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

№ 3/2017

Неотложная кардиология

Emergency cardiology

Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии
http://www.acutecardioj.ru/

Неотложная кардиология

Emergency cardiology

№ 3/2017

Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии

ИЗДАТЕЛЬСТВО ГРАНАТ

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

Генеральный директор
Ананич С. В.

Научный редактор
Лякишев А. А.

Литературный редактор
Первухова Н. В.

Дизайн, верстка
Косовская Ю. Г.

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

Тираж 3000 экз.

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

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
Алекян Б. Г. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)
Архипов М. В. (Екатеринбург)
Багненко С. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Белялов Ф. И. (Иркутск)
Галявич А. С. (Казань)
Говорин А. В. (Чита)
Грацианский Н. А. (Москва)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Довгалевский 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

Острое почечное повреждение у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы
Е. М. Межонов, К. А. Вакульчик, Ю. А. Вялкина, С. В. Шалаев

Acute renal injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram
E. M. Mezhonov, K. A. Vakulchik, Ju. A. Vyalkina, S. V. Shalaev

5

Средний объем тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. О чем может рассказать этот показатель
А. В. Мазуров

Mean platelet volume in patients with cardiovascular diseases. What can this index tell about
A. V. Mazurov

13

О возможности уменьшения интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии в первый год после острого коронарного синдрома: что говорят результаты недавних клинических исследований
И.С. Явелов

De-escalation of dual antiplatelet therapy during the first year after acute coronary syndrome: what recent clinical studies suggest
I. S. Yavelov

22

Антитромботическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий
М. Ю. Гиляров, Е. В. Константинова

Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation
M. Yu. Gilyarov, E. V. Konstantinova

28

Рестенозы после стентирования коронарных артерий: факторы риска возникновения, потенциальные возможности профилактики, способы устранения
Д. В. Шамес, А. С. Галявич, З. М. Галеева, Л. В. Балеева

Coronary in-stent restenosis: risk factors, prevention, and treatment
D. V. Shames, A. S. Galyavich, Z. M. Galeeva, L. V. Baleeva

38

Научно-практическая конференция Приволжского федерального округа «Неотложная кардиология»

47

Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи (часть 1)

National clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, their prevention and first aid (part 1)

52

Острое почечное повреждение у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы

Е. М. Межонов[1], К. А. Вакульчик[2], Ю. А. Вялкина[2], С. В. Шалаев[1, 2]

[1] ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Министерства здравоохранения России, Тюмень, Россия

[2] ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», Тюмень, Россия

Резюме. *Цель исследования.* Изучить прогностическое значение острого почечного повреждения (ОПП) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). *Материал и методы.* В проспективное наблюдение, продолжавшееся 6 месяцев, был включен 241 пациент с ИМпST. Оценена частота развития ОПП; прослежено влияние ОПП на исходы ИМпST в наблюдаемый период. *Результаты.* У 23,2% пациентов зарегистрировано ОПП, в том числе ОПП 1-й степени — у 19,1%, 2-й степени — у 3,3%, 3-й степени — у 0,8%. Частота развития ОПП различных степеней при СКФ, составляющей 45—59 мл/мин, достигала 34,4%, при СКФ от 30 до 44 мл/мин — 42,9%, при СКФ от 15 до 29 мл/мин — 60,0% (p = 0,003). Больничная смертность при ОПП 1-й степени составила 26,2%, ОПП 2-й степени — 42,9%, ОПП 3-й степени — 100% (p < 0,001). *Заключение.* Поражение почек как органа-мишени часто встречается у пациентов с ИМпST и сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Вероятность отсутствия по тем или иным причинам реперфузионной терапии у пациентов с низкими значениями СКФ высока, что, в свою очередь, может привести к появлению или прогрессированию ОПП как проявления острого кардиоренального синдрома. В случае проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) низкие значения СКФ связаны с повышенным риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, почечная дисфункция, острое почечное повреждение. (Неотложная кардиология 2017; № 3:5—12)

Acute renal injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram

E. M. Mezhonov[1], K. A. Vakulchik[2], Ju. A. Vyalkina[2], S. V. Shalaev[1, 2]

[1] GBUZ TO "Regional Clinical Hospital № 1", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation

Abstract. *Aim.* To estimate the prognostic value of acute kidney injury (AKI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in prospective follow-up study. *Materials and methods.* A prospective follow-up of 6 months included 241 patients with STEMI. The frequency of development of AKI, the effect of AKI on the outcomes of STEMI in the observed period was traced. *Result.* AKI was registered in 23.2% of patients including 19.1% of the AKI grade 1, 3.3% of the grade 2, and 0.8% of the grade 3. The incidence of AKI of different stages in GFR from 45 to 59 ml/min reached 34.4%, with GFR from 30 to 44 ml/min — 42.9%, with GFR from 15 to 29 ml/min — 60.0% ($p = 0.003$). In-hospital mortality in the AKI grade 1 was 26.2%, AKI grade 2 — 42.9%, AKI grade 3 — 100% ($p < 0.001$). *Conclusion.* Kidney damage as a target organ is common in patients with STEMI and is associated with an unfavorable prognosis. The probability of the absence of reperfusion therapy for one reason or another in patients with low GFR is high, which in turn can lead to the appearance or progression of AKI, as a manifestation of acute cardio-renal syndrome. In the case of percutaneous coronary intervention low GFR is associated with an increased risk of developing contrast-induced nephropathy.

Keywords: acute myocardial infarction with ST segment elevation, renal dysfunction, acute kidney injury. (Emergency Cardiology 2017; № 3:5—12)

Введение

Эпидемиологические исследования фиксируют увеличение числа пациентов с коморбидным нарушением функции почек. По данным регистра ACTION, критерии хронической болезни почек (ХБП) выявили у 42,9% пациентов с ИМпST [1]. Несмотря на успехи современных методов реваскуляризации, прогноз у пациентов с ХБП после перенесенного инфаркта миокарда остается неблагоприятным [2]. По данным регистра ACTION, частота развития ОПП у пациентов с ИМпST составила 16,1%, в том числе у 4% — тяжелого ОПП (повышение уровня креатинина до более чем 88,4 мкмоль/л), а больничная смертность среди пациентов с умеренным (уровень креатинина от 44,2 до 88,4 мкмоль/л) и тяжелым ОПП составила 14,2 и 31,8% соответственно, в то время как у пациентов без ОПП — 2% [3]. У пациентов с ИМпST развитие ОПП возможно за счет различных механизмов: снижение фракции выброса, проведение ЧКВ, нефротоксический эффект препаратов. ОПП и КИН связаны с неблагоприятным прогнозом, краткосрочным и долгосрочным, и прямо коррелируют с тяжестью дисфункции почек [4, 5]. Большой проблемой является КИН, которая развивается после ЧКВ в 13—28% случаев [6, 7]. У 16% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после коронарного вмешательства наблюдается прогрессирующее снижение функции почек, определяемое как увеличение уровня креатинина более чем на 25% в течение 6—8 месяцев [8]. Основным фактором риска данного заболевания считается предшествующая ХБП, кроме того, не исключается влияние таких факторов, как сахарный диабет, дегидратация, сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка, возраст старше 80 лет, выраженная артериальная гипотония [9, 10]. Таким образом, развитие ОПП представ-

