зависели от предварительного приема клопидогрела. В исследовании PLATO тикагрелор назначался в течение суток после развития ОКС. В нашем случае на момент перевода в отдел неотложной кардиологии прошло более трех суток от начала развития ОКС. Назначение тикагрелора в эти сроки у больных с ОКС пока не изучено. Другая возможность усиления антитромботической

терапии — назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг. Согласно результатам исследования ATLAS-TIMI-51, ривароксабан максимально снижал сердечно-сосудистую смертность и смерть от всех причин у больных с ОКС, у которых был повышен уровень маркеров повреждения миокарда (рис. 10).

К основным факторам риска повторных тромбозов у больного можно отнести тяжелое распространенное поражение коронарных артерий, гиперхолестеринемия, курение, возраст. Риск серьезных кардиальных осложнений, рассчитанный по шкале TIMI для ИМбпСТ, составил 7 баллов, что соответствовало 40,9% вероятности (т. е. риск очень высокий). По шкале GRACE риск госпитальной смерти также был высок — 23,6%. Серьезных кровотечений в прошлом у больного не было. Риск кровотечения за госпитальный период рассчитали с помощью шкалы CRUSADE (табл. 6), результат — 23 балла, что соответствует низкому риску (5,5%).

Учитывая высокий риск ишемических осложнений и прежде всего тяжелое поражение коронарных



**Рисунок 10.** Влияние ривароксабана в дозе 2,5 мг после ОКС на риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у больных с повышением кардиоспецифических биомаркеров без инсульта/ТИА в анамнезе. \* В комбинации с АСК или с АСК + тиенопиринидин (клопидогрел или тиклопидин). COP — снижение относительного риска; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить.

**Таблица 6.** Риск кровотечений по шкале CRUSADE больного Т.

Показатель (прогностический фактор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	<b>≥ 40</b>	<b>0</b>
Клиренс креатинина*	≤ 15	39
	> 15–30	35
	> 30–60	28
	> 60–90	17
	<b>&gt; 90–120</b>	<b>7</b>
	> 120	0
Частота сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	<b>101–110</b>	<b>8</b>
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	<b>Мужской</b>	<b>0</b>
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	<b>0</b>
	<b>Да</b>	7
Предшествующее заболевание сосудов	<b>Нет</b>	0
	Да	<b>6</b>
Сахарный диабет	<b>Нет</b>	0
	Да	<b>6</b>
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≤ 90	10
	91–100	8
	101–120	5
	<b>121–180</b>	<b>1</b>
	181–200	3
	≥ 201	5
Суммарный балл		<b>23</b>

Категории риска крупного кровотечения во время госпитализации

Очень низкий (≤ 20 баллов)	<b>Высокий (41–50 баллов)</b>
Низкий (21–30 баллов)	<b>Очень высокий (&gt; 50 баллов)</b>

\* Клиренс креатинина по Кокрофту—Голту.

артерий у больного с ИМ, а также с учетом низкого риска кровотечений больному назначен ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение года (табл. 7). Препарат назначен на 6-е сутки госпитализации через сутки после отмены эноксапарина.

На 10-е сутки от начала заболевания больной был выписан в стабильном состоянии. В связи с диффузным характером изменений в артериях повторное ЧКВ на пораженных артериях представлялось малоперспективным. Учитывая, что кровоток по основным коронарным артериям (ствол левой коронарной артерии и проксимальная часть передней нисходящей артерии) был восстановлен, больному были даны рекомендации при стабильном состоянии продолжать консервативную терапию. В случае возобновления приступов стенокардии или нарастания явлений сердечной недостаточности консультироваться у кардиохирургов на предмет проведения коронарного шунтирования. Более 8 мес больной находится под наблюдением. Самочувствие хорошее, ангинозные боли не беспокоят, признаков сердечной недостаточности нет.

Возможности лечения ОКС за последние годы значительно расширились. Это касается как инвазионного лечения, так и медикаментозной терапии. Антитромботическая терапия подверглась, пожалуй, самому большому пересмотру. Относительно недавно наши возможности ограничивались назначением АСК и нефракционированного гепарина. При такой схеме не требовались обширные знания и серьезные размышления относительно выбора препарата, но и эффективность терапии была невысокой. Затем появились новые парентеральные и пероральные антикоагулянты, а также антиагреганты с различными механизмами действия, отличающиеся по показаниям, фармакологическим характеристикам, профилю безопасности и т. д. С их помощью удается предотвратить значительное количество тромботических осложнений на всех этапах лечения ОКС. Неминуемым следствием усиления антитромботического эффекта является увеличение риска кровотечений. Назначение многих препаратов сопровождалось

**Таблица 7.** Терапия больного Т. при выписке из стационара

Препарат	Доза
Аспирин	100 мг/сут
Клопидогрел	75 мг/сут
Ривароксабан	2,5 мг 2 раза в сутки
Аторвастатин	80 мг/сут
Бисопролол	5 мг/сут
Эналаприл	10 мг/сут
Торасемид	5 мг/сут

неприемлемо высоким риском кровотечений, что исключало их клиническое применение. Совершенно очевидно, что усиление антитромботического действия имеет предел, за которым риск нежелательных последствий будет превышать пользу. Но судя по тому, что до настоящего времени продолжают разработку и изучение новых антитромботических препаратов, этот предел еще не достигнут. Другой вопрос, являющийся предметом серьезных дискуссий, — продолжительность антитромботической терапии. Сейчас врачи должны обладать серьезными знаниями в этой области, четко представлять себе показания, противопоказания, возможные сочетания препаратов, следить за изменениями в клинических рекомендациях. Грамотно назначенная антитромботическая терапия заметно улучшает прогноз после ОКС. Одна из возможностей оптимизировать терапию у больных ОКС — назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг. Это новое для препарата показание и новая дозировка были изучены в крупномасштабном исследовании ATLAS TIMI-51, в котором была убедительно доказана его польза в предотвращении тромбозов, которая значительно превышала риски, связанные с кровотечениями. Важно помнить, что ривароксабан в дозе 2,5 мг назначается в дополнение к ДАТ, не сочетается с другими антикоагулянтами, назначается при высоком риске ишемических осложнений (повышение уровня маркеров повреждения миокарда) и низком риске кровотечений.

## Сведения об авторе

**Шахнович Роман Михайлович**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии РКНПК МЗ РФ shakhnovich@mail.ru  
8-495-414-6801





## Литература

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P et al. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36:2696–2705.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. *Circulation* 2015; 131:434–441.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057.
4. Wiviott SD, Braunwald E, Carolyn H et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–2015.
5. Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D et al. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. *Cardiology* 2013; 62:257–262.
6. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M et al. 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.
7. Fox K, Carruthers K, Dunbar R et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31:2755–2764.
8. Тагиева Н. П., Шахнович Р. М., Миронов В. М. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология* 2015; 55(7):5–13.
9. Тагиева Н. П., Шахнович Р. М. Индекс нестабильности атеросклеротических бляшек, оцененный с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, в симптом-несвязанных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(S2):111.
10. Rioufol G, Finet G, Ginon I et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804–808.
11. Mintz G, Maehara A, Bui A et al. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *J Am J Cardiol* 2003; 91:1333–1335.
12. Bourantas C, Garcia-Garcia H, Farooq V et al. Clinical and angiographic characteristics of patients likely to have vulnerable plaques: analysis from the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2013; 6:1263–1272.
13. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура, 1999.
14. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102(8):2731–2735.
15. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37:267–315.
16. Wright IS. The use of the anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and blood vessels. *Ann Intern Med* 1949; 30:80–91.
17. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351:233–241.

18. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:109–113.
19. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105:557–563.
20. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969–974.
21. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. 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.
22. Tangelder MJ, Frison L, Weaver D et al. Effect of ximelagatran on ischemic events and death in patients with atrial fibrillation after acute myocardial infarction in the efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage (ESTEEM) trial. *Am Heart J* 2008; 155(2):382–387.
23. Goldstein S, Bates R, Bhatt D et al. Phase 2 study of TAK-442, an oral factor Xa inhibitor in patients following acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2014; 111:1141–1152.
24. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119:2877–2885.
25. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699–708.
26. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. 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.
27. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1):9–19.
28. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781–2789.
29. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32:2541–2554.
30. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569–2619.
31. 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* 2014; 35(37):2541–2619.
32. 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(3):267–315.
33. <http://acuteCARDIO.ru/article/25/diagnostika-i-lechenie-bolnyih-c-ostryim-koronarny>
34. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology* 2007; 114:120.
35. De Miguel A, Ibanez B, Badimón JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100:196–203.
36. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305(11):1097–1105.
37. Cayla G, Cuisset T, Silvain J et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*, Published online August 28, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
38. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:193–199.
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01930591>
40. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J* 2016; 174:120–128.
41. <http://www.syntaxscore.com>
42. Romain A, Meyer E, Tabassome S et al. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: The FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol* 2014; 172:247–249.

# Ксарелто® снижает риск смерти<sup>1</sup> у пациентов после ИМ\*

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

-  На 45% снижает риск СС смерти<sup>1</sup>
-  На 20% снижает риск СС смерти / инфаркта / инсульта<sup>1</sup>
-  На 35% снижает риск тромбоза стента<sup>2,б</sup>
-  Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных<sup>1</sup>

**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 терапией с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридином.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); 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 Чайлда-Пью; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (адекватность 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, аписабан, 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 внутримоз-

говом 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, фетоканазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаканазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы 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 кровотечения 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 НПР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровооточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), 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), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), ушиб, повышенная активность печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и менооррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровоизлияние, кровохарканье, кожный зуд (включая несчастные 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, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

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

<sup>б</sup> Тромбозы стента подтвержденные или вероятные (согласно определениям ARC – Academic Research Consortium).

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

LR.U.MKT.GM.01.2016.0817

# Неуспешное чрескожное коронарное вмешательство с последующим тромболизисом — есть ли место такому подходу в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST?

М. В. Пензякова<sup>1</sup>, Т. В. Кислухин<sup>1</sup>, И. А. Осадчий<sup>1, 2</sup>,  
Д. В. Дупляков<sup>1, 2</sup>, С. М. Хохлунов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ

**Резюме.** Тромболитическая терапия и чрескожное коронарное вмешательство в настоящее время являются основными способами устранения тромбоза коронарной артерии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. В случае предположительно длительной доставки пациента в ЧКВ-центр широко используется фармакоинвазивный подход. Вместе с тем возможна ситуация, когда после выполнения коронарной ангиографии попытка реканализации оказывается неудачной или невозможной.

В статье представлен собственный опыт проведения тромболитической терапии в таких ситуациях, анализируются данные 14 пациентов, обсуждаются клинические ситуации, когда это может быть целесообразным.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство, тромболизис

# Thrombolytic therapy after failed percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute coronary syndrome

M. V. Penzyakova<sup>1</sup>, N. V. Kislukhin<sup>1</sup>, I. A. Osadchy<sup>1,2</sup>,  
D. V. Duplyakov<sup>1,2</sup>, S. M. Khokhlunov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Cardiologic Dispensary, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

**Abstract.** Thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention are two main methods of reperfusion in ST-elevation acute coronary syndrome. These two methods can be combined into what is known as pharmacoinvasive therapy when transporting the patient to a coronary care unit is expected to take long. In this scenario, a patient is started on fibrinolytics during prehospital stage, and then undergoes percutaneous coronary intervention in the coronary care unit.

In this article, we discuss a reverse scenario, when a percutaneous coronary intervention has not resulted in a stable reperfusion and is followed by thrombolytic therapy. We present data from 14 such cases, and discuss the situations in which thrombolytic therapy may be recommended.

**Key words:** STEMI, coronary angiography, primary angioplasty, thrombolysis

Сегодня реперфузионная тактика ведения пациентов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) прочно вошла в клиническую практику, а методы и средства, которые при этом используются, постоянно совершенствуются [1, 2]. Первыми, кто в 1976 г. продемонстрировал возможность растворения тромба при инфаркте миокарда путем внутрикоронарного введения фибринолизина, были сотрудники ВКНЦ АМН СССР Л. С. Матвеева, А. В. Мазаев, К. Е. Саргин, Г. В. Садовская, М. Я. Руда во главе с академиком Е. И. Чазовым [3].

Тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в настоящее время являются основными способами устранения тромбоза коронарной артерии, поскольку непосредственно влияют на причину окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСА) [4, 5]. При условии быстрого и высококвалифицированного исполнения первичное ЧКВ — приоритетный метод реваскуляризации миокарда в случае ОКСпST, а ТЛТ целесообразно выполнять на догоспитальном этапе или при

условии невозможности доставки пациента в ЧКВ-центр в течение 120 минут. После ТЛТ пациентам необходим перевод в ЧКВ-центр в экстренном порядке для проведения «спасительного» ЧКВ (при неэффективном тромболизе) или в срочном порядке в течение 3—24 ч после эффективной ТЛТ для проведения срочного ЧКВ.

Вместе с тем возможна ситуация, когда пациент с ОКСпST изначально поступает в ЧКВ-центр, его направляют на коронарную ангиографию, в ходе которой выясняется, что попытка реканализации ИСА оказывается по какой-либо причине неудачной или вообще невозможной. В связи с этим возникает вопрос — не следует ли выполнять у таких пациентов ТЛТ, особенно с учетом того, что повсеместный переход на лучевой доступ существенно снизил риск осложнений, традиционно сопряженных с феморальным доступом. В современных международных рекомендациях подобная ситуация не рассматривается, но, как показывает наш опыт, она возможна на практике.

В 2014—2015 гг. в наш центр поступило 1866 пациентов с ОКСпСТ, из них у 14 (0,75%, 2 женщины и 12 мужчин, средний возраст  $64,5 \pm 9,3$  лет, диапазон 52—88 лет) мы решились на проведение ТЛТ после коронарной ангиографии. Пациенты были госпитализированы в среднем через  $326,6 \pm 155,3$  мин после начала болевого синдрома и в экстренном порядке направлены в операционную для проведения ЧКВ (во всех случаях использовался радиальный доступ). Причины, по которым выполнить ЧКВ было невозможно, приведены в табл. 1. Их можно сгруппировать следующим образом:

- безуспешная реканализация ИСА;
- диффузное многоэтажное поражение ИСА в сочетании с выраженным кальцинозом;
- дистальное поражение ИСА, имеющей малый диаметр, в сочетании с ее тромбозом;
- аневризматически измененная ИСА;
- поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА).

Для системной ТЛТ во всех случаях применялся препарат проурокиназа; ТЛТ выполнялась по стандартной схеме (2 000 000 МЕ болюсно, затем 4 000 000 МЕ или 6 000 000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин при массе тела  $> 85$  кг). В большинстве случаев ТЛТ начинали после перевода в отделение реанимации, в среднем через  $383 \pm 187,2$  мин от начала болевого синдрома. У двух пациентов (№№ 4 и 5) эффективность ТЛТ через 90 мин не была достоверно оценена по техническим причинам. Еще у двух пациентов (№№ 7 и 11) с поражением ствола ЛКА динамика сегмента ST через 90 мин не наблюдалось вовсе. Одному из них успешно выполнили срочное четырехсосудистое коронарное шунтирование, у второго пациента оно было проведено в отсроченном порядке, учитывая его стабильное состояние.

Однако у оставшихся 10 пациентов наблюдалась положительная динамика ЭКГ в виде снижения сегмента ST на 30—100%, причем у 7 из них это снижение составляло  $\geq 50\%$ , что соответствует эффективной ТЛТ, и сопровождалось улучшением симптоматики. Следует подчеркнуть, что из-за риска перфорации ИСА во время неуспешных попыток реканализации мы в обязательном порядке проводили всем пациентам контрольное исследование ИСА и решались на ТЛТ только при абсолютной уверенности в отсутствии данного осложнения процедуры. Геморрагических осложнений после введения тромболитического препарата не наблюдалось.

В качестве примера приводим клинический случай выполнения ТЛТ после неудачного ЧКВ.

Пациент М., 61 год, был доставлен машиной скорой помощи 28 июля 2014 г. в 17.40 с жалобами на боль за грудиной жгучего характера, возникшую в 15.00 во время ходьбы, иррадиирующую в обе руки.

Общее состояние тяжелое. В легких влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота дыхательных движений  $26 \text{ мин}^{-1}$ ; артериальное давление  $180/120 \text{ мм рт. ст.}$ ; на ЭКГ (рис. 1) — фи-

брилляция предсердий с ЧСС  $144 \text{ мин}^{-1}$ , подъем сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V3—6 максимально до 5 мм.

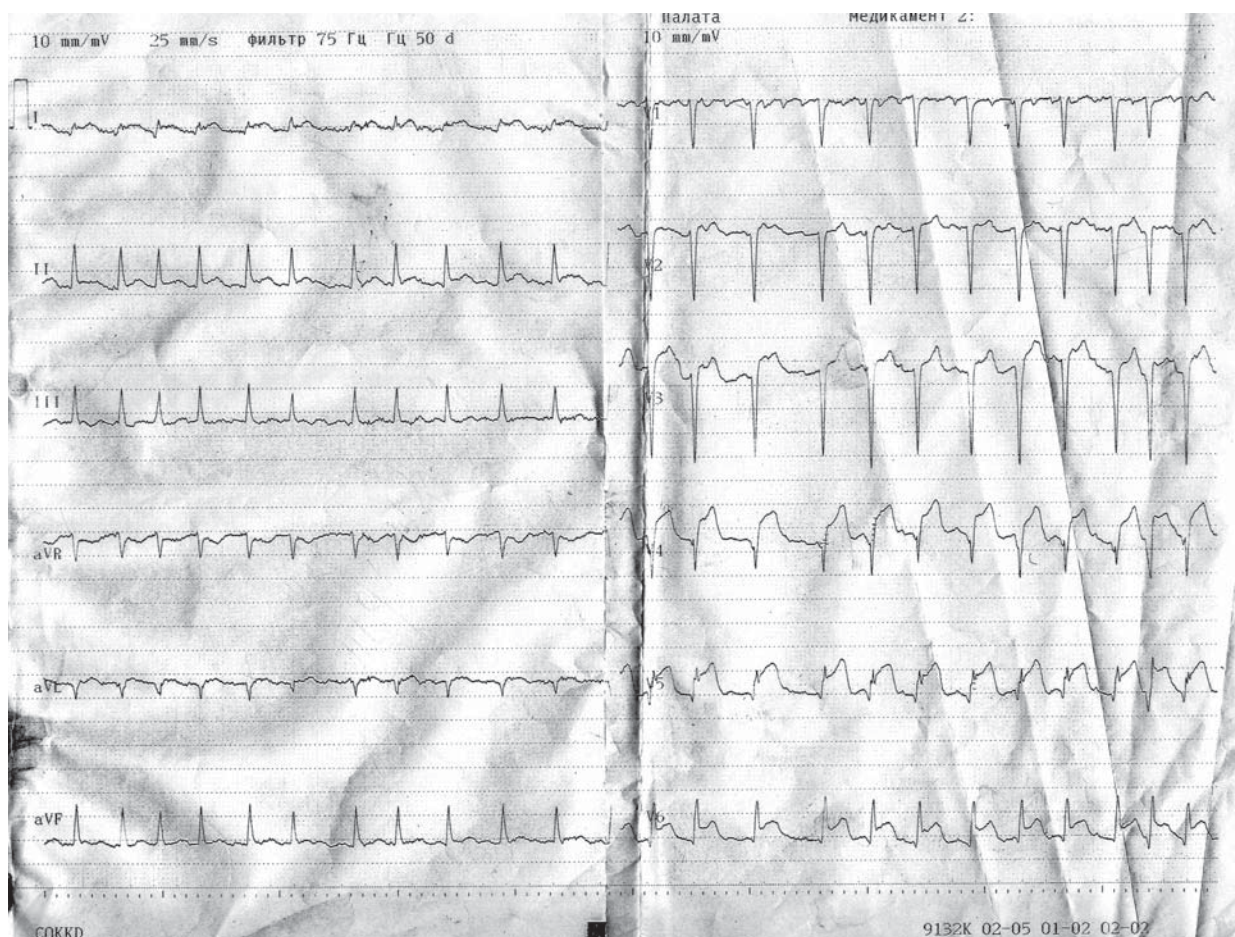
На коронарограмме (время проведения 19.25): окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) в проекции верхушки — диаметр 2 мм, с тромбозом. Интермедиарная артерия (ИМА) — окклюзия в дистальной трети, диаметр 1,5—2 мм. Учитывая окклюзию ПНА и ИМА в дистальных отделах, диаметр которых до 2 мм, проведение ЧКВ было расценено нецелесообразным и принято решение провести ТЛТ (проурокиназа по стандартной схеме). На ЭКГ через 45 мин (рис. 2): снижение сегмента ST на 70% до 1,5—2 мм над изолинией. Болевой синдром не рецидивировал.

На ЭхоКГ (28 июля 2016 г.) — конечно-систолический размер 42 мм, конечно-диастолический размер 52 мм, фракция выброса 38%. Давление в правом желудочке 55 мм рт. ст. Акинезия с парадоксальным движением верхушки, апикального и медиального сегментов межжелудочковой перегородки, апикальных сегментов передней и боковых стенок. Аневризма верхушки. Диастолическая дисфункция левого желудочка по рестриктивному типу. Недостаточность митрального клапана 2-й степени.

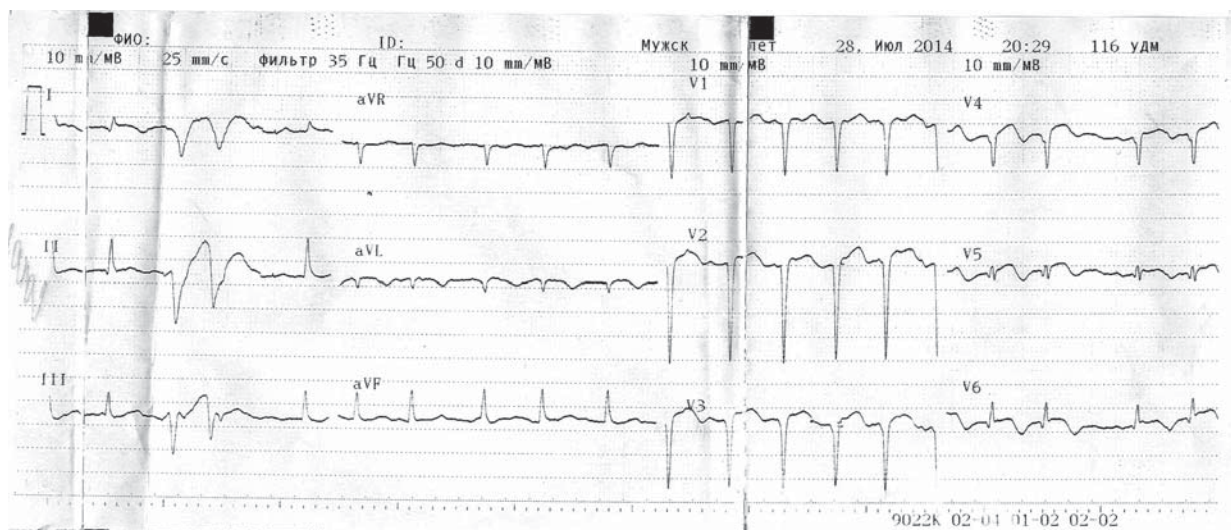
По данным рентгенологического исследования (28 июля 2016 г.) — усиление легочного рисунка в верхнемедиальных отделах за счет застоя, корни малоструктурные. Уровень тропонина более  $95 \text{ нг/мл}$ . В биохимическом анализе крови, общем анализе крови, мочи отклонений от нормы не было.

В течение последующих 2 суток сохранялись признаки левожелудочковой недостаточности в виде появления одышки при незначительной физической нагрузке, ангиальные боли не рецидивировали. Через двое суток, 30 июля 2014 г., пациент был переведен в кардиологическое отделение, где продолжалась стандартная терапия. Направлен на санаторный этап реабилитации через 10 суток в стабильном состоянии.

Как отмечалось выше, обсуждаемый подход отсутствует в действующих клинических рекомендациях. Данных о частоте встречаемости, прогностических факторах и исходах неуспешного выполнения ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST очень мало. Опубликованные исследования посвящены преимущественно пациентам, которым не удалось адекватно выполнить ЧКВ (остаточный стеноз  $\geq 30\%$ ) или у которых постдилатационный кровоток соответствовал 2 и менее по TIMI [6]. В цитируемой работе таких пациентов оказалось 5,4%, а прогностическими факторами неуспеха ЧКВ были возраст старше 65 лет, выполнение ЧКВ в ночное время, кальциноз коронарных артерий, исходно низкий кровоток по TIMI. Важно, что смертность в течение года при неуспешном ЧКВ оказалась в 5 раз выше, чем в группе с успешным ЧКВ (22% против 4,2%,  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 1.** ЭКГ больного М. при поступлении в стационар с диагнозом ОКСпСТ.



**Рисунок 2.** ЭКГ больного М. через 45 мин после тромболиза проурокиназой.

**Таблица 1.** Характеристики пациентов

№	Пол	Возраст, годы	Время от наступления боли до госпитализации, мин	Время от наступления боли до КАГ, мин	Причина неудачи ЧКВ	Степень снижения ST после ТЛТ
1	Ж	73	480	515	Диффузное поражение, хроническая окклюзия ПНА, ПКА на нескольких уровнях	Менее 50%
2	М	63	360	400	Безуспешная реканализация ПКА	50%
3	М	64	520	545	Механическая проводниковая реканализация, стентирование остаточного стеноза ПКА двумя коронарными стентами; на контрольной КАГ – синдром «no-reflow», кровоток TIMI 0 по ПКА	40%
4	М	73	480	515	Аневризматическое расширение ПКА до 10–12 мм, выраженная извитость, признаки тромбоза	Н.д.
5	М	56	265	280	Выполнена проводниковая механическая реканализация, окклюзии ПНА, попытки провести баллонный катетер в зону окклюзии безуспешны из-за выраженного кальциноза; на контрольной КАГ – антеградный кровоток TIMI 0 по ПНА	Н.д.
6	М	74	390	410	Безуспешная реканализация ПКА	70%
7	М	54	140	175	Ствол левой коронарной артерии: окклюзия в средней трети, дистальные отделы заполняются через межкоронарные коллатерали	Без эффекта
8	Ж	58	470	500	Стеноз ствола ЛКА 99%, окклюзия ПНА, наличие трифуркации и выраженный кальциноз коронарных артерий	30%
9	Ж	88	425	470	Выраженный кальциноз и диффузное поражение коронарных артерий	70%
10	М	61	130	235	Дистальное поражение ПНА, малый диаметр артерии (1,5 мм), признаки тромботической окклюзии, невозможность провести аспирационный катетер	70%
11	М	52	230	250	Осложненный критический стеноз ствола ЛКА 99%; окклюзия ПНА и устьевой стеноз огибающей артерии 90%, выраженный кальциноз	Без эффекта
12	М	61	190	215	Кальциноз, диффузное многоэтажное поражение ПНА, стеноз 90% в проксимальной трети первого сегмента, окклюзия в проксимальной трети второго сегмента, дистальные отделы не контрастируются	60%
13	М	60	190	215	Выраженное аневризматическое расширение ПКА на всем видимом протяжении диаметром до 8–10 мм	75%
14	М	67	480	520	Дистальное поражение ПНА, малый диаметр (1,5 мм) и протяженность дистальных отделов	50%

Ж – женщина; КАГ – коронарная ангиография; ЛКА – левая коронарная артерия; М – мужчина; н. д. – нет данных; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.

Описанный нами подход может быть рассмотрен у пациентов с дистальным и (или) диффузным поражением коронарных артерий, аневризматически измененной ИСА, неудавшейся попыткой ЧКВ или синдромом «no-reflow», особенно при наличии тромбоза ИСА. Неэффективным оказалось использование ТЛТ при критическом поражении ствола ЛКА. В то же время подобный подход может стать единственным шансом для пациентов с плохим состоянием дистального русла. У остальных пациентов отмечалась хорошая динамика сегмента ST, свидетельствующая о наступлении реперфузии. В дальнейшем четырем пациентам в сроки от одного до четырех месяцев было проведено коронарное шунтирование.

## Сведения об авторах

**Пензякова Мария Викторовна** — к. м. н., врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

**Кислухин Темур Владимирович** — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

**Осадчий Игорь Анатольевич** — к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО СамГМУ, г. Самара

**Дупляков Дмитрий Викторович** — д. м. н., заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ, г. Самара  
duplyakov@yahoo.com

**Хохлунов Сергей Михайлович** — д. м. н., главный врач Самарского областного клинического кардиологического диспан-

сера, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ, г. Самара

## Литература

1. Kushner FG, Hand M, Smith, Jr S C et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2009;54:2209.
2. 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) / Ph. G. Steg, S. K. James, D. Atar, et al. *European Heart Journal* 2012; 33:2569–2619.
3. Чазов Е. И., Матвеева Л. С., Мазаев А. В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив* 1976; 48:8–19.
4. Zijlstra F, de Boer M J, Hoorntje J C et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:680–684.
5. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24:94–104.
6. Levi A, Kornowski R, Vaduganathan M et al. R. Incidence, predictors, and outcomes of failed primary percutaneous coronary intervention: a 10-year contemporary experience. *Coronary Artery Disease* 2014, 25:145–151.

# Серелаксин у пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: описание клинического случая

С. Н. Насонова, Т. М. Ускач, О. А. Николаева, М. В. Ледяхова,  
И. В. Жиров, С. Н. Терещенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Статья посвящена демонстрации клинического случая применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** декомпенсация хронической сердечной недостаточности, серелаксин

## Serelaxin in a patient with acute decompensated chronic heart failure: a case study

S. N. Nasonova, T. M. Uskaxh, O. A. Nikolaeva, M. V. Ledyahova,  
I. V. Zhirov, S. N. Tereshchenko

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Moscow, Russian Federation

**Abstract.** This paper presents a case of acute decompensated chronic heart failure with dilation cardiomyopathy treated with serelaxin.

**Keywords:** decompensated chronic heart failure, serelaxin

На сегодняшний день в Российской Федерации, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти и инвалидизации населения, вызывая наибольшее количество социальных и экономических потерь. Наиболее плохим прогнозом отличаются больные с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным крупных эпидемиологических регистров, 30—40% больных умирают в течение года после постановки диагноза, а через 5 лет смертность, связанная с декомпенсацией сердечной недостаточности, достигает 60—70% [1, 2]. В настоящее время продолжают активные поиски препаратов, введение которых позволило бы не только сократить затраты на лечение в условиях стационара, но и улучшить прогноз у данной категории больных.

Одним из таких препаратов является серелаксин — рекомбинантный аналог релаксина, человеческого пептида, который в большом количестве вырабатывается при беременности и играет ключевую роль в гемодинамике и почечной функции организма матери, адаптируя его к беременности. Серелаксин был изучен у больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН. Наряду с такими свойствами, как вазодилатация, он обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, участвует в процессах регуляции соединительной ткани. В доклинических исследованиях и клинических испытаниях RELAX и RELAX-AHF серелаксин уменьшал системное сосудистое сопротивление, вместе с тем улучшая почечный кровоток, что сопровождалось уменьшением выраженности одышки и признаков венозного застоя. Кроме того, отмечалось снижение смертности через 180 суток [3]. На сегодняшний день механизмы положительного влияния серелаксина на функциональное состояние почек, печени, миокарда левого желудочка до конца не ясны. В связи с этим представляется актуальным опыт применения серелаксина в клинической практике у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Больной Л., 37 лет, служащий. В 2009 г. через 2—3 недели после перенесенного острого респираторного заболевания (с подъемом температуры до 37,5°C, катаральными явлениями) у больного появились отеки нижних конечностей, одышка при минимальной физической нагрузке. С явлениями сердечной недостаточности больной был госпитализирован в один из стационаров г. Москвы. Предварительно был поставлен диагноз «острый миокардит». По данным ЭхоКГ отмечалось расширение левых камер сердца (конечно-диастолический размер [КДР] левого желудочка до 7,7 см, конечно-систолический размер [КСР] левого желудочка 5,5 см), диффузное снижение сократимости (фракция выброса [ФВ] левого желудочка 40%). Проводилась терапия по поводу ХСН; назначались также диклофенак в/м, преднизолон, неонин в/в капельно. После выписки

ввиду хорошего самочувствия больной самостоятельно прекратил лечение, после чего в течение нескольких дней симптомы возобновились, появились перебои в работе сердца. Был госпитализирован повторно, впервые зарегистрирована тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. На фоне терапии мочегонными препаратами явления острой декомпенсации ХСН уменьшились, подобрана терапия: периндоприл 4 мг/сут, дигоксин 0,25 мг/сут, варфарин 5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут.

В ноябре 2009 г. госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова (ФГБУ РКНПК МЗ РФ). Причиной госпитализации послужила очередная декомпенсация ХСН. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение фракции ФВ до 22—24%. После проведенного обследования (ЭхоКГ; МРТ сердца с контрастированием), по данным которого выявлено расширение камер левого желудочка (КДР левого желудочка 78 мм) и левого предсердия (57 мм), некоторое расширение правых отделов сердца (правое предсердие — 56 мм, КДР правого желудочка — 51 мм), после введения контрастного препарата зон его патологического накопления в миокарде левого желудочка не выявлено; при эндомикардиальной биопсии миокарда выявлена гипертрофия кардиомиоцитов легкой степени выраженности, явления очагово-диффузного кардиосклероза, незначительная инфильтрация стромы миокарда лимфоцитами, единичными тучными клетками, что было расценено как признаки хронического миокардита. При вирусологическом исследовании методом ПЦР вирусов герпеса 1, 2 и 6 типов, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, парвовируса В19 не выявлено. На основании проведенного обследования был поставлен следующий диагноз: дилатационная кардиомиопатия как исход хронического миокардита; нарушения ритма сердца — фибрилляция предсердий, постоянная форма; недостаточность митрального клапана III—IV степени; хроническая сердечная недостаточность стадии IIБ. Проводились активная мочегонная терапия с хорошим эффектом, терапия ХСН согласно рекомендациям; кроме того, с учетом данных лабораторного обследования и результатов биопсии проводился курс терапии глюкокортикоидами. В последующие годы отмечались неоднократные госпитализации по поводу декомпенсаций ХСН, последняя госпитализация была в апреле 2015 г.

Настоящее ухудшение больной отметил с середины июля 2015 г., когда появилась выраженная общая слабость. С 27 июля 2015 г. обратил внимание на отеки ног, увеличение массы тела. В течение 3 недель появилась и стала нарастать одышка при физической нагрузке, появилось ощущение удушья в горизонтальном положении. Боли ангинозного характера не беспокоили. Связь появления данных

симптомов с острыми респираторными и другими инфекционными заболеваниями отрицает, однако за неделю до появления симптомов проводился семидневный курс НПВС, которые больной принимал по причине обострения интермиттирующего подагрического артрита первого плюсне-фалангового сустава правой стопы (возможно, назначался также аллопуринол). На амбулаторном этапе по месту жительства проводилась активная диуретическая терапия фуросемидом в дозе 60 мг/сут без существенного эффекта. Больной амбулаторно обратился в РКНПК. Выявлены признаки декомпенсации ХСН, с приема был госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии. Регулярно принимает торасемид, 30 мг/сут, дигоксин, 0,25 мг/сут, бисопролол, 5 мг/сут, эналаприл, 10 мг/сут, варфарин, 2,5 мг/сут (МНО за 3 нед до госпитализации было в терапевтическом диапазоне), эплеренон, 50 мг/сут.

Поступил с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, удушье в горизонтальном положении, учащенное сердцебиение, общую слабость, быструю утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, отеки ног, сухость во рту.

Аллергический анамнез и наследственность не отягощены, вредные привычки отрицает. Из сопутствующих заболеваний отмечаются гиперурикемия, хронический артрит голеностопного и первого плюсне-фалангового суставов правой ноги. При поступлении состояние тяжелое. Рост 178 см, вес 123,4 кг. Кожные покровы бледные, сухие, отмечаются иктеричность склер, отеки ног до колен. При осмотре обращает на себя внимание незначительная отечность первого плюсне-фалангового сустава правой стопы, движение в суставе умеренно болезненное. В постели лежит с приподнятым изголовьем, заметны набухшие вены шеи. Дыхание свободное, частота дыхательных движений 22 мин<sup>-1</sup>, в нижних отделах ослаблено, ниже угла лопатки выслушиваются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., ЧСС 118 мин<sup>-1</sup>. Выслушивается систолический шум в проекции верхушки в положении лежа на левом боку, акцент II тона над легочной артерией. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 4 см выступает из-под края реберной дуги, при пальпации безболезненная.

По данным лабораторных методов, при поступлении повышен уровень общего билирубина до 68,0 мкмоль/л и мочевины до 754 мкмоль/л.

Данные общего анализа крови: количество лейкоцитов 11,0×10<sup>9</sup> л<sup>-1</sup>, в том числе нейтрофилов 7000 мкл<sup>-1</sup>, лимфоцитов 3300 мкл<sup>-1</sup>, моноцитов 580 мкл<sup>-1</sup>, эозинофилов 10 мкл<sup>-1</sup>, базофилов 60 мкл<sup>-1</sup>; количество эритроцитов 4,72×10<sup>12</sup> л<sup>-1</sup>; уровень гемоглобина 12,3 г%, гематокрит 37,3%; количество тромбоцитов 364×10<sup>9</sup> л<sup>-1</sup>; скорость оседания эритроцитов 30,0 мм/час.

Результаты биохимического анализа крови: уровень калия 3,9 ммоль/л, хлора 97,0 ммоль/л, натрия 132,0 ммоль/л, креатинина 72,6 мкмоль/л; активность АЛАТ 19,0 ед/л, АсАТ 32,0 ед/л; уровень общего билирубина 68,0 мкмоль/л, глюкозы 5,98 ммоль/л, общего белка 68,0 г/л, мочевины 754 мкмоль/л, триглицеридов 1,03 ммоль/л, общего холестерина 3,57 ммоль/л, холестерина ЛПВП 0,49 ммоль/л; уровень дигоксина < 0,30 нг/мл; уровень d-димера 0,48 мкг/мл; МНО — 2,37.

Результаты общего анализа мочи: уровень белка 0,01 г/л, глюкозы 0,1 ммоль/л; количество лейкоцитов 3 мкл<sup>-1</sup>, эритроцитов неизмененных — 5 мкл<sup>-1</sup>; удельный вес 1009.

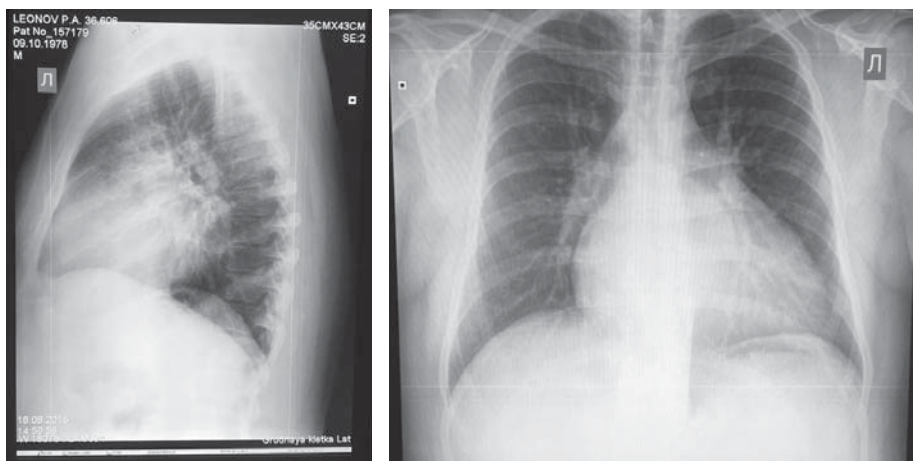
Тяжесть острой декомпенсации ХСН подтверждена повышением уровня мозгового натрийуретического гормона до 1502 пг/мл (норма — 0—100 пг/мл).

Данные ЭКГ: регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС 106 мин<sup>-1</sup>, признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии левого желудочка, нарушение внутрижелудочковой проводимости (рис. 1).

При рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки венозного застоя в легких, признаки артериальной легочной гипертензии, кар-



Рисунок 1. ЭКГ больного Л. при поступлении.



**Рисунок 2.** Рентгенограмма органов грудной клетки больного Л. при поступлении.

диомегалия (кардиоторакальный индекс 63%), увеличение левых и правых отделов сердца (рис. 2).

На ЭхоКГ отмечено увеличение всех камер сердца со снижением общей сократимости миокарда левого желудочка. Локальных зон нарушенной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. Митральные створки с признаками дисплазии. Прогиб передней митральной створки около 0,4 см, прогиб задней митральной створки 0,2—0,3 см. Расширено кольцо митрального клапана. Митральная регургитация III степени, протяженная эксцентричная струя движется вдоль боковой стенки левого предсердия, прослеживается до уровня впадения легочных вен. Трикуспидаль-

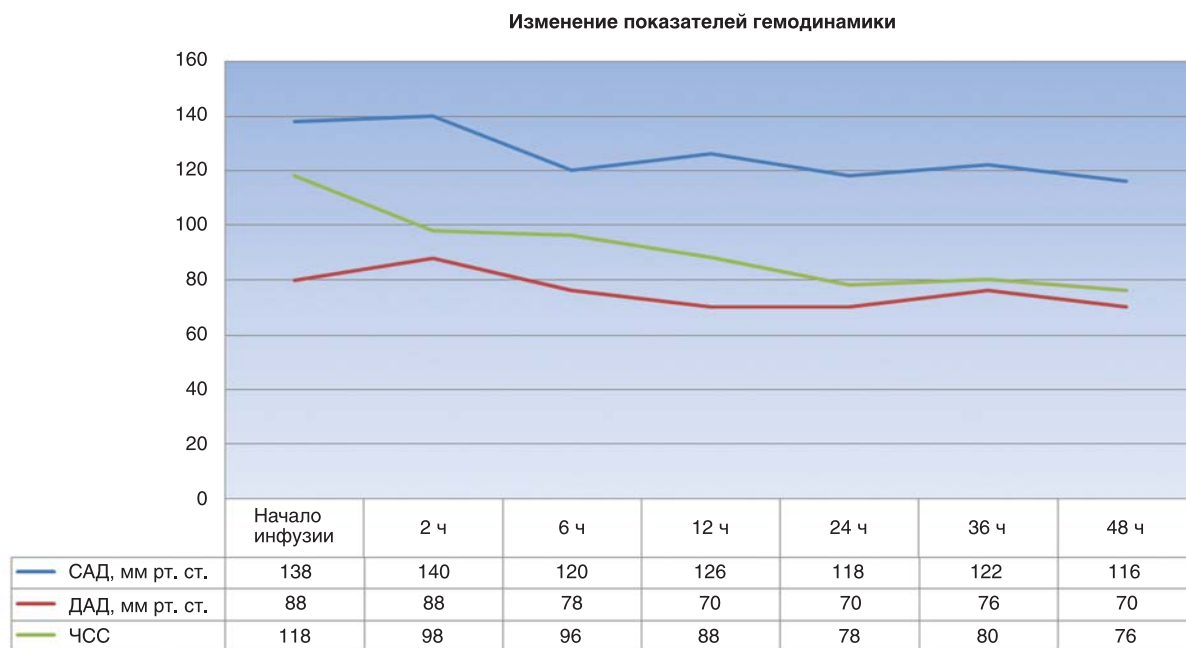
ная регургитация II—III степени (табл. 1). Признаки легочной гипертензии I степени. Признаки повышения центрального венозного давления, расширены нижняя полая и печеночные вены.