ляется важным прогностическим фактором смерти и сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС. Целью настоящего исследования стали изучение частоты развития и оценка прогностического значения ОПП как фактора риска сердечно-сосудистой смерти среди больных с ИМпST.

Материал и методы

В проспективное наблюдение, продолжавшееся 6 месяцев, был включен 241 пациент с ИМпST (пациенты, поступившие в стационар в течение года), в возрасте 32—95 лет (средний возраст 62,4 ± 11,13 лет), из них 177 (73,4%) мужчин. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, антропометрическое и физикальное исследование, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС)). Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя клинический анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ, биохимический анализ крови с обязательным определением уровня креатинина при поступлении и в динамике (на 2-й и 7-й дни после поступления, а также при необходимости более часто). Для диагностики инфаркта миокарда использовали критерии российских рекомендаций по диагностике и лечению больных с ИМпST [11]. Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. ХБП диагностировали на основании критериев российских рекомендаций [12, 13]. ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO [14]. ОПП 1-й степени регистрировали при повышении уровня креатинина в 1,5—1,9 раза по сравнению с исходным, произошедшем в течение 7 суток, или при повышении на ≥ 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов; ОПП 2-й степени — при повышении уровня креатинина в 2,0—2,9 раза по сравнению с исходным в течение 7 суток; ОПП 3-й степени — при повышении уровня креатинина в 3 раза по сравнению с исходным в течение 7 суток (достоверно или предположительно), или при повышении до ≥ 353,6 мкмоль/л в течение 48 часов. Критериями исключения были: резкое отклонение мышечной массы пациента от средних величин, выраженные истощение и ожирение (индекс массы тела < 15 и > 40 кг/м^2 соответственно), беременность, заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии), параличи/парезы конечностей, состояние после трансплантации почки, предполагаемые затруднения при последующем наблюдении. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМпST по данным ЭКГ. Через 6 месяцев проводили повторное обследование пациентов, регистрировали развитие сердечно-сосудистых осложнений. Конечной точкой исследования являлась смерть от сердечно-сосудистых причин. Смерть считалась сердечно-сосудистой, если другая причина не была очевидной. Оценку уровня креатинина проводили кинетическим колориметрическим методом на анализаторе Cobas Integra Instrument (Roche Diagnostic, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ «SPSS Statistics 17.0». Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна—Уитни. При сравнении трех и более независимых групп по одному признаку в зависимости от параметров распределения использовались критерий Краскела—Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки динамических изменений внутри групп применяли непараметрический критерий Вилкоксона для парных величин. Для выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов был выбран прямой пошаговый алгоритм бинарной логистической регрессии с оценкой относительного риска и 95%-ного доверительного интервала. Для проведения анализа выживаемости использованы оценки Каплана—Мейера и графики функции выживаемости.

Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты

В зависимости от исходных значений СКФ при поступлении в стационар пациенты были разделены на группы: более 90 мл/мин, 60—89, 45—59, 30—44, 15—29 и менее 15 мл/мин. У 41,1% пациентов отмечалось нарушение функции почек (СКФ < 60 мл/мин). Данные по тяжести нарушения функции почек у пациентов отражены на рис. 1. В 96,7% случаев пациентам проводилось ЧКВ, при этом частота его проведения снижалась со снижением СКФ ($p < 0,001$); в 91,7% случаев проведение ЧКВ завершалось выполнением ангиопластики, в 22,3% случаев зарегистрировано ОПП различной степени, при этом средняя доза рентгенконтрастного вещества составила 148 ± 52,6 мл.

Среди пациентов со СКФ > 60 мл/мин ЧКВ не проводилась в 1,6% случаев, в то время как при СКФ < 60 мл/мин — в 8,9% случаев ($p = 0,013$), а при СКФ < 30 мл/мин ЧКВ не проводилось у 30% больных ($p < 0,001$). Основными причинами невыполнения ЧКВ являлись наличие тяжелого коморбидного заболевания, отказ пациента от выполнения ЧКВ, крайне высокий риск развития геморрагических осложнений. Частота реперфузионной терапии в зависимости от величины СКФ представлена на рис. 2.

ОПП развивалось у 23,2% пациентов с ИМпST, в том числе ОПП 1-й степени — у 19,1%, ОПП 2-й степени — у 3,3%, ОПП 3-й степени — у 0,8%. Наи-

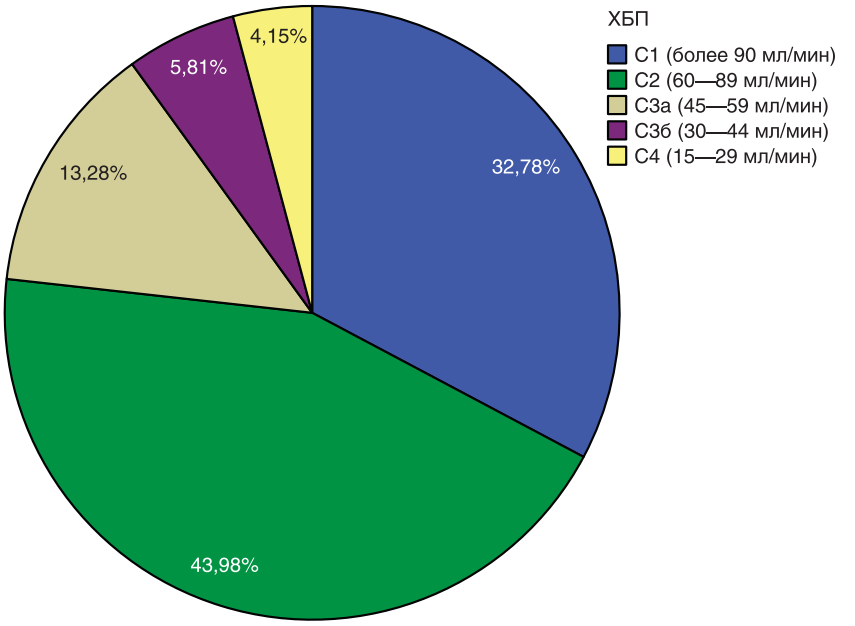

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня СКФ.

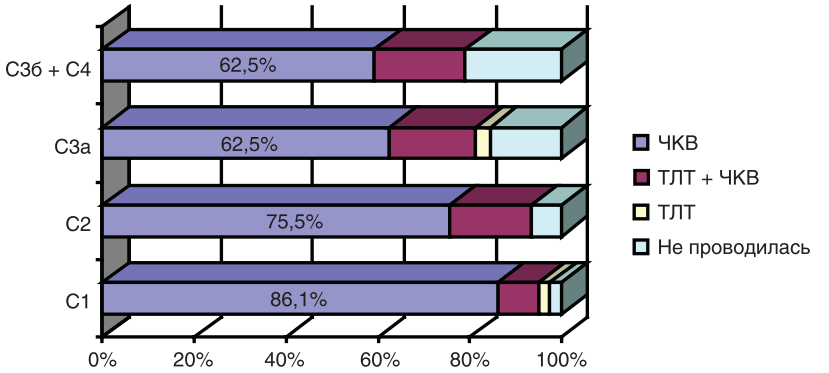

Рисунок 2. Частота проведения реперфузионной терапии в зависимости от величины СКФ. ТЛТ — тромболитическая терапия.

большее количество случаев ОПП зарегистрировано у пациентов с СКФ < 60 мл/мин (51 случай из 56), при отсутствии реперфузионной терапии в этой группе больных частота развития ОПП достигала 50% (p = 0,002). Выполнение ЧКВ у этой категории пациентов также было сопряжено с развитием ОПП, частота которой достигала 41,2% в случае тромболитической терапии и ангиопластики коронарных артерий и 53,6% в случае только ангиопластики коронарных артерий, в то время как у пациентов с СКФ > 60 мл/мин при аналогичных вмешательствах частота развития ОПП составила 5,0% (p = 0,008) и 3,5% (p < 0,001) соответственно. Средняя доза рентгенконтрастного вещества у пациентов с СКФ > 60 мл/мин и СКФ < 60 мл/мин не различалась и составила 145 ± 51,9 мл и 153 ± 53,6 мл (p = 0,217).

Таким образом, пациенты с низкими значениями СКФ чаще оставались без реперфузионной терапии, в случае же проведения ЧКВ низкие значения СКФ были связаны с повышенным риском развития КИН, что в свою очередь приводило к появлению или прогрессированию ОПП как проявления острого кардиоренального синдрома.

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия ОПП представлена в табл. 1. Частота развития ОПП возрастала со снижением уровня СКФ при поступлении в стационар. Так, при уровне СКФ от 45 до 59 мл/мин частота ОПП различной степени достигала 34,4%, при уровне СКФ от 30 до 44 мл/мин — 42,9%, при уровне СКФ от 15 до 29 мл/мин — 60,0% (p = 0,003). Величина СКФ, составляющая от 45 до 59 мл/мин, при поступлении в стационар увеличивает риск развития ОПП в 3 раза (ОР 2,93, 95% ДИ 1,13—7,59, p = 0,027), СКФ, составляющая 30—44 мл/мин, — в 4 раза (ОР 4,19, 95% ДИ 1,23—14,24, p = 0,022), СКФ, составляющая 15—

29 мл/мин, — в 8 раз (ОР 8,38, 95% ДИ 2,05—34,18, p = 0,003). Частота развития ОПП была связана также с тяжестью острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip при поступлении: ОПП более часто встречалось при более высоких степенях ОСН (p < 0,001). При ОСН Killip III риск развития ОПП увеличивается в 3 раза (ОР 3,37, 95% ДИ 1,08—10,54, p = 0,037), а при Killip IV — в 20 раз (ОР 19,65, 95% ДИ 2,25—172,62, p = 0,007).

Среди других традиционных факторов риска ОПП у больных ОКС в нашем исследовании можно также выделить возраст и анемию. Так, пациенты с ОПП были старше и имели более низкий уровень гемоглобина в сравнении с пациентами без ОПП —

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Все пациенты	Без ОПП (n = 185)	С ОПП (n = 56)	*p*
Возраст, годы	62,4 ± 11,13	61,1 ± 10,04	66,9 ± 13,30	0,001
Мужчины, %	73,4	79,5	53,6	< 0,001
Показатель по шкале CRUSADE, баллы	26,5 ± 15,28	25,4 ± 13,84	30,4 ± 18,92	0,031
Сопутствующая патология, %				
ПИКС	28,6	27,6	32,1	0,504
АГ	95,0	94,6	96,4	0,738
Сахарный диабет	15,8	15,1	17,9	0,676
Анемия	16,7	14,1	25,0	0,066
Заболевания почек	4,1	4,3	3,6	0,805
Killip I	88,0	91,4	76,8	0,653
Killip II	4,1	4,3	3,6	0,843
Killip III	5,4	3,8	10,7	0,001
Killip IV	2,5	0,5	8,9	0,001
Лабораторные данные				
ФВ ЛЖ при госпитализации, %	55 ±11,7	55,6 ± 11,24	53,4 ± 13,13	0,231
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 0,63	5,3 ± 0,61	5,4 ± 0,70	0,788
Гемоглобин, г/л	134 ± 18,7	136 ± 18,1	130 ± 20,1	0,047
Креатинин, мкмоль/л	92 ± 36,4	88 ± 27,8	105 ± 54,6	0,003
Тропонин Т при госпитализации, нг/мл	0,95 ± 0,713	0,94 ± 0,712	1,0 ± 0,72	0,517
Терапия, %				
ИАПФ	73,9	77,3	62,5	0,037
БРА	19,2	18,5	21,4	0,698
Бета-адреноблокаторы	91,3	92,4	87,5	0,280
Статины	97,9	98,9	94,6	0,084
Ацетилсалициловая кислота	98,8	98,9	98,2	0,549
Клопидогрел	86,7	87,6	83,9	0,700
Тикагрелор	11,2	10,3	14,3	0,700
Исходы, %				
Смерть в больнице	9,5	4,9	25,0	<0,001
Смерть от сердечно-сосудистых причин	11,2	5,9	28,6	<0,001

АГ — артериальная гипертония; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФВ — фракция выброса.