При УЗИ печени и желчного пузыря выявлено увеличение размеров печени, расширение нижней полой вены до 28 мм (норма до 20—22 мм), что говорит о венозном застое в печени. Кроме того, выявлены ультразвуковые признаки хронического холецистита (желчный пузырь с позиционным перегибом в шейке и теле, уходит за край печени, нормальных размеров, стенки не утолщены, уплотнены, содержимое не однородное [осадок], холедох не расширен).

**Таблица 1.** Основные показатели ЭхоКГ при поступлении и на фоне инфузии серелаксина

Показатель	При поступлении	На фоне инфузии серелаксина
Размер левого предсердия, см	6,8—6,9	6,6—6,7
Объем левого предсердия, мл	105,7	102,7
КДР, см	7,5	7,4
КСР, см	6,1	6,1
Толщина МЖП, см	0,8	0,8
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,8
Размер правого желудочка, см	5,1	5,1
Площадь правого предсердия, см <sup>2</sup>	30	30
ФВ левого желудочка, %	24—25	26
СДЛА, мм рт. ст.	48	41
Зоны нарушения локальной сократимости	Не выявлено	Не выявлено
Клапанные регургитации	Недостаточность митрального клапана III степени, трикуспидального II—III степени	Недостаточность митрального клапана III степени, трикуспидального II—III степени

КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ФВ — фракция выброса.



**Рисунок 3.** Динамика показателей артериального давления и ЧСС в ходе инфузии серелаксина. ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

На основании анамнеза и проведенных исследований был поставлен следующий диагноз: дилатационная кардиомиопатия как исход хронического миокардита; недостаточность митрального клапана III степени; нарушение ритма сердца — постоянная форма фибрилляции предсердий; легочная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность стадии IIБ, функциональный класс III—II (по NYHA); железодефицитная анемия легкой степени; хронический холецистит, стадия ремиссии; подагра; хронический артрит правого голеностопного сустава; ожирение I степени.

С учетом клинической картины острой декомпенсации ХСН по обоим кругам кровообращения была начата активная мочегонная терапия фуросемидом в дозе 60 мг в/в струйно, спиронолактоном в дозе 200 мг/сут внутрь, проведена инфузия серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут в течение 48 ч со скоростью 10 мл/ч. Изменения гемодинамических параметров представлены на рис. 3; динамика веса и уровня моз-

гового натрийуретического пептида представлена в табл. 2.

Также в отделении проводилась стандартная терапия сердечной недостаточности: эналаприл, 10 мг/сут, варфарин, 3,125 мг/сут, бисопролол, 5 мг/сут, дигоксин, 0,125 мг/сут.

На фоне терапии серелаксином, петлевыми диуретиками, спиронолактоном, ИАПФ и β-адреноблокаторами достигнута компенсация явлений ХСН: регрессировали одышка и отечный синдром, больной похудел на 10,9 кг, по данным контрольной рентгенографии легких признаков венозного застоя не определялось.

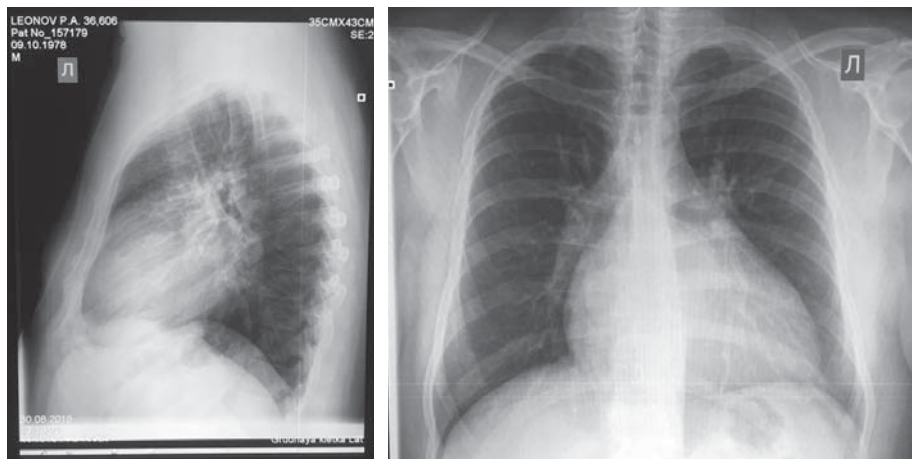
Результаты контрольных исследований — рентгенографии органов грудной клетки и ЭХОКГ представлены на рис. 4 и в табл. 1.

Больной был выписан на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии. При выписке отеков не было. Дыхание свободное, частота дыхательных движений 16 мин<sup>-1</sup>, везикулярное, хрипов нет. То-

**Таблица 2.** Основные показатели ЭхоКГ при поступлении и на фоне инфузии серелаксина

Параметр	Начало инфузии серелаксина	24 ч инфузии	48 ч инфузии	На момент выписки
Уровень BNP, пг/мл	1502,4	Не определяли	Не определяли	587,2
Вес, кг	123,4	121,2	118,6	112,5

BNP – мозговой натрийуретический пептид.



**Рисунок 4.** Контрольная рентгенография органов грудной клетки.

ны сердца приглушены, неритмичны. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., ЧСС 78 мин<sup>-1</sup>. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

При выписке из стационара была рекомендована следующая терапия: бисопролол, 5 мг/сут, эналаприл, 10 мг/сут, дигоксин, 0,25 мг утром, тораемид, 30 мг/сут, эплеренон, 50 мг/сут, варфарин, 3,125 мг/сут, аллопуринол, 200 мг/сут, урсодезоксихолиевая кислота, 2 капсулы вечером в течение 2 мес.

В дальнейшем больной наблюдался амбулаторно в течение года. Назначенные препараты принимал регулярно, явления ХСН не прогрессируют, вес стабильный. Артериальное давление в пределах 110—120/80 мм рт. ст., ЧСС 62—72 мин<sup>-1</sup>. За время наблюдения эпизодов декомпенсации ХСН, госпитализаций не было.

Таким образом, использование серелаксина позволяет эффективно купировать симптоматику острой декомпенсации ХСН на фоне малых доз петлевых диуретиков. Согласно проведенным клиническим исследованиям, мы можем ожидать не только благоприятной динамики функционального состояния пациента, но и улучшения его прогноза [3].

## Сведения об авторе

**Насонова Светлана Николаевна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Ускач Татьяна Марковна** — д. м. н., заведующая 8-м клиническим отделением ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Николаева Ольга Андреевна** — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» olga0787@mail.ru

**Ледахова Мария Викторовна** — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Жиров Игорь Витальевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Терещенко Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, заместитель генерального директора по научной работе, директор Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

## Литература

1. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:768–777.
2. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007; 297:61–70.
3. Castrini AI, Carubelli V, Lazzarini V et al. Serelaxin a novel treatment for acute heart failure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(5):549–557.

# Клинические эффекты модуляции сердечных сокращений при лечении больных хронической сердечной недостаточностью

Петрухина А. А., Терещенко С. Н., Жиров И. В.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлен анализ нового метода терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка — модуляция сократимости сердца (МСС). Подробно разбирается механизм действия метода: МСС осуществляется путем подачи электрических импульсов в абсолютный рефрактерный период миокарда желудочков. При этом достигается положительный инотропный эффект без увеличения потребления миокардом кислорода, который не зависит от длительности комплекса QRS. Следо-

вательно, метод может быть эффективен у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка, которым сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) не показана. Обсуждаются результаты, полученные при клинической оценке эффективности лечения больных ХСН в исследованиях FIX-HF-3, FIX-HF-4, FIX-HF-5 и другие.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, имплантируемые устройства, модуляция сердечной сократимости

## Clinical effects of cardiac contractility modulation in the treatment of patients with CHF

A. A. Petrukhina, S. N. Tereshchenko, I. V. Zhiron

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Moscow, Russian Federation

**Summary.** The article presents the analysis of a new method, in the treatment of CHF patients with a low ejection fraction of the left ventricle — cardiac contractility modulation (CCM). The mechanism of operation is analyzed in detail: cardiac contractility modulation (CCM) is the application of nonexcitatory electrical signals to the myocardium, during the absolute refractory period of the action potential, to elicit a positive inotropic effect without increasing myocardial oxygen consumption. These effects are independent

of QRS duration; consequently, CCM device therapy might benefit symptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction who are not candidates for cardiac resynchronization therapy. The results obtained with clinical assessment of the effectiveness of patients treatment with CHF in FIX-HF-3, FIX-HF-4, FIX-HF-5 and others clinical studies.

**Key words:** chronic heart failure, implanted devices, cardiac contractility modulation

**З**а последнее десятилетие достоверно снизилась смертность от острого инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистых событий, что обусловлено более широким внедрением хирургических методов лечения ИБС. Однако это приводит к росту числа больных в популяции, страдающих сердечной недостаточностью. Применение при хронической сердечной недостаточности (ХСН) достижений современной фармакотерапии приводит к снижению риска смерти на 35%. Однако не всегда возможно обеспечить адекватное уменьшение выраженности симптомов и гемодинамической компенсации [1].

В то же время произошла революция в разработке новых способов лечения сердечной недостаточности — появились такие устройства, как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор (ИКД), и метод модуляции сердечной сократимости (МСС), которые открывают дополнительные возможности для облегчения симптоматики у больных, резистентных к лекарственной терапии.

Стимулом к поиску новых аппаратных методов лечения послужило то, что СРТ демонстрировала улучшение клинического состояния больных и качества их жизни [2] наряду с улучшением функции левого желудочка [3] и сохранением жизнеспособности миокарда [4]. Однако СРТ рекомендована больным с симптоматической ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\leq 35\%$  и продолжительностью комплекса QRS  $\geq 120$  мс. Наиболее выраженные результаты достигаются при величине QRS более 150 мс и блокаде левой ножки пучка Гиса. Вследствие этого далеко не все больные с сердечной недостаточностью (СН) являются подходящими кандидатами для СРТ. Более того, у 60% больных с СН продолжительность QRS в норме, и по меньшей мере у 30% больных СРТ не дает клинического ответа [4]. Таким образом, важной задачей остается разработка новых аппаратных методов лечения для больных со стойкими симптомами СН, независимо от оптимальной лекарственной терапии.

Таким инновационным методом лечения больных с ХСН может стать МСС.

## Что такое МСС?

Модуляция сердечной сократимости (МСС) осуществляется подачей двухфазного электрического импульса (стимула) высокого напряжения в перегородку правого желудочка в период абсолютной рефрактерности при обнаружении деполяризации ткани в пределах комплекса QRS с задержкой по времени. Импульсы МСС уникальны, они не индуцируют новое сокращение сердца, не обладают способностью к дефибриляции, а лишь увеличивают силу сокращения сердечной мышцы. МСС фактически увеличивает фракцию выброса (ФВ) приблизительно на 5% и со временем улучшает другие параметры сердечной де-

ятельности и симптомы в целом. Механизм действия включает в себя (рис. 1): улучшение обмена кальция в сердечной мышце за счет повышения уровня фосфоламбана, восстановление функции  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума и кальциевых каналов L-типа, которые расположены непосредственно в месте приложения импульсов МСС [6].

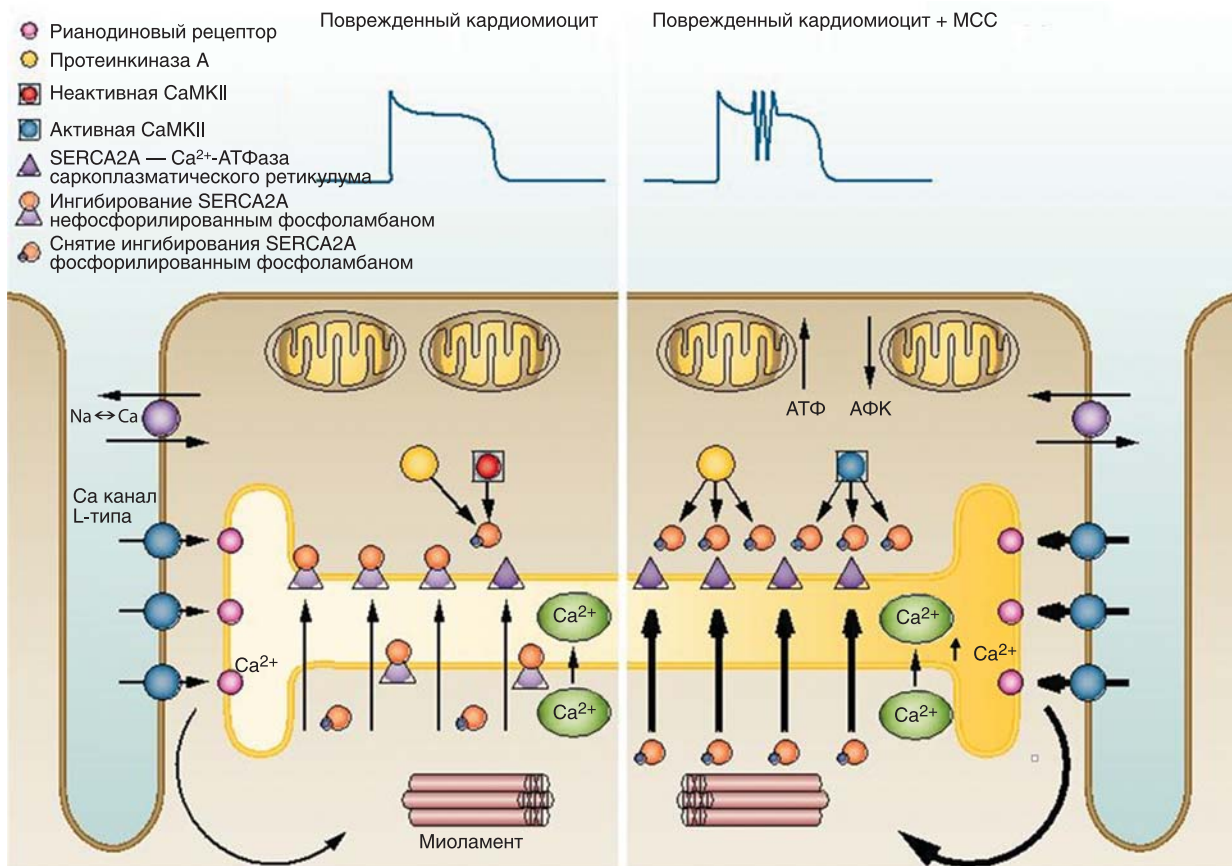
В нескольких работах изучались механизмы, с помощью которых импульсы МСС оказывают влияние на функцию миокарда на регионарном и общем уровне. Более ранние исследования показали, что электромагнитные поля могут оказывать влияние на взаимодействие белков и геновую экспрессию [7]. С учетом того, что повышение сократимости под воздействием МСС не сопровождается увеличением потребления  $\text{O}_2$ , импульсы МСС могут оказывать непосредственное влияние на физиологию клетки, помимо типичного кратковременного влияния на обмен кальция, лежащего в основе фармакологических инотропных эффектов. Для изучения этой гипотезы у животных были взяты образцы миокарда для проведения молекулярного и биохимического анализов [8, 9]. Образцы брали из участка в области межжелудочковой перегородки (около места приложения импульсов МСС) и из более удаленной области свободной стенки левого желудочка (ЛЖ). Акцент был сделан на гены и белки, содержащиеся в тканях в большом количестве, в отношении которых было известно, что наличие сердечной недостаточности оказывает существенное влияние на их содержание в тканях. Было показано, что наиболее быстро эффект от МСС развивался на участке, близко расположенном к месту подачи импульсов. В этом случае в течение нескольких минут происходит повышение фосфорилирования фосфоламбана, который является ключевым белком, модулирующим активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы2а, которая, в свою очередь, обеспечивает обмен кальция в саркоплазматическом ретикулуме [9]. Экспрессия  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы2а снижалась у животных с СН, не получавших МСС, как в области межжелудочковой перегородки («вблизи»), так и в удаленной области свободной стенки ЛЖ («удаленно»). В тканях животных, получавших кратковременную (4 ч) МСС-терапию, наблюдалось повышение экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы2а в области, прилегающей к месту подачи сигналов МСС, но не в удаленных областях. А при постоянном применении МСС наблюдалось повышение экспрессии гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы2а в обеих областях — и в прилегающей к месту подачи импульсов, и в отдаленной области.

Эти данные соответствуют результатам, полученным на примере других генов, чья экспрессия снижается при ХСН. Например, при изучении экспрессии мозгового натрийуретического пептида (BNP) при нелеченой сердечной недостаточности наблюдалась его повышенная экспрессия, которая снижалась только в области электростимуляции МСС при кратковременном воздействии. При по-

стоянном применении МСС стабильное снижение экспрессии наблюдалось как в области стимуляции, так и в отдаленной области. Тот факт, что временно экспрессия генов нормализуется только в области непосредственного терапевтического воздействия, свидетельствует о том, что эффекты МСС-терапии являются локальными и прямыми. То, что при длительном воздействии экспрессия нормализовалась в обеих областях, может быть обусловлено двумя возможными факторами. Во-первых, изменения экспрессии генов на отдаленных участках могут быть вторичными по отношению к общему благоприятному изменению гемодинамики вследствие длительной МСС-терапии. Во-вторых, возможен непосредственный эффект, который передается на удаленные участки через щелевые контакты. У больных с поздними стадиями ХСН экспрессия белков межклеточных щелевых контактов и их активность снижены, что замедляет передачу электрических сигналов от одних клеток миокарда к другим и вносит свой вклад в развитие аритмий [10]. Данные исследования на животных подтвердились резуль-

татами биопсии, проведенной 11 больным с сердечной недостаточностью. Биопсия была выполнена на этапе включения в исследование (до начала терапии МСС), а затем через 3 и 6 месяцев [11]. Наиболее интересен тот факт, что улучшение генной экспрессии коррелировало с улучшением значений пикового  $VO_2$  и качества жизни у больных ХСН по Миннесотскому опроснику [12]. Эта корреляция наблюдалась как у больных ИБС, так и у больных с кардиомиопатией. Представленные данные свидетельствуют о том, что МСС запускает обратное ремоделирование левого желудочка реэкспрессией фетальной генной программы и нормализует экспрессию ключевых генов, отвечающих за цикл обмена  $Ca^{2+}$  при формировании синусового ритма и за удлинение ответа [13].

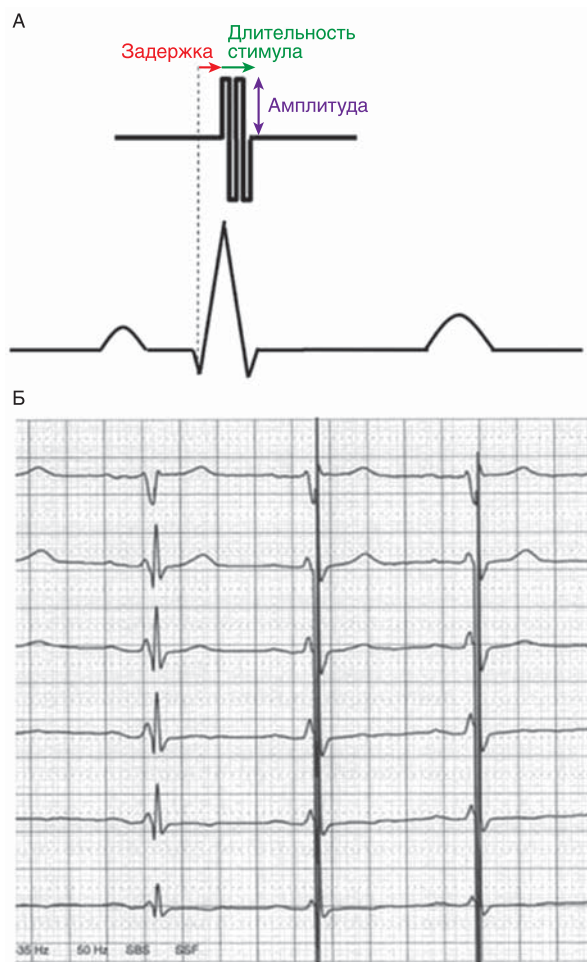
Помимо исследования экспрессии мРНК, в рамках вышеупомянутых исследований на животных была изучена экспрессия миокардиальных белков. Миокард был исследован в прилегающей и отдаленной областях от точки подачи сигнала МСС [14]. Уровни белка 1-адренорецепторов,  $Ca^{2+}$ -АТФазы2а, фосфоламбана снизились, а уровень BNP значительно



**Рисунок 1.** Поток ионов кальция в кардиомиоцитах больных с ХСН до и после МСС. АФК — активные формы кислорода; МСС — модуляция сердечной сократимости; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

возрос в группе сравнения с приемом плацебо по отношению к основной группе. МСС-терапия нормализовала экспрессию всех измеряемых белков.

Как было сказано выше, МСС подает электрические импульсы в период абсолютной рефрактерности миокарда желудочков и увеличивает силу сокращения ЛЖ; таким образом, повышается толерантность к физической нагрузке, улучшается качество жизни больных с сердечной недостаточностью [15—17]. Эффекты воздействия не зависят от длительности комплекса QRS и должны дополнять действие СРТ (рис. 2). В первом имплантируемом устройстве для



**Рисунок 2.** ЭКГ при нанесении стимулов МСС. **А.** Стимулы модуляции сердечной сократимости (МСС) представляют собой двухфазные импульсы, наносимые после определенной задержки с момента определения локальной электрической активации. **Б.** Наружная ЭКГ (отведения  $V_1$ — $V_6$ ), представляющая одно сокращение до начала нанесения импульсов МСС и первые два сокращения с применением стимулов МСС. Обратите внимания на артефакты стимулов во время сокращений 2 и 3, отражающие работу МСС [13].