66,9 ± 13,30 и 61,1 ± 10,04 лет (p = 0,001) и 136 ± 18,1 и 130 ± 20,1 г/л (p = 0,047) соответственно. В то же время частота сахарного диабета (p = 0,676) и артериальной гипертонии (p = 0,738) у пациентов с ОПП и без него не различалась. Анамнестические указания на заболевания почек до поступления в стационар в связи с развитием индексного события имелись у 10 пациентов (4,1%) и были одинаково распространены среди пациентов с ОПП и без него (p = 0,805). Случаев проведения заместительной почечной терапии по поводу развившегося ОПП в нашем исследовании не было. Развитие ОПП не было связано с увеличением количества кровотечений по критериям TIMI (p = 0,472).

Частота различных вариантов поражений коронарных артерий у пациентов с развившимся ОПП и без него была сопоставимой: ствол левой коронарной артерии и его эквиваленты поражались в 34% случаев, однососудистое поражение коронарных артерий отмечалось в 26,4% случаев, двухсосудистое поражение — в 20,8%, трехсосудистое поражение — в 18,9% случаев (p = 0,607).

В ходе последующего наблюдения, длительность которого составляла от 1 дня до 6 месяцев (медиана наблюдения 6 месяцев), у 27 больных (11,2%) зарегистрировано наступление конечной точки: 23 случая больничной смертности в период индексного события и 4 случая смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 6 месяцев (трое больных умерли от острой декомпенсации сердечной недостаточности, один — от повторного инфаркта миокарда).

Развитие ОПП было связано с ростом больничной смертности у пациентов с ИМпST, при этом смертность возрастала с утяжелением степени ОПП: так, при ОПП 1-й степени частота больничной смертности составила 26,2%, при ОПП 2-й степени — 42,9%, при ОПП 3-й степени — 100% (p < 0,001). Такая же закономерность была характерна и для смерти от сердечно-сосудистых причин в период наблюдения. При сопоставлении исходов у пациентов с ОПП, которым было выполнено ЧКВ, и у пациентов с ОПП, у которых такое вмешательство не проводилось, выявлена следующая закономерность. В случае развития ОПП у пациентов, которым не проводилось ЧКВ (4 пациента из 8), в 75% случаев зарегистрирована смерть от сердечно-сосудистых причин, в то время как у пациентов без ОПП, которым также не проводилось ЧКВ (4 пациента из 8), случаев смерти зарегистрировано не было (p = 0,028). В случае развития ОПП у пациентов, которым было проведено ЧКВ (52 пациента из 233), в 25% случаев зарегистрирована смерть от сердечно-сосудистых причин, в то время как у пациентов без ОПП, которым также было проведено ЧКВ (181 пациент из 233), смерть от сердечно-сосудистых причин зарегистрирована в 6,1% случаев (p < 0,001).

У части пациентов пришлось отказаться от назначения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y12: у 2 пациентов по причине развития большого или среднего кровотечения по критериям TIMI после проведенного догоспитального тромболизиса, у 1 пациента наблюдалась лекарственная непереносимость ацетилсалициловой кислоты, 2 пациента не могли принимать ингибиторы P2Y12 (тикагрелор и клопидогрел) ввиду лекарственной непереносимости, 1 пациенту ингибиторы P2Y12 не были назначены на догоспитальном этапе, а при поступлении в стационар у него наблюдалась развернутая картина кардиогенного шока, в связи с чем проводились реанимационные мероприятия, которые оказались неэффективными. Данные случаи в конечном итоге отразились на частоте приема данных препаратов в общей группе пациентов.

Анализ больничной смертности в зависимости от наличия или отсутствия ОПП показал, что ОПП увеличивает риск данной конечной точки в 6,5 раз (ОР 6,52, 95% ДИ 2,66—16,07, p < 0,001), при этом ОПП 1-й степени увеличивает риск больничной смертности в 4,8 раза (ОР 4,76, 95% ДИ 1,77—12,80, p = 0,002), а ОПП 2-й и 3-й степеней — в 20 раз (ОР 19,56, 95% ДИ 4,78—80,02, p < 0,001). ОПП увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 6 месяцев наблюдения в 6 раз (ОР 6,327, 95% ДИ 2,73—14,67, p < 0,001).

Кривые Каплана—Майера для смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от степени ОПП представлены на рис. 3.

Обсуждение

Поражение почек как органа-мишени часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что активирует каскад патологических механизмов в почках и усугубляет прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно нашим данным, частота ОПП у пациентов с ИМпST составила 23,2%, что сопоставимо с его частотой у пациентов с ОКС по данным метаанализа, в котором ОПП развивалось у 13,2—20,7% пациентов [15]. В исследовании Abellas-Sequeiros у пациентов с ОКС и развитием КИН доза рентгенконтрастного вещества была выше в сравнении с пациентами без КИН — 194,2 ± 100,6 мл и 162,6 ± 130,1 мл соответственно (p = 0,01) [16]. В нашем исследовании доза рентгенконтрастного вещества у пациентов с развитием ОПП и без него статистически значимо не различалась, в то же время ОПП чаще развивалось у пациентов с СКФ < 60 мл/мин, чем у пациентов с СКФ > 60 мл/мин при сопоставимых дозах рентгенконтрастного вещества (p = 0,217). Вероятно, можно говорить о повышенном риске ухудшения функции почек у пациентов с исходно низкими значениями СКФ после ЧКВ, несмотря на использование средних дозировок рентгенконтрастного вещества. Согласно данным Buargub, больничная смертность у пациентов с ОКС и ОПП достигала 25,7%, в то время как у пациентов без ОПП составляла 6,12% (p = 0,014) [17]. Эти дан-