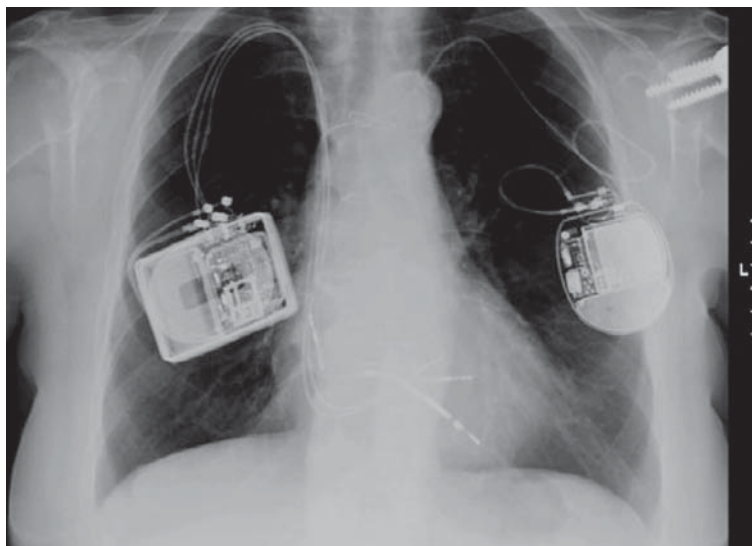
проведения МСС-терапии (OPTIMIZER II) использовались импульсы с высокой энергией, в 50—100 раз больше, чем в обычных кардиостимуляторах, поэтому реимплантация требовалась каждые 6—8 мес. Недостатки этой модели были устранены в модели OPTIMIZER III, с появлением аккумуляторных источников питания, заряжаемых чрескожно. Во всех устройствах OPTIMIZER используются безопасные режимы для предотвращения подачи импульса при возникновении аритмий, включающие в себя сохраненные электрокардиограммы от предсердного и желудочкового электродов.

Стимулы МСС, которые используются в клинической практике, наносятся приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса  $\pm 7$  В общей продолжительностью около 20 мс. Эти стимулы не вызывают возникновения нового потенциала действия или сокращения, как это происходит в случае экстрасистолы или постэкстрасистолических сокращений. Более того, эти импульсы не влияют на последовательность электрической или механической активации сердца. Именно поэтому сигналы МСС носят название «невозбуждающих».

## Техника имплантации

Система OPTIMIZER состоит из имплантируемого электрокардиостимулятора (ЭКС) и трех эндокардиальных электродов: одного правопредсердного и двух правожелудочковых. Устройство имплантируется трансвенозно под местной анестезией. МСС генерирует импульсы, наносимые на область межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка с помощью двух эндокардиальных электродов (рис. 3). Дополнительный электрод в правом предсердии используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий. Импульсы МСС обладают энергией, в 50—100 раз превышающей импульсы электрокардиостимулятора, и поэтому легко выявляются при стандартной ЭКГ (рис. 2). За исключением наложения электрического артефакта на комплекс QRS, других изменений, как правило, не наблюдается. Имплантации устройства должно предшествовать пробное применение МСС под контролем внутрисердечной гемодинамики. Уже через несколько минут подачи импульсов МСС можно выявить некоторое увеличение силы сокращения желудочка, которое проявляется увеличением давления в ЛЖ и скоростью увеличения давления в левом желудочке ( $dP/dt_{max}$ ) [8, 9, 17—18]. Увеличение максимальной скорости подъема  $dP/dt_{max}$  (показатель систолической функции) по крайней мере на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Если таких изменений достичь не удастся, даже после изменения положения эндокардиальных электродов, устройство не

**Рисунок 3.** На рентгенограмме органов грудной клетки представлены имплантированная система для МСС (справа) и однокамерное устройство ИКД (слева). Система для МСС состоит из корпуса и трех эндокардиальных электродов. Два из них фиксированы к средней части перегородки и третий — к правому предсердию [13].



имплантируют. Изменение  $dp/dt_{max}$  при кратковременной МСС не зависит от длительности комплекса QRS [11, 12]. Более того, у больных с увеличенной длительностью комплекса QRS кратковременное действие МСС на сократительную функцию дополняет эффекты СРТ, что является вполне ожидаемым, так как данная терапия не направлена против диссинхронии [11].

### Особенности влияния МСС на миокард больных с ХСН

Влияние МСС на энергетический обмен в миокарде — важный фактор, который следует учитывать при оценке долгосрочной безопасности и эффективности метода. Поэтому кратковременное влияние МСС на энергетический обмен в миокарде было изучено в клиническом исследовании, в котором измеряли потребление миокардом кислорода и  $dp/dt_{max}$  ЛЖ у девяти больных, которые подвергались кратковременному воздействию импульсов МСС [19]. В этом исследовании кратковременная МСС сопровождалась увеличением  $dp/dt_{max}$  примерно на 20%. Несмотря на кратковременное увеличение сократительной способности миокарда, значимого увеличения потребления кислорода миокардом не наблюдалось. Эти данные сравнили с данными Nelson et al. [20], где также измеряли потребление кислорода миокардом и  $dp/dt_{max}$  при временной электростимуляции правого желудочка и обоих желудочков. В этом исследовании сократительная способность повысилась в первую очередь вследствие применения СРТ и затем добутамина для достижения сравнимого увеличения  $dp/dt_{max}$ . Как и ожидалось, с учетом его действия на обмен ионов кальция, добутамин способствовал увеличению  $dp/dt_{max}$  и потреблению кислорода миокардом. При

этом МСС способствовала увеличению  $dp/dt_{max}$ , но не потреблению миокардом кислорода. Таким образом, как и в случае СРТ, кратковременное, умеренное увеличение сократительной способности, которое достигается на фоне МСС, не сопровождается увеличением потребности в энергии [21, 22]. Данные результатов трехмерной эхокардиографии свидетельствуют о том, что за счет применения МСС на фоне базовой оптимальной медикаментозной терапии можно добиться обратного ремоделирования ЛЖ.

### Клиническая эффективность применения МСС у больных ХСН

В первых исследованиях для проведения краткосрочной МСС импульсы наносили через временные эндокардиальные электроды, вводимые трансвенозно. Первое исследование эффектов МСС включало больных с сердечной недостаточностью и ФВЛЖ  $\leq 35\%$ . МСС применяли как дополнение к проводимым инвазивным вмешательствам, таким как электрофизиологическое исследование или имплантация ЭКС [23]. После 2 ч воздействия МСС сократимость миокарда увеличилась на 10%. Измерения производили по максимальной скорости повышения давления в ЛЖ  $dp/dt_{max}$ . Однако ограничением этого исследования было то, что в качестве контроля использовали двухкамерную, т. е. Р-сопряженную, стимуляцию правого желудочка. Хотя этот метод стимуляции облегчает стандартизацию частоты фоновых сокращений сердца и обеспечивает надлежащий хронометраж МСС, при его воздействии на исходную гемодинамику больного проявляются хорошо известные негативные последствия стимуляции правого желудочка, а именно — снижение пикового давления в левом желудочке и  $dp/dt$  [24].

Положительный результат кратковременного воздействия инициировал необходимость проведения долгосрочных исследований с имплантацией устройства для МСС.

В первых двух (нелепых и неконтролируемых) клинических исследованиях, посвященных возможности длительного применения МСС, использовалось устройство Оптимайзер II (Optimizer II, производитель Impulse Dynamics). В исследование (FIX-HF3) были включены 25 больных с ишемической или неишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью III класса (по NYHA), несмотря на трехмесячную оптимальную терапию. Длительность комплекса QRS была  $< 140$  мс, ФВЛЖ  $< 35\%$ , размер ЛЖ в диастолу  $> 55$  мм, максимальное потребление кислорода миокардом ( $VO_{2max}$ ) на момент включения в исследование  $> 11$  мл $\times$ кг $^{-1}$ /мин [21, 25].

Через 8 нед наблюдения у 19 из 25 больных отмечалось значительное улучшение функционального класса, возросла ФВЛЖ, отмечалось улучшение качества жизни согласно Миннесотскому опроснику. Однако, как отметили сами исследователи, эти данные не были информативны для определения оптимальной суточной длительности и интенсивности МСС, поэтому они заявили о необходимости проведения исследований по подбору режима стимуляции.

Об эффективности и безопасности можно судить по результатам второй фазы исследования (FIX-HF-3), где первичным показателем безопасности была оценка проаритмического эффекта, которая выполнялась с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. Подгруппе из 13 больных в течение 24 нед через равные промежутки времени провели семь МСС продолжительностью 1 ч каждая. В этом исследовании были достигнуты требуемые значения первичного оцениваемого параметра, показывающие, что импульсы МСС точно совпадали с более чем 70% сердечных сокращений. Прирост ФВЛЖ составил 6%,  $VO_{2max}$  также значительно улучшилось — с  $13,7 \pm 1,1$  до  $14,9 \pm 1,9$  мл $\times$ кг $^{-1}$ /мин в первой фазе и до  $16,2 \pm 2,4$  мл $\times$ кг $^{-1}$ /мин во второй фазе ( $p = 0,037$ ) в конце исследования. Переносимость физических нагрузок возросла на 14%. Улучшился средний класс СН по классификации NYHA. Значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахикардии отмечено не было; во второй фазе фактически наблюдалась тенденция к уменьшению частоты возникновения аритмий [21].

Было отмечено, что МСС оказывает положительное воздействие без видимого влияния на регионарную или общую диастолическую функцию и не вызывает значимых изменений в пиковой начальной диастолической скорости. Не наблюдалось также изменений в механической синхронности систолы или диастолы [23].

После трех небольших пробных исследований по постоянному применению МСС-сигнала [7, 9, 26] бы-

ло проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое, двойное перекрестное исследование у больных сердечной недостаточностью II—III классов по классификации NYHA, ФВЛЖ  $\leq 35\%$  на фоне оптимальной лекарственной терапии (исследование FIX-HF-4) [23]. Импульсный генератор МСС был установлен 164 участникам с ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , из них у 24% была СН II класса по NYHA и у 76% — III класса. Все участники были рандомизированы на две группы. Одной группе проводилась МСС в течение 3 мес, а затем в течение еще 3 мес — имитация метода. Во второй группе имитация и МСС проводились, соответственно, в обратной последовательности. Группы были сопоставимы по ФВЛЖ, пиковому потреблению кислорода и уровню качества жизни при СН по Миннесотской шкале. Пиковое потребление кислорода ( $VO_2$ ) одинаково возросло в обеих группах в течение первых 3 мес. Этот факт оценивался как свидетельство значимости эффекта плацебо. Однако в следующие 3 мес ( $VO_2$ ) снизилось в группе, которая перешла на имитацию метода, и возросло у больных, которые перешли на активное лечение. В конце второй фазы исследования разница пикового  $VO_2$  между группами составила 1 мл $\times$ кг $^{-1}$ /мин. После статистического анализа влияния предшествующей терапии данные обеих фаз исследования были формально объединены, в результате чего было показано значительное улучшение в пиковом потреблении кислорода, улучшение качества жизни при СН на фоне МСС [27].

Важно отметить, что значительной разницы в частоте возникновения нежелательных явлений, таких как декомпенсация сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий, кровотечение в месте установки системы OPTIMIZER, пневмония между фазой лечения и фазой с имитацией метода, не наблюдалось [28].

На сегодняшний день самое крупное рандомизированное исследование с использованием МСС (исследование FIX-HF-5) было многоцентровым, с участием 428 больных [33]. Участники относились к III (89%) или IV (11%) классам СН по классификации NYHA, длительность комплекса QRS в среднем составляла 101 мс, а ФВЛЖ — 25%. Участники должны были придерживаться оптимальной лекарственной терапии как минимум в течение 3 мес. Больные были рандомизированы на группу с оптимальной лекарственной терапией в сочетании с МСС ( $n = 215$ ) и группу только с оптимальной лекарственной терапией ( $n = 213$ ). Эффективность оценивалась по изменениям физической выносливости и качества жизни в течение 6 мес в сравнении с этапом включения в исследование. Физическая выносливость оценивалась по вентиляционному анаэробному порогу (ВАП) — первичная конечная точка — и по пиковому потреблению кислорода. Кроме того, первичный анализ этих конечных точек был анализом данных больных, ответивших на лечение [27], который был проведен в

форме сравнения доли больных в группах с уровнем роста ВААП, составлявшим  $\geq 20\%$ .

При оценке безопасности, проведенной через 12 мес, не отмечалось достоверной разницы между группами в отношении смертности от всех причин и частоты госпитализаций по всем причинам.

Что касается эффективности, то  $VO_2$  было на  $0,7 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1}/\text{мин}$  больше ( $p = 0,024$ ), а качество жизни по Миннесотскому опроснику на 9,7 пунктов выше ( $p = 0,0001$ ) в группе лечения, чем в контрольной группе. Однако ВАП в обеих группах не отличался (без учета анализа данных участников, ответивших на лечение, или результатов сравнения средних изменений между группами), поэтому исследование считалось давшим отрицательный результат [30].

Однако при анализе эффективности в отдельных группах больных было показано, что особенно выраженные эффекты относительно ВАП и пикового потребления кислорода наблюдались у больных с СН III класса по NYHA с ФВЛЖ  $\leq 25\%$ . В данной подгруппе больных ВАП был на  $0,64 \text{ мл}/\text{кг}/\text{мин}$  выше ( $p = 0,03$ ), пиковое потребление кислорода на  $1,31 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1}/\text{мин}$  выше ( $p = 0,001$ ), а качество жизни по Миннесотскому опроснику на 10,8 пунктов лучше ( $p = 0,003$ ) в группе лечения в сравнении с контрольной группой [31]. Это позволило предположить, что МСС предупреждает прогрессирующее и значительное снижение толерантности к физической нагрузке уже через 6 месяцев.

У 38 участников исследования FIX-HF-5 ФВЛЖ была  $\leq 35\%$ . Эта группа была рандомизирована на две подгруппы — в одной проводилась МСС, вторая была контрольной. Анализ в этой подгруппе показал более выраженный ответ на МСС: пиковое  $VO_2$  оказалось больше на  $2,96 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1}/\text{мин}$  ( $p = 0,03$ ), ВАП — больше на  $0,57 \text{ мл}/\text{кг}/\text{мин}$  ( $p > 0,05$ ), а результат оценки качества жизни — лучше на 18 баллов ( $p = 0,06$ ) в группе МСС по сравнению с контрольной группой. Хотя не все из этих различий были статистически значимыми вследствие небольшого объема выборки, тенденции свидетельствуют о более выраженных эффектах в группе МСС, чем в контрольной подгруппе больных. Полученные за длительный период наблюдения результаты исследования с участием 54 больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью продемонстрировали отсутствие нежелательных эффектов от терапии МСС на показатель выживаемости [32].

За последние годы было выполнено несколько ретроспективных исследований, посвященных оценке долгосрочной эффективности и выживаемости у больных с ХСН и имплантированным устройством МСС.

В одном из них [33] проводился анализ данных 81 больного с имплантированным устройством МСС. Период наблюдения составил  $34,2 \pm 28$  мес (6—123 мес). Наблюдаемый уровень смертности сравнивался с прогнозируемым показателем по шка-

ле MAGGIC. В результате средняя ФВЛЖ выросла на 12%, прирост пикового значения  $VO_2$  составил  $0,7 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1}/\text{мин}$  ( $p = 0,1$ ), уровень NT-proBNP статистически значимо снизился. Годичная смертность составила 5,2%, что статистически значимо ниже прогнозируемой смертности 18,4% ( $p < 0,001$ ), полученной с помощью оценки MAGGIC (шкала сердечной недостаточности) для тех же больных. Аналогичные результаты были получены при сравнении 3-летней смертности — 29,5% против 40% ( $p = 0,022$ ). Однако у 12 больных развилась фибрилляция предсердий, которая была устранена методом электрической кардиоверсии, и только у 3 больных произошел переход в постоянную форму фибрилляции предсердий. Следует отметить тот факт, что годичная выживаемость была лучше в группе с неишемической этиологией, а вот 3-летняя лучше в группе больных с ишемической этиологией сердечной недостаточности [33].

Оценке клинической эффективности МСС посвящен крупнейший метаанализ, проведенный Giallaria et al, который включал в себя 641 больного из трех рандомизированных исследований. Следует подчеркнуть, что общая популяция больных с сердечной недостаточностью включала старшие возрастные группы и большой процент женщин. Стоит отметить, что больные с постоянной формой фибрилляции предсердий были исключены из исследования, так как OPTIMIZER требует отслеживания синхронизированного зубца Р в рамках алгоритма безопасности. В метаанализе было показано существенное улучшение пикового  $VO_2$ , результатов 6-минутного теста ходьбы и качества жизни по Миннесотскому опроснику [34].

Другой важной работой, доказывающей целесообразность применения МСС, является амбулаторное исследование, в котором участвовало 68 больных с ХСН II—III классов по NYHA и длительностью комплекса QRS  $< 130$ мс. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,5 года. В исследовании подтвердилось, что использование МСС коррелирует со снижением смертности от всех причин. Снижение смертности наблюдалось через год после начала лечения и сохранялось на протяжении всего пятилетнего периода наблюдения. Ретроспективный анализ амбулаторных больных выявил также эффективность более раннего начала терапии МСС [35, 36].

В ряде работ отмечается, что анализировались группы больных с узкими и расширенными комплексами QRS, у которых была неэффективна СРТ и, следовательно, исходно был благоприятный прогноз [33]. Стоит отметить, что именно больные без положительного эффекта от СРТ в исследовании FIX-HF-5 дали представление о действии МСС на качество жизни и повышении толерантности к физическим нагрузкам [20].

Изложенные выше наблюдения позволяют предположить, что МСС может быть эффективна на ранних стадиях сердечной недостаточности, возможно,

при бессимптомной дисфункции ЛЖ [38]. Таким образом, идеальным достоинством любой новой терапии ХСН является положительное воздействие не только на выживаемость, но и на качество жизни. Поэтому для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных [28, 38].

## Сведения об авторах

**Петрухина Ангелина Анатольевна** — к. м. н., н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

e-mail: angelina-heart@yandex.ru

Тел: 8-495-414-67-88

**Терещенко Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Жиров Игорь Витальевич** — д. м. н., вед. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

## Литература

1. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Failure* 2016; 37:2129–2200.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539–1549.
3. Cabrera-Bueno F, Alzueta J, Ruiz-Zamora I et al. Normalization of left ventricle systolic function after resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012; 158:177–179.
4. Abreu CD, Xavier RM, Nascimento JS et al. Long-term outcome after Cardiac Resynchronization Therapy: a nationwide database. *Int J Cardiol* 2012; 155:492–493.
5. Hang Q, Yu C. Could exercise unveil the mystery of non-response to cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2011; 13:768–769.
6. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:584–598.
7. Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. *J Cell Physiol* 2004; 199:359–363.
8. Morita H, Suzuki G, Haddad W et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003; 9:69–75.
9. Imai M, Rastogi S, Gipta RS et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2120–2128.
10. Dupont E, Matsushita T, Kaba RA et al. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Moll Cell Cardiol* 2001; 33:359–371.
11. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 90:1307–1313.
12. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2001; 6:55–60.
13. Kirchhof P, Hasenfuss G, Dickstein K et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report. *EHRA Statement. Eur J Heart Fail* 2013; 20:1–20.
14. Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke FA et al. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1126–1132.
15. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002; 122:528–34.
16. Burkhoff D, Ben-Haim SA. Nonexcitatory electrical signals for enhancing ventricular contractility: rationale and initial investigations of an experimental treatment for heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H2550–2556.
17. Lawo T, Borggrefe M, Butter C et al. Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2229–2936.
18. Sabbah HN, Haddad W, Mika Y et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2001; 6:45–53.
19. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail* 2007; 13:137–42.
20. Nelson GS, Berger RD, Fetits BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation (Online)* 2000; 102:3053–3059.
21. Pappone C, Augello G, Rosanio S et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term

- safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:418–427.
22. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:1341–1349.
23. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113:1424–1433.
24. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI et al. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol* 1984; 53:99–104.
25. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:650–655.
26. Butter C, Rastogi S, Minden HH et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1784–1789.
27. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:1019–1028.
28. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7):703–712.
29. Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm* 2006; 3:1140–1147.
30. Kadish A, Nademanee K, Volosin K et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011; 161:329–337.
31. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail* 2011; 17:710–717.
32. Schau T, Seifert M, Meyhöfer J et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace* 2011; 13:1436–1444.
33. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol* 2015; 183:76–81.
34. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014; 175:352–357.
35. Kloppe A, Lawo T, Mijic D et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol* 2016; 209:291–295.
36. Liu M, Fang F, Luo XX et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol* 2016; 206:122–126.
37. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685–691.
38. Butter C, Meyhöfer J, Seifert M et al. First use of cardiac contractility modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: Clinical and technical aspects of combined therapies. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:955–958.

# Эффективность и безопасность тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом

Р. М. Шахнович

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Центральную роль в лечении ОКС и вторичной профилактике играет антитромботическая терапия. Один из новых дезагрегантов тикагрелор — селективный и обратимый антагонист P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов прямого действия для приема внутрь. В обзоре представлена исчер-

пывающая информация об эффективности и безопасности применения тикагрелора у больных с ОКС.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тикагрелор, PLATO, PEGASUS-TIMI, ATLANTIC, SWEDHEART

# The efficacy and safety of ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome

R. M. Shahnovich

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Moscow, Russian Federation

**Anstract.** Antithrombotic therapy is central in secondary prevention and in treatment of acute coronary syndrome. This paper provides an exhaustive review of the efficacy and safety of a novel platelet aggregation inhibitor, ticagrelor, which acts by selectively and

reversibly binding P2Y<sub>12</sub> receptors, in patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, ticagrelor, PLATO, PEGASUS-TIMI, ATLANTIC, SWEDHEART

Основной механизм развития ОКС — дестабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) с нарушением ее целостности (разрыв, эрозия) и формированием на ее поверхности тромба. Центральную роль в лечении ОКС и вторичной профилактике играет антитромботическая терапия. Основным прогресс в терапии ОКС в последние годы связан с появлением новых антитромботических препаратов: антиагрегантов и антикоагулянтов. В силу особенностей коронарных артерий, связанных с их небольшим диаметром, высокой скоростью кровотока в них и другими факторами, внутрикоронарный тромб в большом количестве содержит тромбоциты («белый тромб»). Тромбоциты фиксируются к субэндотелиальному коллагену и фактору фон Виллебранда «нестабильной» АСБ посредством постоянно присутствующих на их поверхности рецепторов. Прикрепленные тромбоциты активируются и выделяют индукторы агрегации — тромбоксан А<sub>2</sub> и АДФ, которые, в свою очередь, активируют другие тромбоциты. Активация тромбоцитов приводит к конформационным изменениям гликопротеида (ГП) Па/IIIb — основного интегрина на их поверхности. После этих изменений ГП Па/IIIb приобретает способность соединяться с фибриногеном даже в условиях быстрого кровотока. К фибриногену присоединяются ГП Па/IIIb соседних тромбоцитов. Комплекс ГП Па/IIIb—фибриноген становится «мостиком» между тромбоцитами — таким образом происходит агрегация [1]. Кроме этого, нестабильная АСБ активно продуцирует тканевой фактор, источником которого является прежде всего богатое липидами ядро АСБ. Тканевой фактор соединяется с фактором VII, и запускается каскад коагуляции. Таким образом, в формировании внутрикоронарного тромба участвуют оба звена гемостаза — тромбоцитарное и коагуляционное, но большее значение имеет агрегация тромбоцитов. Поэтому до настоящего времени в качестве средств первичной профилактики, лечения в острой фазе и длительной вторичной профилактики при ОКС используют в основном дезагреганты.

Ярким представителем дезагрегантов нового поколения является тикагрелор, относящийся к химическому классу циклопентилтриазолопиримидинов. Тикагрелор — это пероральный, селективный и обратимый антагонист P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов прямого действия. В отличие от тиенопиридинов, тикагрелор не оказывает влияния на связывание АДФ, но препятствует АДФ-индуцированной трансдукции сигналов. Фармакокинетика тикагрелора изучена на здоровых добровольцах, больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ОКС. Препарат отличается быстрой абсорбцией, максимальная концентрация в крови в исследованиях на добровольцах достигается через 1,3—2 ч как для самого тикагрелора, так и для его активного метаболита AR-C124910XX [2]. У больных с ОКС абсорбция происходит медленнее — максимальная концентрация препарата достигается

через 3—4 ч [3]. Всасывание препарата можно заметно ускорить, если предварительно раскрошить таблетку. Тогда максимальная концентрация в крови достигается через 0,5—1 ч [4]. В виде суспензии препарат можно вводить и непосредственно в желудок через назогастральный зонд. Клиническая польза от применения измельченных таблеток тикагрелора пока не изучена. Тикагрелор обладает выраженным антиагрегационным действием, более сильным по сравнению с клопидогрелом. Другая его отличительная черта — быстрое начало действия. Средний уровень ингибирования агрегации тромбоцитов после приема нагрузочной дозы тикагрелора, равной 180 мг, составляет у пациентов со стабильной ИБС около 41% через 30 мин и 89% через 2 ч. После приема нагрузочной дозы клопидогрела, равной 600 мг, эти показатели составляют 8% и 38% соответственно [5]. У 90% пациентов, получавших препарат, выраженность ингибирования агрегации тромбоцитов через 2 ч после приема препарата превышает 70%. Ингибирование тромбоцитов поддерживается на высоком уровне до 12 ч после приема, а затем постепенно снижается [6]. У больных с ОКС тикагрелор начинает действовать в более поздние сроки. В исследовании RAPID у больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), которым проводили первичное чрескожное вмешательство (ЧКВ), через 2 ч после приема нагрузочной дозы тикагрелора эффективное ингибирование тромбоцитов наблюдалось только у половины больных [7]. Тикагрелор в большей степени подавляет агрегацию тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. По данным исследования PLATO, у больных с ОКС на фоне приема препаратов в поддерживающей дозе средний агрегационный ответ (АДФ 20 мкмоль, VerifyNow P2Y<sub>12</sub>) составил 28 ± 10% в случае тикагрелора и 44 ± 15% в случае клопидогрела ( $p < 0,001$ ) [8].

Известно, что от 5 до 40% больных резистентны к терапии клопидогрелом [9]. Среди причин резистентности ведущую роль отводят генетическим факторам, которыми определяется интенсивность трансформации неактивного пролекарства (которым является клопидогрел) в печени в активный метаболит. Резистентность к клопидогрелу ухудшает прогноз у больных ИБС [10]. Проведен ряд фармакодинамических исследований, которые показали, что тикагрелор в большинстве случаев подавляет агрегацию тромбоцитов при наличии резистентности к клопидогрелу [11]. Появляются результаты пилотных исследований, в которых показано преимущество тикагрелора у носителей аллелей гена CYP2C19, при которых клопидогрел плохо метаболизируется в активный метаболит [12]. Вместе с тем польза от такой замены пока не показана в крупных клинических исследованиях. Повышенная остаточная агрегация на фоне терапии тикагрелором наблюдается на много реже. По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54, высокую остаточную агрегацию

тромбоцитов наблюдали у 3,5% больных до приема очередной дозы тикагрелора, равной 60 мг, однако ее не отмечалось после приема препарата [13]. По данным метаанализа 14 исследований, только у 1,5% больных отмечалась высокая реактивность тромбоцитов на фоне приема тикагрелора [14].

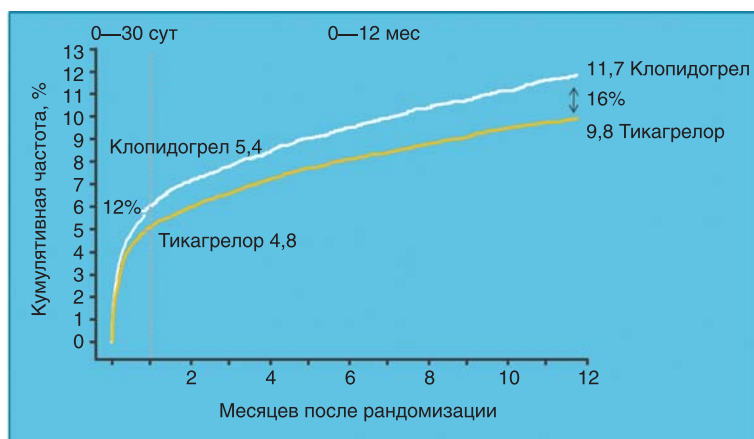
В дополнение к своему основному действию тикагрелор повышает экстрацеллюлярную концентрацию аденозина за счет ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера (ENT-1). Вследствие этого активируются локальные аденозин-индуцированные эффекты: вазодилатация, кардиопротекция, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляция воспаления и возникновение одышки. Тикагрелор не обладает клинически значимым прямым действием на аденозиновые рецепторы (A1, A2A, A2B, A3). Существует точка зрения, что повышение концентрации аденозина может приносить пользу, но серьезных доказательств этому до настоящего времени не представлено. Дополнительные вопросы вызывает то, что другой известный препарат — дипиридомол, являясь в несколько раз более сильным ингибитором ENT-1, не обладает существенными кардиопротективными и другими полезными свойствами.

На сегодняшний день клиническое использование тикагрелора ограничено больными с ОКС. Эффективность и безопасность препарата у этой категории больных изучались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы PLATO [15]. В исследование включались больные ОКС как с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ), так и без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), госпитализированные в первые 24 ч от начала симптомов. Больные с ОКСбпСТ должны были иметь еще по крайней мере два из трех следующих критериев: 1) ишемические изменения сегмента ST; 2) повышение уровня биомаркеров некроза миокарда; 3) один из факторов риска: возраст  $\geq 60$  лет, перенесенные инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование (КШ), стенозы  $> 50\%$  не менее чем двух коронарных артерий, перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака, стеноз сонной артерии  $\geq 50\%$  или церебральная реваскуляризация, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); таким образом, больные с ОКСбпСТ относились к категории умеренного и высокого риска. Условием для включения больных с ОКСпСТ было проведение первичного ЧКВ. Больные, которым проводилась тромболитическая терапия или не получившие реперфузионного лечения, в исследование не включались. В группе ОКСбпСТ допускался любой вариант лечения — консервативный или инвазивный. Основные критерии исключения из исследования — противопоказания к назначению дезагрегантов, необходимость длительного применения антикоагулянтов, повышенный риск брадикардии. Участники получали тикагрелор

в нагрузочной дозе 180 мг и поддерживающей дозе 90 мг 2 раза в сутки либо клопидогрел в нагрузочной дозе 300—600 мг и поддерживающей дозе 75 мг/сут. В соответствии с дизайном исследования PLATO больные перед рандомизацией могли принимать клопидогрел. В группе тикагрелора 46% ранее принимали клопидогрел, из них 20,6% получили болюс 300 мг и 13,7% — болюс 600 мг в течение суток до включения в исследование. Перед коронарным шунтированием клопидогрел отменялся за 5 сут, тикагрелор — за 24—72 ч. В обеих группах больные получали аспирин. В исследовании было включено 18 624 участника в 862 центрах 43 стран. Средний возраст участников составил 62 года (в том числе лиц  $\geq 75$  лет — 16%), женщины составляли 28%, лица с ОКСпСТ — 38%. Средняя продолжительность применения изучаемых препаратов составила 277 сут. Первичная конечная точка эффективности — комбинация смерти от сосудистой причины, ИМ и инсульта. Первичная конечная точка безопасности — первое развитие любого массивного кровотечения.

Приверженность терапии отмечена у 82,8% участников, досрочное прекращение приема препаратов — у 23,4% больных в группе тикагрелора и у 21,5% в группе клопидогрела.

За 12 мес события, отнесенные к первичной конечной точке эффективности, реже развивались в группе тикагрелора: 9,8% по сравнению 11,7% в группе клопидогрела (отношение рисков [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77—0,92;  $p < 0,001$ ). Различия в пользу тикагрелора отмечены на 30-е сутки терапии (4,8% и 5,4%; ОР 0,88;  $p = 0,045$ ) и сохранялись в дальнейшем (рис. 1). В группе тикагрелора реже встречались события из комбинированной конечной точки смерти от любых причин, ИМ и инсульта (10,2% по сравнению с 12,3% при терапии клопидогрелом; ОР 0,84;  $p < 0,001$ ), а также ИМ (5,8% и 6,9% соответственно; ОР 0,84;  $p = 0,005$ ) и смерть от сосудистых причин (4,0% и 5,1% соответственно; ОР 0,79;  $p = 0,001$ ). Особое внимание следует обратить на то, что терапия тикагрелором сопровождалась значительным снижением общей смертности (4,5% и 5,9% соответственно; ОР 0,78;  $p < 0,001$ ). Снижение смертности объясняется не только уменьшением риска ИМ, но и другими причинами: в частности, уменьшением частоты внезапной аритмической смерти. Частота инсультов между группами не различалась (1,5% и 1,3% соответственно;  $p = 0,22$ ), хотя геморрагических инсультов было несколько больше в группе тикагрелора (23 случая по сравнению с 13 случаями в группе клопидогрела, или 0,2% и 0,1% соответственно;  $p = 0,10$ ). Преимущество тикагрелора прослеживалось как у больных, которые ранее получали клопидогрел, так и у больных, не принимавших клопидогрел. У больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) на фоне терапии тикагрелором прогноз был значимо лучше [16]. У больных с



**Рисунок 1.** Исследование PLATO: первичная конечная точка эффективности (комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта).

Количество больных в популяции повышенного риска

Тикагрелор	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
Клопидогрел	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4047

Обе группы получали аспирин.

хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 60 мл/мин) чаще развивались осложнения, но количество ишемических исходов на фоне приема тикагрелора у этой категории больных было достоверно меньше по сравнению с принимавшими клопидогрел [17]. Курение ассоциировалось с повышенным риском тромбоза стента. Снижение риска ишемических осложнений на фоне терапии тикагрелором не зависело от статуса по курению [18]. Половых различий при анализе эффективности тикагрелора не выявлено [19].

Отдельно проведен анализ у больных с запланированным инвазивным и консервативным лечением. В исследовании PLATO 13 408 (72,0%) больных с ОКСпСТ и ОКСбпСТ получили инвазивное лечение. Частота первичной конечной точки оказалась ниже в группе тикагрелора (9,0% и 10,7% соответственно; ОР 0,84;  $p = 0,0025$ ) [20]. На фоне терапии тикагрелором было меньше случаев определенного тромбоза стента (1,3% и 1,9% соответственно; ОР 0,67;  $p = 0,009$ ) и вероятного тромбоза стента (2,2% и 2,9% соответственно; ОР 0,75;  $p = 0,02$ ) [21]. У больных с ОКСпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, частота осложнений также была ниже на фоне приема тикагрелора (9,4% и 10,8% соответственно), что соответствовало общим результатам исследования PLATO [22]. У больных с ОКСбпСТ тикагрелор демонстрировал преимущество, независимо от факта реваскуляризации в ближайшие 10 сут [23]. Среди больных, которым в течение недели после включения в исследование выполнили операцию КИШ, частота ИМ, смерти и инсульта через 12 мес в группе тикагрелора составляла 10,6%, в группе клопидогрела — 13,1% [24]. Больные, которые до включения

в исследование PLATO перенесли КИШ, относились к группе высокого риска. У этих больных тикагрелор также показал свое преимущество [25]. Среди 3143 больных (17%) в исследовании PLATO, которые в течение всего периода наблюдения получали только консервативное лечение, частота первичной точки на фоне приема тикагрелора составила 12,0%, на фоне приема клопидогрела — 14,3% (ОР 0,85;  $p = 0,04$ ) [26]. Неожиданным результатом оказалась меньшая частота легочных осложнений и смерти вследствие сепсиса при терапии тикагрелором. Есть основания считать, что препарат может влиять на воспалительный и иммунный ответ [27].

Генетический анализ показал, что тикагрелор превосходил клопидогрел по частоте наступления первичной конечной точки, независимо от варианта генотипа CYP2C19, который обуславливает резистентность к клопидогрелу: 8,6% и 11,2% соответственно (ОР 0,77,  $p = 0,038$ ) среди носителей аллеля низкой активности, 8,8% и 10,0% соответственно (ОР 0,86,  $p = 0,0608$ ) при отсутствии этого аллеля. В группе клопидогрела частота осложнений к 30-м суткам была достоверно выше у носителей аллеля CYP2C19 с низкой активностью. На эффективности терапии тикагрелором генотип CYP2C19 не отразился [28]. В исследовании PLATO наблюдались существенные отличия в сравнительной эффективности тикагрелора и клопидогрела в зависимости от географического региона. В большинстве регионов показано преимущество тикагрелора, но в некоторых (в частности, в США) тикагрелор не продемонстрировал преимущества. Детальный статистический анализ не позволил точно установить причину таких различий. Не исключается элемент

случайности. Единственный фактор, который обращал на себя внимание, — поддерживающая доза аспирина. В США аспирин в дозе  $\geq 300$  мг/сут принимали 53,6% больных, в остальных странах — только 1,7% [29]. В инструкции к тикагрелору рекомендовано не превышать дозу аспирина 100 мг.

Когда мы говорим о мощной антитромботической терапии, следует помнить, что неотъемлемым следствием эффективного подавления тромбообразования является повышение риска кровотечений, в том числе опасных для жизни. Кровотечения у больных с ОКС представляют опасность не только с точки зрения негативных последствий потери крови, у этих больных в несколько раз чаще развиваются ишемические осложнения. При изучении новых антитромботических препаратов особое внимание обращают на безопасность и, прежде всего, на риск кровотечений.

В исследовании PLATO частота всех массивных кровотечений между группами тикагрелора и клопидогрела не различалась: 11,6% и 11,2% соответственно ( $p = 0,43$ ). Сходной была также частота больших геморрагий по классификации TIMI (7,9% против 7,7%;  $p = 0,57$ ) и смертельных или угрожающих жизни кровотечений (по 5,8% в обеих группах;  $p = 0,70$ ). Тем не менее, частота массивных кровотечений, не связанных с операцией КШ, на фоне терапии тикагрелором оказалась выше: по критериям исследования PLATO — 4,5% и 3,8% соответственно (ОР 1,19;  $p = 0,03$ ), по критериям TIMI — 2,8% и 2,2% соответственно ( $p = 0,03$ ). В группе тикагрелора отмечено больше внутричерепных кровотечений (26 и 14 случаев, или 0,3% и 0,2% соответственно;  $p = 0,06$ ), включая смертельные кровоизлияния (11 и 1 случай, или 0,1% и 0,01% соответственно;  $p = 0,02$ ). Однако смертельных кровотечений других типов в группе тикагрелора оказалось меньше (9 и 21 случай, или 0,1% и 0,3% соответственно;  $p = 0,03$ ). На фоне терапии тикагрелором было достоверно меньше кровотечений со смертельным исходом при проведении КШ, что дает основание многим экспертам считать тикагрелор препаратом выбора, если планируется КШ [30]. Согласно недавно опубликованным результатам Европейского регистра, у больных с ОКС, которым проводилось КШ на фоне приема аспирина и тикагрелор не был отменен за 2 сут до операции, риск кровотечений был выше. Если тикагрелор отменяли хотя бы за 2 сут до КШ, риск серьезных кровотечений не увеличивался [31].

Терапия тикагрелором чаще сопровождалась одышкой (14,5% и 8,7% соответственно;  $p < 0,001$ ). Одышка на фоне приема тикагрелора была в основном слабой или умеренной и не снижала эффективность препарата. Тяжелая одышка наблюдалась редко: 0,4% случаев на фоне терапии тикагрелором и 0,3% на фоне терапии клопидогрелом. Одышка не сопровождалась появлением или ухудшением течения заболеваний сердца или легких. Только у 2,2%

больных исследователи сочли одышку обусловленной приемом тикагрелора [32]. У части участников исследования PLATO посредством пульсоксиметрии и спирометрии оценивали легочную функцию. Разницы по этим параметрам между больными, принимающими тикагрелор и клопидогрел, не было [33]. Тем не менее, в инструкции по применению препарата рекомендовано соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе бронхиальной астмы и ХОБЛ. На терапии тикагрелором чаще, по сравнению с клопидогрелом, отмечались паузы продолжительностью  $\geq 3$  с при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру в течение первой недели (5,8% и 3,6% соответственно;  $p = 0,01$ ). Через 1 мес отличия были незначительными — 2,1% и 1,7% больных соответственно. Различий по неблагоприятным клиническим последствиям брадикардии (установка кардиостимуляторов, синкопальные эпизоды, блокады сердца) не наблюдалось [34]. В случае повышенного риска брадикардии при назначении тикагрелора больным следует соблюдать определенную осторожность. Механизмы развития одышки и брадикардии точно не установлены, но лидирует точка зрения, связывающая эти побочные явления с повышением концентрации аденозина. Сейчас проходит исследование TROCADERO, в котором изучают возможность купировать одышку, связанную с тикагрелором, с помощью кофеина (антагониста аденозина), назначенного перорально в дозе 400 мг/сут [35]. При терапии тикагрелором отмечено повышение уровня мочевой кислоты и креатинина в крови по сравнению с терапией клопидогрелом. Особые опасения высказывались относительно безопасности тикагрелора у пожилых больных (старше 75 лет). Оказалось, что риск кровотечений и других побочных явлений не зависит от возраста [36].

Таким образом, у больных с ОКС терапия тикагрелором сопровождается статистически значимым снижением ишемических осложнений и общей смертности по сравнению с клопидогрелом. Лечение тикагрелором приводит к увеличению частоты массивных геморрагий, не связанных с операцией КШ. Тикагрелор не следует применять у лиц с геморагическим инсультом в анамнезе или с высоким риском кровотечений. Требуется осторожность при назначении тикагрелора больным с бронхиальной обструкцией, гиперурикемией, почечной недостаточностью, брадиаритмиями или синкопе в анамнезе. Кроме того, тикагрелор не назначают в составе длительной тройной антитромботической терапии (когда больной одновременно принимает ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, аспирин и один из пероральных антикоагулянтов). В этом случае можно ожидать неприемлемо высокой частоты тяжелых кровотечений.

На основании результатов исследования PLATO тикагрелор одобрен в 100 странах и включен во все основные международные и российские рекомен-

дации по лечению ОКС [37, 38, 39]. Тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и поддерживающей дозе 90 мг 2 раза в сутки рекомендован как препарат выбора, превосходящий клопидогрел, у больных с ОКСпST, которым проводится первичное ЧКВ, и больным с ОКСбпST, независимо от варианта лечения. Тикагрелор включен в Российские стандарты специализированной медицинской помощи больным с острым ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, а также с нестабильной стенокардией, острым и вторичным инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (2015 г.).

Актуальный и до настоящего времени открытый вопрос: на каком этапе оказания медицинской помощи больным с ОКС следует назначать дезагреганты. Если принять в расчет патогенез заболевания, планируемое ЧКВ, то можно предположить, что оптимально назначать антитромботические препараты до госпитализации. При кажущейся очевидности польза догоспитального назначения дезагрегантов не доказана. Более того, согласно результатам исследования ACCOAST, догоспитальное назначение другого нового дезагреганта, прасугрела, больным с ОКСбпST по сравнению с назначением в стационаре не сопровождалось снижением риска ишемических осложнений и повышало частоту серьезных кровотечений [40].