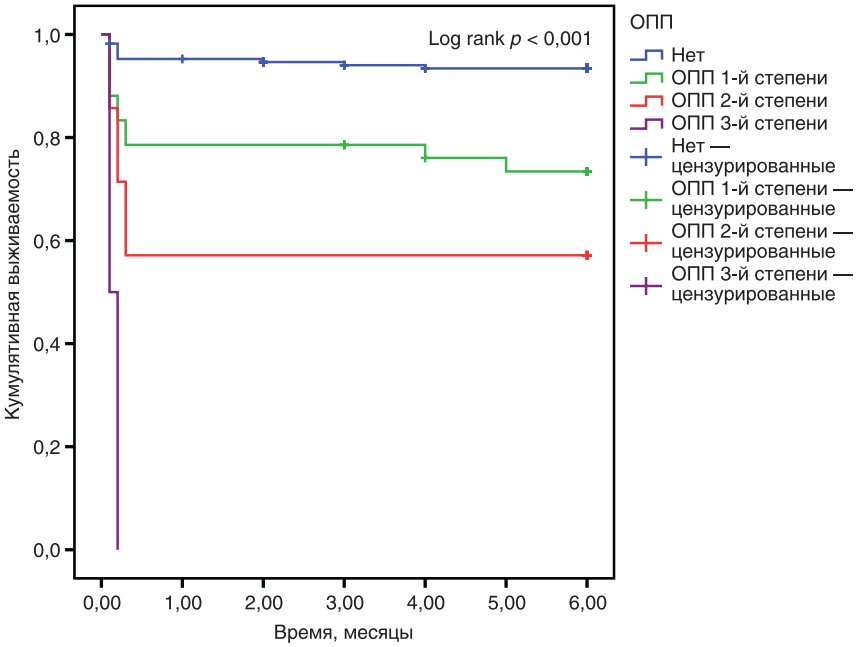

Рисунок 3. Кривые Каплана—Майера для смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от степени ОПП.

ные согласуются с полученными нами результатами. Так, больничная смертность у пациентов с ОПП и без ОПП составила 25% и 4,9% соответственно ($p < 0{,}001$). В работе Liao при ОСН ≥ III риск развития ОПП увеличивался в 9,36 раза ($p < 0{,}001$) [18]; согласно результатам нашего исследования, ОСН Killip III увеличивает риск развития ОПП в 3 раза ($p = 0{,}037$), а Killip IV — еще сильнее (ОР 19,65, 95% ДИ 2,24—172,62, $p = 0{,}007$).

Для улучшения прогноза больных с сочетанием кардиальной и почечной патологий необходим единый подход к диагностике и лечению, особенно в том, что касается раннего предупреждения кардиальных и почечных осложнений.

Заключение

ОПП достаточно часто встречается у пациентов с различными вариантами ОКС и сопряжено с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМпST, у которых низкие значения СКФ ассоциировались с отсутствием реперфузионной терапии, что в свою очередь приводило к появлению или прогрессированию ОПП как проявления острого кардиоренального синдрома. Помимо почечной дисфункции, основным фактором, оказывающим влияние на риск смерти в ходе госпитализации, является тяжесть ОСН по Killip III—IV при поступлении в стационар. Имеющиеся данные указывают на необходимость определения уровня креатинина сразу же при поступлении пациента с ИМпST в стационар и в динамике в ходе госпитализации; это позволяет выявлять пациентов с риском развития ОПП и предпринимать меры его профилактики (адекватная гидратация, введение минимально необходимого объема контраста, использование изоосмотического рентгенконтрастного вещества, ограничение или отказ от использования потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов). Большинство исследований посвящено проблеме КИН и ОПП у пациентов после планового ЧКВ. Несмотря на то, что пациенты с ИМпST являются группой повышенного риска развития КИН и ОПП, только в нескольких исследованиях с небольшим размером выборки оценивалось влияние КИН на эту специфическую популяцию. Таким образом, представляется целесообразным найти баланс между необходимостью экстренного ЧКВ и возможностью предотвращения КИН как наиболее важной причины ухудшения функции почек и развития ОПП у пациентов ИМпST или минимизации последствий уже развившейся КИН.

Конфликт интересов

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

Сведения об авторах

Межонов Евгений Михайлович — к. м. н., врач-кардиолог учебно-методического отдела Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень

Вакульчик Кристина Александровна — очный аспирант кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой

медицинской помощи института НПР ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень

Вялкина Юлия Александровна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень

Шалаев Сергей Васильевич — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института НПР ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень; руководитель Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень

Литература

1. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of Evidence-Based Therapies in Short-Term Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Chronic Kidney Disease. Circulation 2010; 121:357—365.

2. Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ et al. Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. Kidney Int 2013; 84:353—358.

3. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury. Circulation 2012; 125:497—504.

4. Goldberg A, Kogan E, Hammerman H. et al. The impact of transient and persistent acute kidney Injury on long-term outcomes after acute myocardial infraction. Kidney international 2009; 76:900—906.

5. Choi JS, Kim YA, Kim MJ et al. Relation Between Transient or Persistent Acute Kidney Injury and Long-Term Mortality in Patients With Myocardial Infraction. Am J Cardiol 2013; 112:41—45.

6. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV et al. Incidence and Relevance of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. Am J Cardiol 2013; 111:816—822.

7. Senoo T, Kamihata H, Yamamoto S et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patient Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2010; 105:624—628.

8. Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M et al. Impact of Continuous Deterioration of Kidney Function 6 to 8 Months After Percutaneous Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2014; 113:1647—1654.

9. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE et al. Contrast-Induced Nephropathy. Circulation 2015; 132:1931—1936.

10. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A et al. Association of Left Ventricular Function and Acute Kidney Injury Among St-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Percutaneous Intervention. Am J Cardiol 2015; 115:293—297.

11. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Руда М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П. и др. Кардиологический вестник 2014; 4:3—60.

12. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Нефрология 2012; 16:89—115.

13. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014; 8:7—37.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; 2:1—126.

15. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiorenal Med 2016; 6:116—128.

16. Abellas-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? J Cardiol 2016; 67:262—267.

17. Buargub M, Elmokhtar ZO. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome: A retrospective study from a single coronary care unit. Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27:752—757.

18. Liao Y, Dong X, Chen K et al. Renal function, acute kidney injury and hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. J Int Med Res 2014; 42:1168—1177.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Средний объем тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. О чем может рассказать этот показатель

А. В. Мазуров

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Резюме. Средний объем тромбоцитов (СОТ) представляет собой стандартный лабораторный показатель, характеризующий размер тромбоцитов. Как у здоровых лиц, так и у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдается приблизительно двукратная вариабельность СОТ (от 6—7 до 11—12 фл). По данным многочисленных отдельных исследований, а также метаанализов, высокий СОТ является независимым фактором риска неблагоприятных исходов (тромботические события и рестеноз) у больных с ИБС, включая больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной стенокардией. Появление в крови крупных тромбоцитов (повышение СОТ) отражает ускорение их продукции/оборота, что может быть также зарегистрировано по увеличению содержания так называемых ретикулярных («молодых») тромбоцитов (содержащих повышенное количество РНК). Увеличенный размер тромбоцитов и/или повышенная концентрация их ретикулярных форм ассоциированы с высокой функциональной (протромботической) активностью тромбоцитов, как у здоровых людей, так и у больных с ОКС и стабильной стенокардией, получающих антитромбоцитарные препараты. Одной из причин повышенной активности крупных тромбоцитов может быть высокое содержание на их поверхности молекул клеточной адгезии, в частности, гликопротеина IIb—IIIa — рецептора фибриногена и главного участника процесса агрегации тромбоцитов.