В 2014 г. обнародованы результаты исследования IV фазы ATLANTIC, в котором изучалось оптимальное время назначения тикагрелора больным с ОКСпST, которым проводилось первичное ЧКВ [41]. Сравнивали догоспитальное назначение препарата и назначение в стационаре. В исследование было включено 1862 больных. Первичные конечные точки отражали наступление коронарной реперфузии — снижение подъема сегмента ST  $\geq 70\%$  до проведения ЧКВ и отсутствие достижения третьей степени кровотока в пораженной артерии согласно критериям TIMI по данным первичной ангиографии. Между группами больных, получавших препарат на догоспитальном или госпитальном этапах, не наблюдалось статистически значимых различий в отношении первичных конечных точек. Исследование ATLANTIC не было специально направлено на анализ клинических исходов, тем не менее, не наблюдались различий между группами в отношении частоты смерти, инфаркта миокарда, инсульта, экстренной реваскуляризации. В то же время в первые 24 ч отличия по клиническим конечным точкам были достоверны в пользу раннего назначения препарата [42]. Назначение препарата на догоспитальном этапе сопровождалось значительным снижением риска тромбоза стента в течение 24 ч после ЧКВ (0% и 0,8% соответственно;  $p = 0,0078$ ) и в течение 30 сут (0,2% и 1,2% соответственно;  $p = 0,023$ ). При этом отсутствовали различия в частоте геморрагических осложнений между группами пациентов, получавших антиагрегант на догоспитальном или госпитальном

этапах. При интерпретации результатов исследования ATLANTIC важно заметить, что средняя разница по времени при назначении тикагрелора между двумя стратегиями лечения составила всего 31 мин. Это дает почву для предположения, что в случае большего промежутка времени между началом терапии догоспитально и в стационаре (что соответствует реальной клинической практике), результат мог быть другим и скорее в пользу раннего назначения препарата. Так или иначе, не удалось доказать преимущество догоспитального назначения тикагрелора. С другой стороны, нет оснований считать догоспитальное назначение более рискованным, поэтому терапию тикагрелором можно проводить на любом этапе лечения.

Важно подчеркнуть, что догоспитальное назначение тикагрелора (как и клопидогрела) представляется оправданным у больных с ОКСпST, когда есть уверенность в диагнозе, существует согласованность и преемственность на всех этапах оказания медицинской помощи и имеется значительная вероятность экстренного вмешательства. Принимая во внимание отсутствие доказательной базы, гетерогенность больных, относительно невысокую частоту экстренных вмешательств, догоспитальное назначение блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> больным с ОКСбпST до получения дополнительной информации представляется нецелесообразным.

Другая крайне важная проблема — продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которая включает блокатор рецепторов P2Y<sub>12</sub> и аспирин. Считается общепризнанной позиция, что при отсутствии высокого риска кровотечений ДАТ после ОКС должна проводиться не менее года. Известно, что риск тромботических осложнений высок и в более поздние сроки после перенесенного ОКС. По данным регистра OACIS (7870 больных), частота ИМ в первый год после ОКС соответствует количеству ИМ в последующие 4 года [43]. В 2015 г. опубликованы данные крупного шведского регистра (97 254 больных), согласно которым в первый год после ИМ 20,5% больных переносят ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, из них 8% умирают от кардиальных причин [44]. Согласно другому европейскому регистру, пятилетняя смертность после ОКС составила около 20% [45]. С другой стороны, длительная ДАТ сопряжена с высоким риском кровотечений.

В марте 2015 г. были опубликованы результаты исследования PEGASUS-TIMI 54, в котором оценивались эффективность и безопасность тикагрелора в дозах 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки в сочетании с низкими дозами аспирина, по сравнению с плацебо в сочетании с низкими дозами аспирина, для длительной профилактики атеротромботических осложнений у больных, которые перенесли ИМ в период времени от одного до трех лет до включения в исследование. В этом крупнейшем исследо-

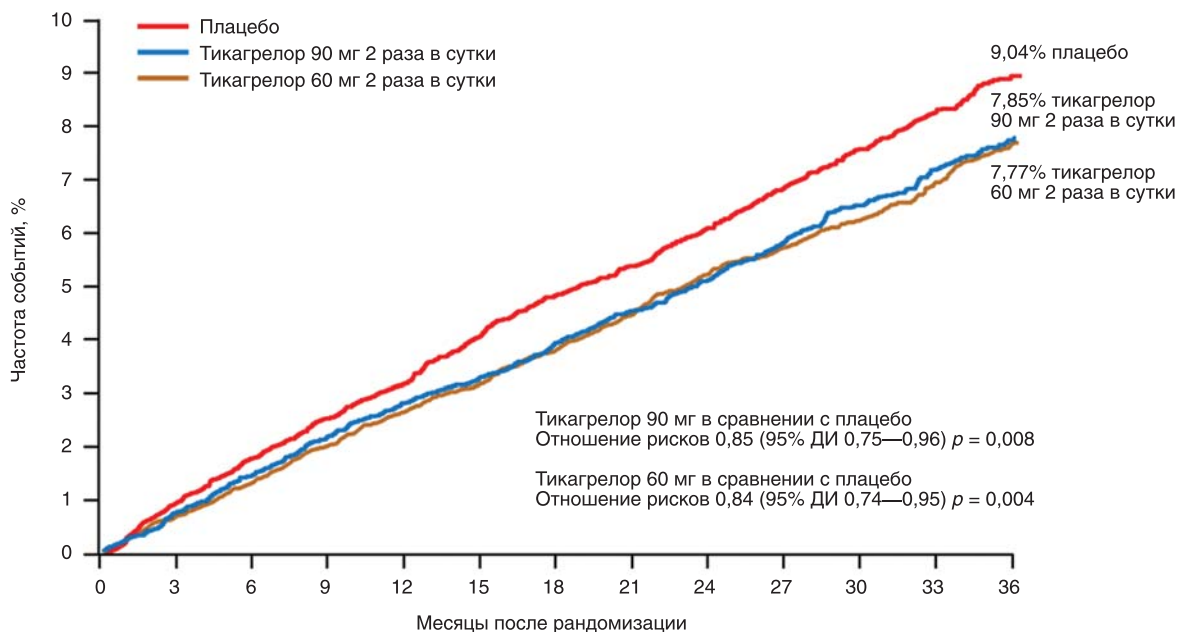
вании участвовала 21 000 больных из 1100 городов 31 страны.

Использование обеих дозировок тикагрелора в течение трех лет привело к значимому снижению на 15—16% частоты событий по комбинированной первичной конечной точке эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, по сравнению с плацебо: 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо (ОР для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо — 0,85,  $p = 0,0080$ ; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо — 0,84,  $p = 0,0043$ , рис. 2).

В отличие от результатов исследования PLATO, не было отмечено снижения частоты сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин. Отмечалось значимое снижение смертности от ИБС, ИМ или инсульта (ОР для тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 0,82,  $p = 0,003$ ; ОР для тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо — 0,83,  $p = 0,003$ ), смертности от ИБС или ИМ (ОР для тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 0,81,  $p = 0,004$ ; ОР для тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо — 0,84,  $p = 0,001$ ), частоты инфаркта миокарда (ОР для тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 0,81,

$p = 0,01$ ; ОР для тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо — 0,84,  $p = 0,03$ ). За период наблюдения около 1,5% больных перенесли инсульт, из них 85% — ишемический. Терапия тикагрелором приводила к значимому снижению риска ишемического инсульта (ОР 0,75;  $p = 0,034$ ) без повышения риска геморрагического инсульта [46]. Указанные результаты прослеживались при разделении больных по возрасту, полу, типу ИМ, времени постановки диагноза ИМ, дозам аспирина, наличию ангиопластики в анамнезе и географическому региону. У больных со сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) применение тикагрелора приводило к большему снижению частоты ишемических осложнений в абсолютном выражении по сравнению с больными, у которых была сохранная функция почек (2,7% и 0,63% соответственно) [47]. У больных с СД тикагрелор был так же эффективен, как у больных без СД [48].

Важная информация получена в результате анализа эффективности тикагрелора в зависимости от времени, прошедшего с момента прекращения предшествующей антиагрегантной терапии ингибитором P2Y12. У больных, включенных в группу плацебо исследования PEGASUS-TIMI 54, которые недавно прекратили предшествующую антиагрегант-



Количество пациентов, подвергающихся риску

Плацебо	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
90 мг	7050	6973	6899	6827	6769	6719	6550	6272	5921	5243	4401	3368	2038
60 мг	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055

**Рисунок 2.** Исследование PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка эффективности (комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта).

ную терапию ингибитором P2Y<sub>12</sub> (в течение 30 сут), был выше риск развития дальнейших ишемических осложнений по сравнению с теми, кто прекратил терапию более 30 сут назад, независимо от времени, прошедшего с момента индексного ИМ. У больных, которым отменили антиагрегантную терапию в последние 30 сут, назначение тикагрелора приводило к максимальному снижению риска развития ишемических осложнений — на 27%. Если перерыв в терапии был более года, польза от применения тикагрелора не прослеживалась ( $\leq 30$  сут — ОР 0,73, от 30 до 360 сут — ОР 0,86,  $> 360$  сут — ОР 1,01) [49], т. е. преимущество продолжения приема тикагрелора показано после 12 мес непрерывной терапии по сравнению с возобновлением такой терапии у больных, чье состояние оставалось стабильным более 2 лет после перенесенного ИМ и более 1 года после отмены ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Эти результаты свидетельствуют о важности длительной непрерывной терапии антиагрегантами после ИМ.

Частота больших кровотечений по критериям TIMI была выше на фоне тикагрелора в обеих дозировках по сравнению с плацебо и составила в течение 3 лет 2,6% в группе тикагрелора 90 мг, 2,3% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо (ОР для тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 2,69,  $p < 0,001$ ; ОР для тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо — 2,32,  $p < 0,001$ ). Частота внутричерепных кровотечений и кровотечений со смертельным исходом была низкой и сопоставимой в исследуемых группах и в группе плацебо. Кровотечения со смертельным исходом: 0,11% в группе тикагрелора 90 мг, 0,25% в группе тикагрелора 60 мг и 0,26% в группе плацебо (ОР в группе тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 0,58,  $p = 0,27$ ; ОР в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо — 1,00,  $p = 1,00$ ). Внутричерепные кровотечения: 0,56% в группе тикагрелора 90 мг, 0,61% в группе тикагрелора 60 мг и 0,47% в группе плацебо (ОР для тикагрелора 90 мг по сравнению с плацебо — 1,44,  $p = 0,19$ ; ОР для тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо 1,33,  $p = 0,31$ ).

Частота случаев отмены терапии в связи с нежелательными явлениями была довольно высокой и составила 8,9% в группе плацебо, а в группах, получавших 90 мг и 60 мг тикагрелора, — 19% и 16,4% соответственно, при этом наиболее частыми причинами отмены были кровотечения и одышка. Частота отмены из-за кровотечения составляла 7,8%, 6,2% и 1,5% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо, частота отмены из-за одышки — 6,5%, 4,6%, и 0,8% соответственно. Частота нежелательных явлений, по поводу которых препарат отменялся, была максимальной в течение первого года терапии; эти показатели составили 16% в группе тикагрелора 90 мг, 13% в группе тикагрелора 60 мг и 6% в группе плацебо. У больных, продолжавших терапию, частота случаев отмены за последующие 2 года составила

6,5% в группе тикагрелора 90 мг, 6,0% в группе тикагрелора 60 мг, 4,6% в группе плацебо. У больных, продолжавших терапию, отмечено достоверное снижение частоты первичной конечной точки (ОР 0,79), что соответствовало общим результатам исследования [50].

При примерно одинаковой эффективности использование дозировки тикагрелора 60 мг реже приводило к развитию кровотечений и других побочных явлений, и, соответственно, реже возникала необходимость в отмене препарата. Именно эта дозировка тикагрелора в итоге была рекомендована для длительной вторичной профилактики у больных, перенесших ИМ 1—3 года назад. Предполагается переход на прием препарата в дозе 60 мг сразу после первоначального приема в дозе 90 мг 2 раза в сутки в течение 1 года либо любого другого режима антитромбоцитарной терапии. В 2015 г. тикагрелор 60 мг был утвержден Американским и Европейским агентствами по лекарственным препаратам. В августе 2016 г. тикагрелор 60 мг был разрешен к применению в РФ. В обозримом будущем можно ожидать появление препарата в аптечной сети. Возможность длительной (более года) терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов указана в официальных международных и российских рекомендациях по лечению ОКС. Уровень таких рекомендаций пока невысокий — 2Б. Вопрос о том, каким больным следует проводить длительную терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов, остается открытым. В первую очередь, польза от применения как тикагрелора, так и других дезагрегантов в поздние сроки после ОКС не так высока по сравнению с первым годом после ОКС. Во-вторых, такая терапия сопряжена с риском кровотечений. Очевидно, что кандидатами на проведение подобной терапии являются больные с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений. Для расчета этих рисков можно пользоваться стандартными шкалами (TIMI, GRACE, CRUSADE). Более конкретные рекомендации по использованию тикагрелора появились в 2016 г. в Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence). Согласно этим рекомендациям, тикагрелор после ОКС следует принимать в течение 3 лет: первый год по 90 мг 2 раза в сутки, следующие 2 года — по 60 мг 2 раза в сутки [51]. По результатам исследования DAPT сформирована шкала (табл. 1), позволяющая определить, насколько эффективной будет пролонгированная терапия ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов [52]. Вместе с тем неясно, насколько справедливо использовать шкалу DAPT, когда речь идет о тикагрелоре, потому что она основана на данных по другим дезагрегантам.

С 2009 г. после начала широкого применения тикагрелора во всем мире накоплен большой клинический опыт. Результаты лечения тикагрелором в реальной клинической практике проанализированы

**Таблица 1.** Факторы, используемые для расчета по шкале DAPT [52]

Факторы	Баллы
Возраст $\geq$ 75 лет	-2
Возраст от 65 до 75 лет	-1
Возраст < 65 лет	0
Курильщик	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
ЧКВ или инфаркт миокарда в прошлом	1
Диаметр стента < 3 мм	1
Стенты, покрытые паклитакселом	1
ХСН или ФВ < 30%	2
ЧКВ венозного шунта	2

$\geq$  2 баллов – пролонгированная ДАТ.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ФВ – фракция выброса.

в шведском регистре SWEDEHEART [53]. В анализ включены 45 073 больных с ОКС, госпитализированные в период с января 2010 г. до декабря 2013 г. Тикагрелор принимали 11 954 больных, клопидогрел — 33 119 больных. Комбинированный риск смерти от всех причин, ИМ, инсульта в течение двух лет на фоне терапии тикагрелором составил 11,7%, на фоне терапии клопидогрелом — 22,3%; риск смерти — 5,8% и 12,9% соответственно; риск ИМ — 6,1% и 10,8% соответственно. Результаты не зависели от варианта ОКС (ОКСпST или ОКСбпST). Наибольшим преимуществом тикагрелора было в группе больных, которым проводили ЧКВ. Повторная госпитализация в связи с кровотечением в группах тикагрелора и клопидогрела происходила с равной частотой: 5,5% и 5,2%. Госпитальные кровотечения при терапии тикагрелором несколько чаще наблюдались у больных, которым проводили ЧКВ: 3,7% и 2,7% соответственно. Таким образом, в регистре SWEDEHEART результаты соответствуют результатам исследования PLATO и говорят о явном преимуществе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом.

В настоящее время продолжают исследования по изучению различных аспектов эффективности и безопасности тикагрелора как у больных с ОКС, так и при других сосудистых патологиях (программа PARTHENON) [54]. В исследовании GLOBAL-LEADERS изучают длительную монотерапию тикагрелором после ОКС [55]. Назначение тикагрелора больным с ОКСпST, которым проводится тромболитическая терапия, изучается в исследовании SETFAST и TREAT [56, 57]. Рассматривается возможность назначения тикагрелора в более низких дозах, что актуально для стран Юго-Восточной Азии, жители

которых более чувствительны к препарату [58]. С другой стороны, в исследовании APELOT изучают назначение тикагрелора в виде двойного болюса 360 мг для ускорения начала действия [59]. В исследовании GEMINI-ACS-1 изучается комбинация нового перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 2,5 мг с тикагрелором и клопидогрелом у больных с ОКС [60]. Проводятся доклинические испытания антидота тикагрелора, MEDI2452, который является нейтрализующим антителом, взаимодействующим как с тикагрелором, так и с его активным метаболитом AR-C124910XX [61]. Если эти исследования будут успешными, то появится реальная возможность оказывать помощь при развитии серьезных кровотечений и в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства.

В заключение важно подчеркнуть, что антитромботическая терапия, назначенная с учетом баланса между риском ишемических осложнений, с одной стороны, и риском кровотечений — с другой, в значительной степени определяет прогноз больного после ОКС. Тикагрелор — новый антитромбоцитарный препарат, который показал себя как эффективное средство вторичной профилактики после ОКС, обладая оптимальным соотношением польза—риск.

## Сведения об авторе

**Шахнович Роман Михайлович**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии РКНПК МЗ РФ shakhnovich@mail.ru 8495-414-6801

## Литература

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008; 451:914–918.
2. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:487–496.
3. Storey RF, Husted S, Harrington RA et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1852–1856.
4. Teng R, Carlson G, Hsia J. An open-label, randomized bioavailability study with alternative methods of administration of crushed ticagrelor tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53:182–189.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120:2577–2585.

6. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(5):487–496.
7. Parodi G, Valenti R, Bellandi B et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(15):1601–1606.
8. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(18):1456–1462.
9. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology* 2007; 114–120.
10. De Miguel A, Ibanez B, Badimón JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100:196–203.
11. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:193–199.
12. Zhang Y, Zhao Y, Pang M et al. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial. *Acta Cardiologica* 2016; 3:309–316.
13. Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP et al. Platelet Inhibition With Ticagrelor 60 mg Versus 90 mg Twice Daily in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(10):1145–1154.
14. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis G. *J Throm Haemost* 2015; 13:931–942.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045–1057.
16. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31(24):3006–3016.
17. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122(11):1056–1067.
18. Cornel JH, Becker RC, Goodman SG et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes—insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2014; 164(3):334–342.
19. Husted S, James SK, Bach RG et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2014; 35(23):1541–1550.
20. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711):283–293.
21. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013; 128(10):1055–1065.
22. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122(21):2131–2141.
23. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2083–2093.
24. Held C, Asenblad N, Bassand J et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6):672–684.
25. Briklakis ES, Held C, Meier B et al. Effect of ticagrelor on the outcomes of patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2013; 166(3):474–480.
26. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342:d3527. doi: 10.1136/bmj.d3527.
27. Storey RF, James SK, Siegbahn A et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets* 2014; 25(7):517–525.
28. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376(9749):1320–1328.
29. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and

- Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124(5):544–554.
30. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32(23):2933–2944.
31. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M et al. Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiology* 2016 Sep 21; doi: 10.1001/jamacardio.2016.3028.
32. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32(23):2945–2953.
33. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108(11):1542–1546.
34. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19):1908–1916.
35. Lindholm D, Storey RF, Christersson C et al. Design and rationale of TROCADERO: A TRial Of Caffeine to Alleviate Dyspnea Related to ticagrelor. *Am Heart J* 2015; 170(3):465–470.
36. Husted S, James S, Becker RC et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5):680–688.
37. 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* 2014; 35(37):2541–2619.
38. 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(3):267–315.
39. <http://acute cardio.ru/article/25/diagnostika-i-lechenie-bolnyih-c-ostryim-koronarny>
40. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369:999–1010.
41. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371(11):1016–1027.
42. Montalescot G, van 't Hof AW, Bolognese L et al. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H24 Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(7):646–656.
43. Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D et al. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. *Cardiology* 2013; 62:257–262.
44. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M et al. 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.
45. Fox K, Carruthers K, Dunbar D et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31(22):2755–2764.
46. Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL et al. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation* 2016; 134(12):861–871.
47. Magnani G, Storey RF, Steg G et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016; 37(4):400–408.
48. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(23):2732–2740.
49. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37(14):1133–1142.
50. Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T et al. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1(4):425–432.
51. Wise J. NICE recommends ticagrelor with aspirin for three years post-MI. *BMJ* 2016; 354:i4438.
52. Bittl JA, Baber U, Bradley SM et al. Duration of Dual Antiplatelet

Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10):1116–1139.

53. Sahle A, Varenhorst C, Lagerqvist B et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2016; Jul 19 pii: ehw284.

54. Held P, Himmelmann A, Ditmarsch M et al. Ticagrelor for the treatment of atherosclerotic disease: insights from the PARTHENON clinical development program. *Future Cardiol* 2016; 12(4):405–518.

55. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2015; 11(7). pii: 20150318-06. doi: 10.4244/EIJY15M11\_07.

56. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01930591>

57. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298088?term=SETFAST&rank=2>

58. Li P, Gu Y, Yang Y et al. Low-dose ticagrelor yields an antiplatelet efficacy similar to that of standard-dose ticagrelor in healthy subjects: an open-label randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2016; 6:31838. doi: 10.1038/srep31838.

59. Liu HL, Wei YJ, Jin ZG et al. Design and Rationale of the APELOT Trial: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase IV Study to Evaluate the Antiplatelet Effect of Different Loading Dose of Ticagrelor in Patients With Non-ST Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(22):e3756.

60. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J* 2016; 174:120–128.

61. Almquist J, Penney M, Pehrsson S et al. Unraveling the pharmacokinetic interaction of ticagrelor and MEDI2452 (Ticagrelor antidote) by mathematical modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016; 5(6):313–323.

# Аутоиммунное воспаление как вероятный фактор развития нарушений ритма и проводимости сердца

Н. А. Миронова, М. М. Беляева, М. В. Костюкевич, С. П. Голицын

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Нарушения ритма и проводимости сердца являются одной из важных причин потери трудоспособности и смертности населения. Среди различных факторов возникновения аритмий повышенный интерес представляет неадекватная активация иммунной системы. Большое количество исследований свидетельствует о том, что органоспецифические аутоантитела могут быть вовлечены в патогенез нарушений ритма и проводимости сердца не только при системных аутоиммунных заболеваниях, но и при структурных заболева-

ях сердца, а также при аритмиях, в настоящее время классифицируемых как «идиопатические». В современных исследованиях продемонстрировано, что кардиоспецифические аутоантитела непосредственно воздействуют на ткани сердца, нарушая его биоэлектрическую активность, что приводит к развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих.

**Ключевые слова:** нарушения ритма и проводимости сердца; аутоантитела; фибрилляция предсердий; полная АВ-блокада; желудочковые нарушения ритма

## Autoimmune-mediated inflammation as likely factor of pathogenesis of cardiac arrhythmias and conduction disturbances

N. A. Mironova, M. M. Belyaeva, M. V. Kostyukevich, S. p. Golytsin

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Cardiac arrhythmias and conduction disturbances represent an important source of morbidity and mortality in many countries all over the world. An inappropriate activation of the immune system has a significant interest among the different factors of the arrhythmogenesis. In fact, a large number of studies suggests that autoantibody may be involved in the pathogenesis of cardiac arrhythmias not only in the course of systemic autoimmune disease, but also

in structural heart disease and a number of rhythm disorders currently classified as “idiopathic”. In the recent studies, cardiac autoantibodies have demonstrated the aptitude to affect directly the myocardial tissue, thus producing changes in its bioelectric activity thereby leading to rhythm disorders, including life-threatening.

**Keywords:** cardiac arrhythmias and conduction disturbances; Autoantibodies; atrial fibrillation; complete heart block; ventricular arrhythmias

Диагностика и лечение сердечных аритмий являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Нарушения ритма и проводимости сердца (НРС) нередко осложняют течение различных заболеваний сердца, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), миокардит, гипертоническая болезнь (ГБ). Электрокардиографические и электрофизиологические исследования (экспериментальные и клинические) являются ключевыми инструментами изучения патогенеза и непосредственных механизмов развития аритмий и блокад сердца. В последние годы рядом исследователей предпринимаются попытки использовать специальные методы, направленные на выявление воспалительного поражения сердца инфекционного, аллергического или аутоиммунного генеза как возможного фактора развития НРС.

Аутоиммунные реакции лежат в основе широкого спектра как системных, так и органоспецифических заболеваний. Разнообразие механизмов формирования аутоиммунного ответа в настоящее время не позволяет в полной мере проследить все этапы иммунопатологического процесса. Однако его неизменной составляющей остается наличие органоспецифических аутоантител. Современные исследования продемонстрировали способность ряда специфических аутоантител непосредственно воздействовать на ткани сердца, приводя к дисфункции миокарда, нарушениям биоэлектрической активности сердца и, как следствие, к развитию аритмий [1—5]. Установлены и доказаны связи между наличием циркулирующих кардиоспецифических аутоантител и возникновением таких нарушений ритма и проводимости сердца, как мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, блокады проведения импульса различной локализации, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии, желудочковая тахикардия. Накопленные данные свидетельствуют о вовлечении ряда специфических аутоантител в патогенез развития нарушений ритма и проводимости сердца не только на фоне системных аутоиммунных заболеваний, но и тех аритмий, которые условно квалифицируются сегодня как «идиопатические» [6].

Существует несколько гипотез, объясняющих происхождение аутоантител в условиях той или иной патологии. Первая основана на антигенной мимикрии между собственными антигенами миокарда и антигенами инфекционных агентов [7]. Другая гипотеза предполагает, что провоцирующим фактором образования эндогенных аутоантител является открытие доступа иммунной системе к антигенам, в норме скрытым физиологическими барьерами, что происходит при массивном некротическом повреждении миокарда любой этиологии.

На сегодняшний день выделен целый ряд аутоантител к различным структурам миокарда (анти-Ro/

SSA аутоантитела, антитела к  $M_2$ -холинорецептору и  $\beta_1$ -адренорецептору, антитела к  $Na^+, K^+$ -АТФазе и др.). Однако доказательная база, свидетельствующая о патогенетическом вкладе аутоантител в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, довольно противоречива и требует своего пополнения. В то же время ее пополнение и расширение на основе изучения иммунологических механизмов, лежащих в основе нарушений ритма и проводимости сердца, способно открыть новые перспективы в лечении и профилактике аритмий.

## Брадиаритмии и нарушения проводимости сердца

Наиболее очевидная связь с аутоиммунными реакциями продемонстрирована для синдрома слабости синусового узла (СССУ) и полной поперечной блокады.

Еще во второй половине 1980-х гг. Maisch et al одними из первых проанализировали частоту выявления аутоантител к синоатриальному (СА) и атриовентрикулярному (АВ) узлам у 45 больных с СССУ и 17 больных с брадиаритмиями, которым были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) [8, 9]. Для анализа антител авторы использовали метод непрямой иммунофлюоресценции. При этом образцы человеческой либо гетерологической сердечной ткани обрабатывали исследуемыми сыворотками, а затем выявляли связавшиеся антитела с помощью FITC-меченых моноклональных мышинных антител к человеческой ткани. Результаты исследования продемонстрировали наличие антител к клеткам синусового узла у 29% больных с СССУ и у 24% больных с брадиаритмиями, а также антител к клеткам АВ-узла у 18% и 29% больных соответственно. Относительно частая встречаемость циркулирующих антител к АВ-узлу у больных с патологией синусового узла, возможно, связана с поражением обоих узлов. Кроме того, авторы отметили трехкратное повышение уровней антител к клеткам синусового узла среди больных с СССУ на фоне перенесенного миокардита и двукратное повышение — на фоне ревматической атаки. При этом частота выявления антител к синусовому узлу не увеличивалась ни по мере прогрессирования сердечной недостаточности, ни с течением времени после имплантации ЭКС. В тех же группах больных была исследована динамика выявления антител к АВ-узлу. На основании полученных данных было высказано предположение об аутоиммуно-опосредованной природе повреждения проводящей системы сердца.

Врожденная полная поперечная блокада — классический пример аутоиммунного повреждения проводящей системы сердца. Подавляющее большинство случаев полной блокады сердца диагностируется внутриутробно или в неонатальном периоде и связано с наличием у матери анти-Ro/SSA и анти-La/

SSB антител против компонентов ядра (Ro) и цитоплазмы (La) клетки, которые указывают на наличие заболеваний соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) [10] и синдром Шегрена [11]. Появление в крови этих антител связано с нарушением процесса распознавания иммунной системой своих и чужих клеток. Проникая через плаценту, эти антитела связываются с антигенами клеток АВ-узла плода, нарушают функционирование их ионных каналов, активируют апоптоз и стимулируют развитие воспалительного процесса с последующим замещением погибших клеток соединительной тканью, прерывающей предсердно-желудочковое проведение [12], что сопряжено с высокой частотой случаев смерти плода в утробе матери (до 30%) или новорожденного в первые 3 мес жизни [13]. Если у матери выявляются анти-Ro/SSA антитела, то при первой беременности риск рождения ребенка с АВ-блокадой составляет от 1% до 3%, а при последующих беременностях возрастает до 10—20% [14].

Развитие полной АВ-блокады является наиболее тяжелым, но не единственным клиническим проявлением воздействия анти-Ro/SSA антител на проводящую систему сердца. Анализ повторных электрокардиограмм (ЭКГ) новорожденных и данных кардиотокографий плодов от серопозитивных матерей выявил значительное число случаев развития АВ-блокады I и II степеней [15, 16, 17]. При этом у части детей может наблюдаться восстановление АВ-проведения — как спонтанное, так и на фоне ранней внутриутробной терапии стероидными препаратами [18, 19]. С другой стороны, Sonesson et al. впервые описали противоположный ход развития событий с быстрым прогрессирующим у плода АВ-блокады от I до III степени с формированием полной АВ-блокады при рождении [18]. Таким образом, сформировалось представление о том, что развитие врожденной АВ-блокады может быть обусловлено воздействием анти-Ro/SSA антител, которые инициируют прогрессирующее необратимое повреждение клеток АВ-узла на финальной стадии заболевания.

При наличии достаточного количества убедительных данных по внутриутробному влиянию анти-Ro/SSA антител на проводящую систему сердца обнаруживаются лишь немногочисленные публикации, посвященные их роли в развитии нарушений проводимости сердца у взрослых больных, причем данные этих публикаций весьма неоднозначны. Согласно Logar et al., у больных СКВ анти-Ro/SSA антитела выявляются более чем в половине случаев (36 из 67 наблюдений), и среди этих больных нарушения проводимости различной локализации обнаруживаются во много раз чаще, чем среди серонегативных больных с СКВ и среди здоровых добровольцев (22% случаев против 3% и 2% соответственно) [20]. Напротив, работы O'Neill et al. (33 больных СКВ) [21] и Gordon et al. (111 больных СКВ) [22] не выявили какой-либо связи между наличием нарушений про-

водимости сердца и наличием анти-Ro/SSA антител. Кроме того, специально проведенные исследования по оценке длительности интервала PR на ЭКГ среди больных с аутоиммунным системным поражением соединительной ткани при синдроме Шегрена и СКВ также не выявили значимых отличий между лицами с циркулирующими анти-Ro/SSA антителами и без них [23, 24]. При всей противоречивости доступных данных метаанализ результатов 21 исследования показал, что у большинства больных с заболеваниями соединительной ткани обнаруживаются циркулирующие анти-Ro/SSA антитела, а их наличие в ряде случаев сопровождается развитием нарушений сердечной проводимости, вплоть до АВ-блокады III степени [25].

При заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играют аутоиммунные процессы (идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, болезнь Чагаса), помимо анти-Ro/SSA антител могут быть обнаружены антитела к  $M_2$ -холинорецептору, оказывающие активное влияние на формирование условий и механизмов развития брадиаритмий [26].

Опубликованные данные свидетельствуют, что антитела к  $M_2$ -холинорецептору, полученные из сыворотки пациентов с болезнью Чагаса, приводят к развитию АВ-блокады и синусовой брадикардии на изолированном сердце кролика. Кроме того, добавление к  $M_2$ -холинорецептору антител, полученных от пациентов с болезнью Чагаса и брадикардией, к спонтанно сокращающимся изолированным предсердиям крыс вызывает снижение частоты сердечных сокращений на фоне угнетения образования цАМФ [27]. Непосредственное воздействие антител на  $M_2$ -холинорецептор в обоих исследованиях было подтверждено добавлением атропина к экспериментальным моделям, что полностью нивелировало описанные отрицательные хронотропные эффекты сыворотки, содержащей антитела к мускариновому рецептору.

Активация  $M_2$ -холинорецептора под действием связывающихся с ним антител приводит к изменению работы ряда ионных каналов, что и лежит в основе прямых электрофизиологических эффектов антител к  $M_2$ -холинорецептору. На кардиомиоцитах морских свинок показано угнетение входящего кальциевого тока под воздействием антител к  $M_2$ -холинорецептору, что нивелируется введением атропина. Поскольку деполяризацию клеток синусового и атриовентрикулярного узлов обеспечивает в основном входящий ток кальция, вышеуказанные данные могут объяснять развитие брадиаритмий [28]. Влияние антител к  $M_2$ -холинорецептору на кальциевый ток клеток рабочего миокарда желудочков было продемонстрировано в 2004 г. Del Corso et al. Добавление сыворотки крови больных ДКМП, содержащей антитела к  $M_2$ -холинорецептору, к изолированным миоцитам желудочков кроликов в 43% случаев приводило к снижению изопретеренол-стимулирован-

ного кальциевого тока на 26% и сопровождалось уменьшением продолжительности потенциала действия на 10,5% [29].

### Наджелудочковые аритмии

Согласно современным представлениям, кардиоспецифические аутоантитела могут быть вовлечены в патогенез различных нарушений ритма сердца. Возможная роль аутоантител определяется прежде всего доступностью и функциональной важностью антигена, вот почему идеальными мишенями для иммунной системы являются расположенные на клеточных мембранах ионные каналы и насосы, рецепторы и адгезивные комплексы. Последнее время особый интерес вызывают антитела к  $\beta_1$ -адренорецептору ( $\beta_1$ -АР). Активация  $\beta_1$ -АР физиологическими лигандами (адреналин, норадреналин) запускает сигнальный каскад, приводящий к последовательной активации Gs-белка, аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая фосфорилирует молекулы, участвующие в высвобождении  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикула, что обеспечивает положительные инотропный и хронотропный эффекты [30]. Патологическое действие антител к  $\beta_1$ -АР может быть реализовано как за счет непосредственной активации рецептора, так и вследствие изменения его сродства к физиологическим лигандам. В настоящее время активно исследуются электрофизиологические механизмы этих взаимодействий. В экспериментальных исследованиях показано, что антитела активируют ионные токи кальциевых каналов L-типа и подавляют калиевые токи вследствие уменьшения плотности распределения калиевых каналов, увеличивая таким образом длительность трансмембранного потенциала действия и стимулируя возникновение ранних постдеполяризаций [31]. Последующее прогрессивное накопление внутриклеточного кальция приводит к гибели миоцита, формированию фиброза и, как следствие, очага электрической нестабильности сердца [32, 33].

Катехоламинподобное действие антител к  $\beta_1$ -АР может играть определенную роль в возникновении неадекватной синусовой тахикардии. Неадекватная синусовая тахикардия, довольно редкая форма аритмии, характеризуется стойким симптоматичным увеличением частоты синусового ритма до более чем  $100 \text{ мин}^{-1}$  в покое или при минимальной физической нагрузке. Механизм развития неадекватной синусовой тахикардии до конца не ясен, однако несомненно, что в ее основе лежит повышенный нормальный автоматизм клеток синусового узла. Дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний на сердце является активатором автоматизма синусового узла [34]. Наряду с этим недавние клинические исследования свидетельствуют о возможном участии аутоантител в развитии дан-

ного типа аритмии. Chiale et al. при обследовании 21 больного с неадекватной синусовой тахикардией более чем в половине случаев (52%) выявили наличие аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору, что позволяет предположить аутоиммунное происхождение этого состояния [35]. Важно то, что данное нарушение ритма намного чаще выявляется у женщин, которые более мужчин предрасположены к аутоиммунным заболеваниям.

И если неадекватная синусовая тахикардия встречается достаточно редко, то фибрилляция предсердий (ФП) — самая частая форма нарушения ритма сердца (1—2% в общей популяции). Известно, что электрофизиологической основой возникновения и устойчивого течения ФП является феномен, получивший название «электрического ремоделирования» предсердий. Это явление характеризуется укорочением (преимущественно неравномерным) рефрактерных периодов предсердного миокарда при отсутствии изменений или снижении скорости проведения возбуждения по предсердиям. Такие изменения электрофизиологических параметров предсердного миокарда создают условия для возникновения и устойчивого сохранения ФП [36].

В поисках патофизиологических механизмов развития ФП все больше появляется данных, свидетельствующих об участии аутоиммунных нарушений в патогенезе данного типа аритмии. Одними из первых антител, выявленных у лиц с «идиопатической» ФП, были антитела к тяжелой цепи миозина [37], которые ранее были обнаружены у больных миокардитом и ДКМП. Основываясь на экспериментальных данных о развитии миокардита у мышей, иммунизированных против тяжелых цепей миозина [38], а также на результатах эндомикардиальной биопсии у больных с идиопатической мерцательной аритмией, при которой в 1/3 случаев выявляют признаки миокардита, авторы исследования предположили [39], что антитела к тяжелым цепям миозина вызывают аутоиммунно-опосредованное воспаление миокарда.

На протяжении длительного времени не снижается интерес к роли вегетативной нервной системы в развитии фибрилляции предсердий. Известно, что одним из механизмов индукции пароксизмов ФП может являться повышение тонуса блуждающего нерва [40]. В свою очередь аутоантитела к  $M_2$ -холинорецептору, взаимодействуя подобно ацетилхолину с  $M_2$ -холинорецептором, приводят к ингибированию медленного входящего кальциевого тока и активации выходящего ацетилхолин-чувствительного калиевого тока. Следствием этого становятся снижение частоты деполяризации в клетках синусового узла и укорочение эффективного рефрактерного периода предсердного миокарда, что является ключевыми элементами электрического ремоделирования предсердий как основы возникновения ФП [41].

При сопоставлении уровней аутоантител к  $M_2$ -холинорецептору среди здоровых добровольцев и двух групп больных с ФП, в первой из которых появление аритмии было обусловлено наличием ДКМП, а во второй ФП расценивалась как «идиопатическая», Vaba et al. неожиданно обнаружили, что максимальные уровни антител к  $M_2$ -холинорецептору были выявлены не у больных ДКМП, а у лиц без признаков органической патологии сердца, т. е. у тех, кто страдал «идиопатической» ФП. Уровни этих антител у больных ДКМП хотя и были ниже, чем у больных с «идиопатической» аритмией, однако достоверно превышали показатели, полученные в группе здоровых лиц [42]. Схожие результаты получили Yalcin et al. при обследовании пациентов с «идиопатической» ФП, у которых уровни антител к  $M_2$ -холинорецептору значимо превышали значения, зарегистрированные в контрольной группе здоровых лиц [43].

Кроме того, наличие антител к  $M_2$ -холинорецептору как прогностический фактор рецидивов ФП было подтверждено в ряде исследований с участием больных, которым проводилась радиочастотная катетерная абляция или баллонная криоабляция устьев легочных вен по поводу ФП. В частности, Zou et al. продемонстрировали, что у больных ФП с сохранной функцией левого желудочка по данным ЭхоКГ исходно был достоверно более высокий уровень антител к  $M_2$ -холинорецептору, чем у лиц из группы контроля без нарушений ритма сердца. Дальнейшее наблюдение за больными в течение 12 мес после проведения катетерной абляции показало, что исходно высокий уровень антител к  $M_2$ -холинорецептору был независимым прогностическим фактором рецидивов ФП [44].

Не только аутоантитела к  $M_2$ -холинорецептору, но и антитела к  $\beta_1$ -адренорецептору проявляют себя как независимые маркеры повышенного риска развития поздних рецидивов ФП после перенесенной баллонной криоабляции устьев легочных вен [45]. Прогностическая ценность наличия антител к  $\beta_1$ -адренорецептору до вмешательства в прогнозе развития поздних рецидивов ФП характеризуется чувствительностью 70,59% и специфичностью 90,48%. Для антител к  $M_2$ -холинорецептору эти показатели составляют 70,59% и 95,24% соответственно. Столь яркие результаты делают весьма обоснованным включение такого показателя, как наличие или отсутствие этих кардиоспецифических аутоантител, в алгоритмы отбора больных для проведения катетерных абляций по поводу ФП.

### **Желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть**

Желудочковые аритмии у больных с тяжелой органической патологией сердца являются независимым фактором неблагоприятного прогноза жизни [46], а устойчивые желудочковые тахикардии —

мономорфная или полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ), трепетание или фибрилляция желудочков — в абсолютном большинстве случаев представляют собой универсальный механизм внезапной сердечной смерти (ВСС) [47].

Желудочковые аритмии чаще возникают у больных со структурными заболеваниями сердца, такими как ишемическая болезнь сердца, ДКМП, миокардиты и др. Однако развитие желудочковых аритмий, как и наджелудочковых, может наблюдаться и у людей без признаков органической патологии сердца («идиопатические» желудочковые аритмии). Основными механизмами возникновения желудочковых аритмий служат триггерная активность, механизм «повторного» входа волны возбуждения и аномальный автоматизм. Одним из пусковых факторов развития желудочковых аритмий является активация симпатической нервной системы под воздействием нейромедиаторов на  $\beta_1$ -адренорецептор миокарда. Было показано, что антитела к  $\beta_1$ -адренорецептору способны потенцировать базальную и агонист-индуцированную активность аденилатциклазы и вызывать положительный хроно- и инотропный эффекты на изолированных кардиомиоцитах, оказывая кардиостимулирующее действие и увеличивая чувствительность к эндогенным катехоламинам. Они могут способствовать разобщению рецепторов *in vitro* и *in vivo*, увеличению входящего кальциевого тока, электрической нестабильности миокарда, индуцировать апоптоз кардиомиоцитов и тем самым приводить к повреждению миокарда [48, 49]. При сравнении с физиологическими агонистами аутоантитела к  $\beta_1$ -адренорецептору в значительно большей степени могут активировать альтернативные пути передачи сигнала внутрь клетки (внеклеточные сигнал-регулируемые киназы [ERK], протеинкиназа A и Src-подобные тирозиновые киназы) [50] и процессы апоптоза [51]. Активация ERK каскада может способствовать развитию гипертрофии миокарда и снижению его сократительной функции [52], что в свою очередь увеличивает риск развития злокачественных желудочковых аритмий и ВСС.

По данным экспериментальных исследований, у крыс при иммунизации очищенными антителами к  $\beta_1$ -адренорецептору в 67% случаев наблюдалось развитие аритмий, преимущественно желудочковой природы, что инициировалось увеличением продолжительности потенциала действия и появлением триггерной активности в папиллярных мышцах сердца. Под действием антител к  $\beta_1$ -адренорецептору в миоцитах желудочков крыс наблюдалось удлинение трансмембранного потенциала действия за счет усиления кальциевого тока через каналы L-типа и подавления калиевых токов внутреннего выпрямления, транзиторных выходящих токов калия и  $Na^+/Ca^{2+}$  обмена. При этом все описанные эффекты успешно блокировались введением метопролола [53].

На процессы реполяризации и продолжительности интервала QT могут оказывать влияние и антитела к  $M_2$ -холинорецептору, при наличии которых у пациентов с болезнью Чагаса отмечается более выраженная дисперсия интервала QT по сравнению с теми, у которых этих антител нет [54]. При добавлении сыворотки крови пациентов с болезнью Чагаса, содержащей антитела к  $M_2$ -холинорецептору, к изолированным сердцам кроликов наблюдалось выраженное, но обратимое увеличение продолжительности интервала QT, полностью купирующееся добавлением атропина [54]. Таким образом, замедление реполяризации миокарда желудочков, удлинение интервала QT и дисперсия величин продолжительности этого показателя могут рассматриваться в качестве одного из звеньев механизма развития желудочковых аритмий под действием антител к  $M_2$ -холинорецептору.