Ключевые слова: тромбоциты, средний объем тромбоцитов, ретикулярные тромбоциты, агрегация тромбоцитов, молекулы клеточной адгезии, гликопротеин IIb—IIIa, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, тромбоз. (Неотложная кардиология 2107; № 3:13—21)

Mean platelet volume in patients with cardiovascular diseases. What can this index tell about

A. V. Mazurov

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

Abstract. Mean platelet volume (MPV) is a standard laboratory index characterizing the size of platelets. About two fold variability of MPV (from 6—7 to 11—12 fl) is observed in healthy subjects and in patients with coronary artery disease (CAD). According to numerous single studies and meta-analyses high MPV in an independent risk factor of adverse outcomes (thrombotic events and restenosis) in CAD patients including those with acute coronary syndrome (ACS) and stable angina. Appearance of large platelets (MPV increase) in the blood reflect the acceleration of their production/turnover which could be also detected by the increased number of so called reticulated ("young") platelets (containing high RNA amount). Enlarged size of platelets and/or increased concentration of their reticulated forms are associated with high platelet functional (prothrombotic) activity in healthy donors as well as in patients with ACS and stable angina, receiving antiplatelet drugs. High amount of cell adhesion molecules on the surface of large platelets and of glycoprotein IIb—IIIa (fibrinogen receptor and the key participant in platelet aggregation) in particular might be one of the causes of their increased activity.

Key words: platelets, mean platelet volume, reticulated platelets, platelet aggregation, cell adhesion molecules, glycoprotein IIb—IIIa, coronary artery disease, acute coronary syndrome, thrombosis. (Emergency Cardiology 2017; № 3:13—21)

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации артериального тромбообразования — непосредственной причины развития инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (острый коронарный синдром, ОКС). Функциональная (протромботическая) активность тромбоцитов и, в частности, их способность к агрегации могут варьировать как у здоровых лиц, так и у больных с сердечно-сосудистыми патологиями. Существует также вариабельность таких характеристик тромбоцитов, как их размер, концентрация в крови, содержание РНК (показатель «возраста» тромбоцитов), содержание молекул клеточной адгезии и ряда других. Большинство этих параметров могут в свою очередь оказывать влияние и на их функциональную активность [1—4].

Средний объем тромбоцитов (СОТ) (mean platelet volume, MPV) является стандартным показателем, характеризующим размер тромбоцитов. СОТ определяется при стандартном анализе крови в современных гематологических анализаторах, работающих по импедансному методу. Поток анализируемых клеток проходит через узкую апертуру — отверстие, по разным сторонам которого расположены электроды. Сопротивление («импеданс») между электродами меняется в зависимости от объема (размера) клетки, проходящей через отверстие, что дает возможность построить гистограмму распределения анализируемых клеток по объему. СОТ представляет собой медиану гистограммы распределения тромбоцитов и в норме варьирует от 6—7 до 11—12 фл (10^{-15} л) со средними значениями около 8—9 фл. Абсолютные значения СОТ могут несколько отличаться в зависимости от используемого анализатора. Наличие умеренной обратной корреляции между СОТ и концентрацией тромбоцитов в крови указывает на то, что оба эти параметра являются более вариабельными, чем общая масса (общий объем) циркулирующих тромбоцитов [1, 2, 5, 6].

Индивидуальные вариации размера тромбоцитов (СОТ), как и вариации концентрации тромбоцитов, определяются особенностями их образования мегакариоцитами костного мозга. Оба показателя в значительной степени контролируются генетическими факторами [7, 8]. В то же время существуют и не генетические, «приобретенные» факторы, влияющие на процесс образования тромбоцитов и их размер. Ускоренная продукция тромбоцитов в условиях их повышенного потребления и/или разрушения ассоциирована с появлением в кровотоке более крупных, «молодых» форм тромбоцитов [9]. Классическим примером такой ситуации является аутоиммунная тромбоцитопения [9—12]. Образование тромбоцитов в костном мозге стимулируется тромбопоэтином — главным регулятором тромбоцитопоэза. Однако на этот процесс могут влиять и некоторые цитокины воспаления, в частности, интерлейкин-6 [13—15].

Проведенные еще в 1980-х гг. исследования по фракционированию тромбоцитов из крови человека и лабораторных животных (обычно тромбоциты разделяли в градиенте плотности) показали, что фракции (субпопуляции) крупных тромбоцитов функционально более активны. Тромбоциты этих фракций интенсивнее агрегируют, содержат больше гранул (и соответственно секретируют больше биологически активных соединений) и продуцируют большие количества тромбоксана А2 (см. обзор [1]). Впоследствии эти данные были подтверждены при выявлении фракций крупных и мелких тромбоцитов с помощью проточной цитометрии [16—18]. Из этих работ был сделан вывод, что в общей популяции более крупные тромбоциты обладают большим тромбогенным потенциалом и соответственно могут и более активно участвовать в развитии тромботических патологий.

В настоящем обзоре рассмотрено влияние межиндивидуальных вариаций размера тромбоцитов, т. е. СОТ, на риски тромбообразования, показатели активности тромбоцитов и содержание на их поверхности молекул клеточной адгезии.

Средний объем тромбоцитов и риск тромботических событий

Во многих работах проводилось сравнение СОТ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и у здоровых доноров. В подавляющем большинстве исследований было зарегистрировано повышение СОТ у больных с ОКС как по сравнению со здоровыми донорами, так и по сравнению с больными ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильным течением заболевания (стабильной стенокардией). Некоторое повышение СОТ наблюдается по сравнению со здоровыми людьми и у стабильных больных, однако оно выражено в меньшей степени, чем у больных с ОКС (см. метаанализы и обзоры за 2010—2015 гг. [3, 6, 9, 19, 20], а также более поздние работы [21, 22]).