Имеются данные, указывающие на наличие сильной связи между присутствием в плазме крови аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору и к  $M_2$ -холинорецептору и развитием желудочковых аритмий у пациентов с ДКМП [55] и болезнью Чагаса [56]. При обследовании больных ДКМП и желудочковыми нарушениями ритма сердца различных градаций в сыворотке 68,6% из них были обнаружены аутоантитела класса IgG к  $\beta_1$ -адренорецептору и в 31,4% случаев — антитела к  $M_2$ -холинорецептору. Наличие крупноочагового фиброза миокарда как исхода воспаления по данным МРТ сердца с контрастированием наряду с выявлением аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору тесно ассоциировано с желудочковыми аритмиями, что позволяет рассматривать данные МРТ, а также уровень антител к  $\beta_1$ -адренорецептору в качестве дополнительных маркеров риска желудочковых нарушений ритма сердца при ДКМП [57]. Следует отметить, что при «идиопатической» желудочковой аритмии (т. е. без признаков органической патологии сердца) уровни аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору сопоставимы и могут даже несколько превышать значения, полученные у больных с кардиомиопатиями, а также вирусными гепатитами, сопровождающимися развитием желудочковых аритмий [53].

Помимо антител к  $\beta_1$ -адренорецептору и  $M_2$ -холинорецептору, в патогенезе развития желудочковых аритмий могут принимать участие анти-Ro/SSA антитела и антитела к  $Na^+/K^+$ -АТФазе.

В поисках возможной роли анти-Ro/SSA антител в возникновении желудочковых аритмий Lazzarini et al. обследовали 46 больных с различными системными заболеваниями соединительной ткани (СКВ, дерматомиозит, синдром Шегрена и др.), у 26 из которых было подтверждено наличие анти-Ro/SSA антител. Дальнейший анализ суточных записей мониторинга ЭКГ продемонстрировал достоверно более высокие проявления желудочковой эктопической активности у серопозитивных больных

по сравнению с остальными. Кроме того, у половины больных с наличием анти-Ro/SSA антител отмечалось удлинение интервала QT более 440 мс, в то время как среди серонегативных больных — только в 5% случаев [58]. В рамках другого исследования эта же группа авторов обследовала 25 больных с документированными эпизодами полиморфной ЖТ типа Torsades de Pointes и в 62% случаев выявила наличие анти-Ro/SSA антител. На экспериментальных моделях было показано, что очищенные анти-Ro/SSA антитела способны ингибировать экспрессию hERG (ген, кодирующий функцию калиевых каналов сердца) и, таким образом, блокировать быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{kr}$ ), замедляя реполяризацию миокарда ЛЖ и удлиняя интервал QT. Эти данные дают основание полагать, что взаимодействие анти-Ro/SSA с hERG, изменяющее работу калиевых каналов и приводящее к удлинению интервала QT, может быть важной патогенетической основой развития желудочковых аритмий у больных, являющихся носителями этих антител [59].

Антитела к  $Na^+/K^+$ -АТФазе непосредственно подавляют активность этого фермента, играющего одну из ключевых ролей в формировании потенциала действия кардиомиоцитов. Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, возникающая при дисфункции  $Na^+/K^+$ -АТФазы за счет активации  $Na^+/Ca^{2+}$ -обмена, может вызывать появление поздних постдеполяризаций, являющихся триггером желудочковых аритмий [60].

Известно, что антитела к  $Na^+/K^+$ -АТФазе могут быть обнаружены у 26% больных ДКМП, в то время как частота их выявления среди здоровых добровольцев составляет около 2% [61]. Наиболее важно то, что различные проявления желудочковой эктопической активности, включая «пробежки» ЖТ, существенно чаще регистрируются среди больных ДКМП с наличием антител к  $Na^+/K^+$ -АТФазе, чем без них (81% против 32% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ). Результаты многофакторного анализа свидетельствуют, что наличие антител к  $Na^+/K^+$ -АТФазе является независимым прогностическим фактором возникновения желудочковой тахикардии и ВСС у данной категории больных [61].

Результаты исследований показывают, что различные виды аутоантител, взаимодействуя с тканями сердца, могут приводить к существенным изменениям электрофизиологических параметров клеток миокарда и проводящей системы сердца, способствуя формированию условий развития нарушений проводимости и ритма сердца, в том числе фатальных желудочковых аритмий.

## Заключение

Исследования последних десятилетий достоверно продемонстрировали участие аутоиммунных реак-

ций в развитии и поддержании устойчивого течения различных форм нарушений ритма и проводимости сердца. Однако разнообразие и сложность патофизиологических механизмов по-прежнему не позволяют в полной мере проследить весь путь от момента формирования предпосылок к возникновению аритмогенного субстрата до необратимого повреждения тканей сердца с развитием устойчивых, в том числе жизнеугрожающих, аритмий. Идентификация иммунологических процессов, нарушающих нормальную электрическую активность сердца, может создать предпосылки к развитию новых направлений в лечении и профилактике аритмий.

## Сведения об авторах

**Миронова Наталья Александровна** — к. м. н., ст. н. с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
e-mail: mirona01@mail.ru  
Тел.: +7-903-125-75-50

**Беляева Мария Михайловна** — к. м. н., м. н. с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Костюкевич Марина Валентиновна** — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

**Голицын Сергей Павлович** — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

## Литература

1. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57:95–104.
2. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Anti-troponin autoantibodies and the cardiovascular system. *Heart* 2010; 96:1518–1524.
3. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8:281–286.
4. Lazzarini PE, Capecchi PL, Guideri F et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. *Autoimmun Rev* 2006; 5:306–313.

5. Lazzarini PE, Capecchi PL, Guideri F et al. Autoantibody-mediated cardiac arrhythmias: mechanisms and clinical implications. *Basic Res Cardiol* 2008; 103:1–11.
6. Chiale PA, Rosenbaum MB, Elizari MV et al. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:864–869.
7. Elies R, Ferrari I, Wallukat G et al. Structural and functional analysis of the b cell epitopes recognized by anti-receptor autoantibodies in patients with chagas' disease. *J Immunol* 1996; 157:4203–4211.
8. Maisch B, Lotze U, Schneider J et al. Antibodies to human sinus node in sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9:1101–1109.
9. Lotze U, Maisch B. Humoral immune response to cardiac conducting tissue. *Springer Semin Immunopathol* 1989; 11:409–422.
10. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigenreactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; 102:117–122.
11. Alsbaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975; 55:1067–1073.
12. Brucato A, Frassi M, Franceschini F et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-ro/ssa antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1832–1835.
13. Lim LT, Joshua F. Resolution of complete heart block after prednisolone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:561–563.
14. Brucato A, Cimaz R, Caporali R et al. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and Anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 40:27–41.
15. Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M et al. Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases—a multicentre prospective study. *Rheumatology* 2007; 46:1285–1289.
16. Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A et al. Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J Perinatol* 2007; 27:278–283.
17. Askanase AD, Friedman DM, Copel J et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11:145–151.
18. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant

- women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1253–1261.
19. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009; 119:1867–1872.
20. Logar D, Kveder T, Rozman B et al. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:627–629.
21. O'Neill TW, Mahmoud A, Tooke A et al. Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11:409–412.
22. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA et al. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol* 2001; 28:366–369.
23. Lodde BM, Sankar V, Kok MR et al. Adult heart block is associated with disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:383–386.
24. Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA et al. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and electrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008; 33:173–176.
25. Lazzerini PE, Capocchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand J Immunol* 2010; 72:213–222.
26. Hernandez CC, Nascimento JH, Chaves EA et al. Autoantibodies enhance agonist action and binding to cardiac muscarinic receptors in chronic Chagas' disease. *J Recept Signal Transduct Res* 2008; 28:375–401.
27. Goin JC, Borda ES, Auger S, et al. Cardiac M<sub>2</sub> muscarinic cholinergic receptor activation by human chagasic autoantibodies: Association with bradycardia. *Heart* 1999; 82:273–278.
28. Zaho R, Wang W, Wu B et al. Effects of anti-peptide antibodies against the second extracellular loop of human M<sub>2</sub> muscarinic acetylcholine receptors on transmembrane potentials and currents in guinea pig ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1996; 163–164:185–193.
29. Del Corso C, de Carvalho AC, Martino HF et al. Sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy decrease ICa in cardiomyocytes isolated from rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:1928–1936.
30. Deubner N, Berliner D on behalf of the ETICS-Study Group. Cardiac β<sub>1</sub>-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:753–762.
31. Christ T, Wettwer E, Dobrev D et al. Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:1515–1525.
32. Chiale PA, Ferrari I, Mahler E et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1765–1771.
33. Brisinda D, Sorbo AR, Venuti A et al. Anti-beta adrenoceptors autoimmunity causing 'idiopathic' arrhythmia and cardiomyopathy. *Circ J* 2012; 76:1345–1353.
34. Cossu SF, Steinberg JS. Supraventricular tachyarrhythmias involving the sinus node: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:51–63.
35. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006; 3:182–186.
36. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954–1968.
37. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J et al. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:612–617.
38. Neumann DA, Rose NR, Ansari AA et al. Induction of multiple heart autoantibodies in mice with coxsackie virus B3- and cardiac myosin-induced autoimmune myocarditis. *J Immunol* 1994; 152:343–350.
39. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180–1187.
40. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:999–1007.
41. Nattel S. Atrial electrophysiology and mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8:S5–S11.
42. Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y et al. Autoantibodies against M<sub>2</sub>-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004; 25:1108–1115.
43. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D et al. Elevated M<sub>2</sub>-muscarinic and β<sub>1</sub>-adrenergic receptor autoantibody levels are associated with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015; 104:226–233.

44. Zou C, Zhang Z, Zhao W et al. Predictive value of preprocedural autoantibodies against M<sub>2</sub>-muscarinic acetylcholine receptor for recurrence of atrial fibrillation one year after radiofrequency catheter ablation. *J Transl Med* 2013; 11:7.
45. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D et al. Cardiac Autoantibody Levels Predict Recurrence Following Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation in Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26:615–621.
46. Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984; 54:3D–8D.
47. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J* 2015; 36:2793–2867.
48. Mobini R, Staudt A, Felix SB et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003; 20:345–350.
49. Jane-wit D, Altuntas CZ, Johnson JM et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 2007; 116:399–410.
50. Zaugg M, Xu W, Lucchinetti E et al. -adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Circulation* 2000; 102:344–350.
51. Tutor AS, Penela P, Mayor F Jr. Anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies are potent stimulators of the ERK1/2 pathway in cardiac cells. *Cardiovasc Res* 2007; 76:51–60.
52. Hebert TE. Anti-beta1AR antibodies in dilated cardiomyopathy: are these a new class of receptor agonists? *Cardiovasc Res* 2007; 76:5–7.
53. Zuo L, Du Y, Ma J et al. Pro-arrhythmic action of autoantibodies against the second extracellular loop of  $\beta_1$ -adrenoceptor and its underlying molecular mechanisms. *Int J Cardiol* 2015; 1:251–258.
54. Medei E, Pedrosa RC, Benchimol Barbosa PR et al. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol* 2007; 115:373–380.
55. Jahns R, Boivin V, Lohse MJ.  $\beta_1$ -Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc. Med* 2006; 16:20–24.
56. Labovsky V, Smulski CR, Gomez K et al. Anti- $\beta_1$ -adrenergic receptor autoantibodies in patients with chronic Chagas heart disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148:440–449.
57. Гупало Е. М., Стукалова О. В., Рогова М. М. и др. Взаимосвязь очагового фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии, аутоантител к рецепторам кардиомиоцитов и желудочковых нарушений ритма у больных дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология* 2014; 12:29–36.
58. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol* 2007; 100:1029–1034.
59. Lazzerini PE, Yue Y, Srivastava U et al. Arrhythmogenicity of Anti-Ro/SSA Antibodies in Patients With Torsades de Pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9:e003419.
60. Hariman RJ, Zeiler RH, Gough WB et al. Enhancement of triggered activity in ischemic Purkinje fibers by ouabain: a mechanism of increased susceptibility to digitalis toxicity in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:672–679.
61. Baba A, Yoshikawa T, Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1153–1159.

# Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы

## (часть 2)

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

### Список сокращений

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

МНО — международное нормализованное отношение  
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография  
 неQ-ИМ — инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ  
 НМГ — низкомолекулярный гепарин  
 НПАКГ — новые пероральные антикоагулянты  
 НФГ — нефракционированный гепарин  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ  
 ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ЭКГ  
 ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов  
 СВЛ — стент, выделяющий лекарство  
 СД — сахарный диабет  
 Синдром WPW — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта  
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
 СН — сердечная недостаточность  
 ФВ — фракция выброса  
 ФК — функциональный класс  
 ФР — фактор риска  
 ХБП — хроническая болезнь почек  
 ХС — холестерин  
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
 ЦОГ — циклооксигеназа  
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
 ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)  
 ЭКС — электрокардиостимулятор  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкала риска ишемического инсульта  
 HAS-BLED — шкала риска кровотечений

### Приложение 11. Классификация тяжести кровотечений по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium)

Тип кровотечения	Признаки
Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5
Тип 3 (большие)	
Тип 3а	Внутричерепные кровоизлияния (не включают микрокровоизлияния, включают спинальные кровоизлияния) Подтипы: подтверждено на аутопсии, путем инструментальных обследований или по данным люмбальной пункции Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушениям зрения (даже временным) Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии, что снижение уровня гемоглобина является следствием кровотечения) Гемоперикард с тампонадой сердца Кровотечение, потребовавшее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) либо инотропной поддержки
Тип 3б	Любые трансфузии, выполненные по поводу очевидного кровотечения. Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина на 3–5 г/дл
Тип 4 (ассоциированные с КШ)	Кровотечения, связанные с КШ, отвечающие тем же основным критериям, что и все остальные кровотечения
Тип 5 (фатальные)	Кровотечения, приведшие к смерти пациента (при отсутствии других возможных причин); подразделяются на подтвержденные и вероятные

### Приложение 12. Лечение больных с ОКСбпST и сопутствующим сахарным диабетом

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Определение уровня глюкозы в крови (или HbA <sub>1c</sub> ) должно быть проведено немедленно при поступлении в стационар больного с ОКСбпST (или обоснованном подозрении на него)	I	C
Снижение уровня глюкозы следует проводить при выраженной гипергликемии (> 10 ммоль/л), тщательно контролируя результаты лечения, чтобы не допустить состояния гипогликемии	I	C
Необходимо тщательно мониторировать состояние функции почек, стараясь свести к минимуму количество контраста, используемого при КАГ или ЧКВ, особенно у больных с исходно нарушенной функцией почек или получающих лечение метформин	I	C
У этой группы больных ранняя инвазивная тактика предпочтительнее консервативного лечения	I	A
Оптимальные результаты достигаются при использовании современных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием	I	A
Медикаментозная терапия (в том числе антитромботическая) при условии тщательного контроля и учета состояния функции почек такая же, как у больных без диабета	I	C

### Приложение 13. Оценка функции почек

#### Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft—Gault

Для мужчин:  $(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]})$ .

Для женщин:  $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \times 0,85$ .

#### Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD<sup>1</sup>

Для мужчин:  $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203)$ .

Для женщин:  $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 0,742$ .

Для чернокожих:  $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 1,21$ .

#### Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл

Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л) / 88.

#### Оценка функции почек по величине скорости клубочковой фильтрации

Категория	Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Оценка
C1	> 90	Высокая или оптимальная
C2	60–89	Незначительно снижена
C3a	45–59	Умеренно снижена
C3b	30–44	Существенно снижена
C4	15–29	Резко снижена
C5	< 15	Терминальная почечная недостаточность

### Приложение 14. Хроническая болезнь почек и дозировки антитромботических препаратов

Препарат	3-я стадия ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	4-я стадия ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	5-я стадия ХБП (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
НФГ	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Эноксапарин	Обычная доза	Интервал между введением препаратов увеличивается с 12 до 24 ч	Не следует использовать
Фондапаринукс	Обычная доза	Не следует применять при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
Бивалирудин	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 1 мг/кг/ч	На диализе; обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,25 мг/кг/ч
Клопидогрел	Обычная доза	Обычная доза	Использовать только в отдельных случаях (например, профилактика тромбоза стента)
Тикагрелор	Обычная доза	Обычная доза	Не следует использовать
Абциксимаб	Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Эптифибатид	Обычный болюс, при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/ч	Не следует использовать	Не следует использовать
Руциромаб (монафрам)	Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Тирофибан	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин	Не следует использовать

<sup>1</sup> Существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

**Приложение 15. Рекомендации для больных с ОКСбпST и хронической болезнью почек**

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У всех больных следует определить уровень функции почек	I	C
С учетом почечной функции следует подбирать дозу препаратов, в том числе антитромботических	I	B
При соответствующем (разном для разных антикоагулянтов) уровне почечной функции следует переходить к инфузии НФГ	I	C
У больных с ОКСбпST и ХБП при использовании инвазивной тактики лечения следует ограничить дозу рентгеноконтрастного вещества (< 4 мл/кг) и провести гидратацию организма, которую следует начать за 12 ч до начала процедуры и продолжать в течение 24 ч после ее окончания	I	C
У этой группы больных предпочтение отдается современным стентам с антипролиферативным покрытием перед непокрытыми металлическими стентами	I	B

**Приложение 16. Рекомендации по вторичной профилактике после ОКСбпST**

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Как можно раньше начать терапию статинами и продолжать ее неопределенно долго	I	A
Если не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП ( $\leq 70$ мг/дл = 1,8 ммоль/л) – присоединение эзетимиба	Ila	A
Ингибиторы АПФ при дисфункции ЛЖ (ФВ < 40%), или клинических признаках сердечной недостаточности, и/или сопутствующей артериальной гипертензии (целевой уровень АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., при сопутствующем сахарном диабете 130/85 мм рт. ст.), или сахарном диабете. Возможна альтернатива – блокаторы рецепторов ангиотензина (в частности, при плохой переносимости иАПФ)	I	A
Бета-адреноблокаторы при сниженной функции ЛЖ (ФВ < 40%) или клинических признаках сердечной недостаточности	I	A
Антагонисты альдостерона (эплеренон) при сниженной функции ЛЖ (ФВ < 40%), или клинических признаках сердечной недостаточности, и/или при сопутствующем сахарном диабете	I	B
Изменение стиля жизни, включая отказ от курения, соблюдение рекомендованной диеты и режима физической активности как продолжение адекватной программы физической и психологической реабилитации	I	B

**Литература**

1. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32:2999—3054.
2. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии по кардиологии. — М.: МЗ РФ, 2014.
3. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. — М.: МЗ РФ, 2007.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. — М.: МЗ РФ, 2014.
5. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. — М.: МЗ РФ, 2013.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 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.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:2551—2567.
8. Steg PG, James SK, Atar D et al. 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.
9. Amsterdam EA, Wenger N, Brindis RG et al. 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.
10. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013; 61:485—510.
11. Jneid H, Anderson JL, Wright RS et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of

the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *JACC* 2012; 60:645—681.

**Список членов комитета экспертов:**

д. м. н. Аверков О. В. (Москва); академик РАН, проф. Аلكян Б. Г. (Москва); проф. Аронов Д. М. (Москва); проф. Архипов М. В. (Екатеринбург); проф. Барбараш О. Л. (Кемерово); проф. Белялов Ф. И. (Иркутск); проф. Болдуева С. А. (Санкт-Петербург); проф. Бойцов С. А. (Москва); проф. Васильева Е. Ю. (Москва); проф. Габинский Я. Л. (Екатеринбург); проф. Галявич А. С. (Казань); проф. Говорин А. В. (Чита); проф. Голицын С. П. (Москва); проф. Гринштейн Ю. И. (Красноярск); проф. Довгалевский П. Я. (Саратов); к. м. н. Ерегин С. Я. (Ярославль); проф. Затейщиков Д. А. (Москва); академик РАН, проф. Карпов Р. С. (Томск); проф. Карпов Ю. А. (Москва); д. м. н. Комаров А. Л. (Москва); проф. Космачева Е. Д. (Краснодар); проф. Куимов А. Д. (Новосибирск); проф. Лопатин Ю. М. (Волгоград); проф. Марков В. А. (Томск); академик РАН, проф. Моисеев В. С. (Москва); проф. Панченко Е. П. (Москва); к. м. н. Певзнер Д. В. (Москва); проф. Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург); проф. Репин А. Н. (Томск); проф. Руда М. Я. (Москва); проф. Самко А. Н. (Москва); проф. Сеницын В. Е. (Москва); д. м. н. Староверов И. И. (Москва); проф. Сулимов В. А. (Москва); проф. Сыркин А. Л. (Москва); проф. Терещенко С. Н. (Москва); проф. Туев А. В. (Пермь); проф. Хрипун А. В. (Ростовна-Дону); проф. Хрусталева О. А. (Ярославль); академик РАН, проф. Чазов Е. И. (Москва); чл.-корр. РАН, проф. Чазова И. Е. (Москва); проф. Шалаев С. В. (Тюмень); проф. Шальнова С. А. (Москва); проф. Шпектор А. В. (Москва); д. м. н. Явелов И. С. (Москва); к. м. н. Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург); проф. Якушин С. С. (Рязань).

**Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:**

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

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

; повышенная чувствительность к активному веществу (теноктеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев. Беременность и лактация. Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует. Нет данных о введении тенектеплазы с грудным молоком. Способ применения и дозы. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Препарат МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы. Побочные эффекты. Наружное кровотечение (как правило, из мест пункций кровеносных сосудов); внутренние кровотечения: в любой части или полости тела; анафилактические реакции, реперфузионные аритмии, снижение артериального давления, повышение температуры тела, жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов, необходимость в переливании крови. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействия с другими препаратами. Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.