В ряде работ исследовалось также содержание в крови больных с ОКС и стабильной стенокардией так называемых ретикулярных тромбоцитов. Эти тромбоциты содержат повышенное количество РНК и получили название ретикулярных по аналогии с ретикулоцитами (содержащими РНК молодыми формами эритроцитов). Их количество в крови увеличивается при ускорении продукции/оборота тромбоцитов [3, 9, 23]. Большинство ретикулярных тромбоцитов выявляются в субпопуляции крупных тромбоцитов [17]. Существуют также корреляции между СОТ и содержанием в кровотоке ретикулярных тромбоцитов [24, 25]. Так же как и в случае с СОТ, наиболее высокие уровни ретикулярных тромбоцитов выявляются у больных с ОКС, у больных со стабильной стенокардией и здоровых лиц они ниже. При этом не только у больных с ОКС, но и у больных со стабильной стенокардией содержание ретикулярных тромбоцитов обычно несколько выше, чем у здоровых доноров (см. обзоры [3, 9]). Предполагается, что повышенное содержание крупных и/или ретикулярных тромбоцитов является следствием их повышенной продукции/оборота у больных ИБС и главным образом у больных с ОКС [3, 9].

На основании этих наблюдений было сделано предположение о том, что увеличение в крови количества крупных, «молодых» тромбоцитов (высокий СОТ и высокая концентрация ретикулярных тромбоцитов), обладающих повышенной функциональной (протромбогенной) активностью, может служить одной из предпосылок для развития тромботических обострений ИБС, т. е. ОКС [9].

Впервые взаимосвязь СОТ и риска тромбообразования была продемонстрирована в работе Martin et al в 1991 г. [26]. В этом исследовании было показано, что у больных, перенесших ИМ, развитие повторных тромботических событий было ассоциировано с высоким СОТ. Впоследствии эти результаты были подтверждены в большом количестве исследований, у больных с ИМ и подъемом сегмента ST, с ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией. Результаты большинства этих работ были обобщены в двух метаанализах, опубликованных в 2010 г. [6] и в 2015 г. [20]. Негативное влияние высокого СОТ было зарегистрировано не только у больных с ОКС, которым проводили первичное ЧКВ [6, 20], но и у больных с ИМ, которым проводили тромболизис [26, 27]. После публикации последнего метаанализа в 2015 г. [20] появилось еще несколько работ, подтверждающих прогностическую значимость СОТ у больных с ОКС [28—30]. По крайней мере в одном исследовании была показана корреляция СОТ с риском тромбозов после ЧКВ у больных со стабильной стенокардией [31]. Проведенное в Дании крупное эпидемиологическое исследование, включившее почти 40 000 человек,

продемонстрировало также, что повышенный СОТ является независимым фактором риска ИМ в общей популяции исходно здоровых лиц [32].

В отдельных работах была также установлена связь повышенного СОТ не только с острыми тромботическими событиями, но и с вероятностью развития рестенозов после ЧКВ (см. метаанализы [6, 20]). Такая взаимосвязь была выявлена при проведении ЧКВ как у больных со стабильной [6, 20], так и с нестабильной стенокардией [33].

В недавно опубликованном исследовании Freynofer et al [30] было продемонстрировано, что не только высокий СОТ, но и содержание в крови ретикулярных тромбоцитов (см. выше) также является фактором риска неблагоприятных исходов после проведения ЧКВ (общая группа больных с ОКС и стабильной стенокардией).

Таким образом, наличие в крови крупных, «молодых» форм тромбоцитов является независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов у больных с ИБС (как с ОКС, так и со стабильной стенокардией).

Средний объем тромбоцитов и их агрегационная активность

Первое исследование, в котором была выявлена прямая корреляция между размером (объемом) тромбоцитов и их агрегационной активностью (в группе здоровых добровольцев), была опубликована Karpatkin еще в 1978 г. [34]. Однако большинство работ по изучению связи между СОТ и активностью тромбоцитов были выполнены лишь в последние годы. Корреляции между высокими значениями СОТ и показателями агрегации тромбоцитов были выявлены многими авторами, главным образом при обследовании пациентов, получающих различные антитромбоцитарные препараты. Положительные взаимосвязи были отмечены на фоне применения аспирина (ингибитор образования тромбоксана А2), клопидогрела (антагонист P2Y12 рецепторов АДФ) и двойной (аспирин + клопидогрел) антитромбоцитарной терапии (см. обзор от 2015 г. [3]). По крайней мере в одной работе было показано негативное влияние высокого СОТ на эффективность новых, более мощных (по сравнению с клопидогрелом) антагонистов P2Y12 рецепторов АДФ — прасугрела и тикагрелора. Эти корреляции были выявлены при анализе действия препаратов на уровень фосфорилирования белка VASP (который снижается при действии АДФ) [35]. Однако в единственной работе, где изучалась связь между СОТ и действием тикагрелора на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, никакого влияния СОТ обнаружено не было [36]. Скорее всего, это обусловлено очень низким и слабо вариабельным уровнем АДФ-индуцированной агрегации на фоне применения этого мощного препарата.

В наших исследованиях мы выявили прямую взаимосвязь между СОТ и максимальными уровнями АДФ-индуцированной агрегации у здоровых доноров и у больных с ОКС [37, 38] (рис. 1А, табл. 1).

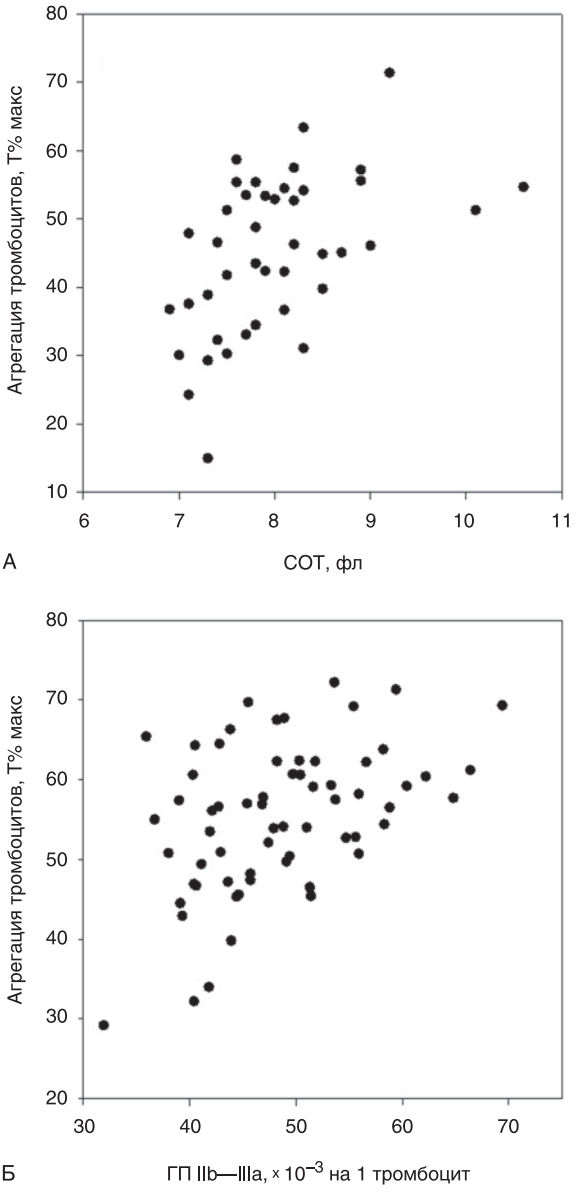

Рисунок 1. Корреляции между уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и СОТ (**А**) и между уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и содержанием ГП IIb—IIIa на их поверхности (**Б**). По оси ординат — максимальный уровень светопропускания (Т% макс). (**А**) ОКС первые сутки, аспирин, АДФ 5 мкМ. Коэффициент корреляции (r) — 0,526 ($p < 0,001$, n = 43). (**Б**) ОКС первые сутки, аспирин, АДФ 20 мкМ. Коэффициент корреляции (r) — 0,411 ($p < 0,001$, n = 64). Собственные данные [37, 38].

Таблица 1. Корреляции между уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и их средним объемом (СОТ) и между уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и содержанием на их поверхности ГП IIb—IIIa у здоровых доноров и больных с ОКС

Концентрация АДФ, мкМ	Корреляции (r) максимальный уровень агрегации / СОТ		Корреляции (r) максимальный уровень агрегации / содержание ГП IIb—IIIa	
	Здоровые доноры (n = 38)	Больные с ОКС, 1-е сутки, аспирин (n = 43)	Здоровые доноры (n = 35)	Больные с ОКС, 1-е сутки, аспирин (n = 64)
1,25	0,396**	–	0,367*	–
2,5	0,373*	–	0,492**	–
5,0	0,279	0,526***	0,514**	0,378**
20,0	0,205	0,368*	0,315	0,411***

Приведены концентрации АДФ, использованные для стимуляции агрегации тромбоцитов, коэффициенты корреляции (r) и количество обследованных доноров и больных (n). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность корреляций. Собственные данные [37, 38, 55].

Однако у больных с ОКС такая корреляция наблюдалась только в первые сутки в подгруппе больных, которые уже получили аспирин, но еще не успели получить клопидогрел. В то же время нам не удалось обнаружить какой-либо корреляции между СОТ и уровнями АДФ-индуцированной агрегации у больных с ОКС (на разных сроках после его развития), получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + клопидогрел) [37, 38]. Мы предположили, что отсутствие подобной корреляции в этих условиях обусловлено тем, что индивидуальный уровень ингибирования клопидогрелом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов определяется в первую очередь высокой вариабельностью действия этого препарата и в меньшей степени другими факторами. Результаты нашей работы совпали с данными, опубликованными Verdoria et al [36], однако в большинстве подобных исследований авторам удавалось выявить влияние СОТ на уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела (см. обзор [3]). Причины подобных различий в полученных результатах остаются неясными.

В работах, выполненных в последние годы, установлена также взаимосвязь между повышенной реактивностью тромбоцитов и содержанием в крови их ретикулярных форм («молодые» тромбоциты — см. выше). Такие данные были получены в одной работе при обследовании здоровых добровольцев [39] и во многих работах при обследовании пациентов с ОКС и стабильной стенокардией, получавших аспирин и/или клопидогрел (см. обзор за 2015 г. [3]). В одной работе были получены положительные корреляции между содержанием ретикулярных тромбоцитов и агрегационной активностью тромбоцитов при применении прасугрела [40]. Однако в другой работе, выполненной несколько позже, но практически тем же составом авторов, таких корреляций выявлено не было [41]. Подобных взаимосвязей не удалось обнаружить также при анализе действия тикагрелора [41, 42]. Отрицательные результаты при назначении больным прасугрела и тикагрелора, по-видимому, обусловлены очень сильным подавлением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (и соответственно ее низким, слабо вариабельным уровнем) этими препаратами, существенно более мощными, по сравнению с клопидогрелом, ингибиторами P2Y12 рецепторов АДФ.

Таким образом, в проведенных исследованиях была выявлена взаимосвязь между высоким СОТ, а также содержанием ретикулярных тромбоцитов, и повышенной активностью тромбоцитов. Такие данные были получены как при обследовании здоровых доноров, так и пациентов с ОКС и стабильной стенокардией. У больных ОКС и стабильной стенокардией влияние СОТ и содержания ретикулярных тромбоцитов на активность тромбоцитов чаще выявлялось на фоне приема аспирина и клопидогрела и реже — при лечении более мощными антиагрегантами — прасугрелом и тикагрелором.

Средний объем тромбоцитов и содержание молекул клеточной адгезии

Одной из причин повышенной активности тромбоцитов у лиц с высоким СОТ может быть более высокий уровень экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности крупных тромбоцитов. Молекулы клеточной адгезии обеспечивают две ключевые протромботические реакции тромбоцитов — адгезию (прикрепление) к поврежденным участкам сосудистой стенки и их агрегацию в зоне повреждения. В адгезии тромбоцитов участвуют рецептор фактора Виллебранда — гликопротеин (ГП) Ib, а также рецепторы коллагена — $\alpha 2/\beta 1$ интегрин (ГП Ia—IIa) и ГП VI. При этом в условиях артериального кровотока с высокими скоростями сдвига (различия в скоростях движения слоев жидкости относительно друг

друга) ведущую роль в первичной адгезии тромбоцитов играет их связывание с фактором Виллебранда (исходно локализованным в сосудистой стенке и/или прикрепляющимся к поврежденным участкам сосуда из плазмы крови). В агрегации тромбоцитов ключевая роль принадлежит ГП IIb—IIIa (αIIb/β3 интегрину). Этот белок при активации тромбоцитов различными агонистами (АДФ, тромбин, коллаген, тромбоксан А2 и др.) меняет свою конформацию и приобретает способность к связыванию фибриногена плазмы крови. Фибриноген, взаимодействуя с молекулами ГП IIb—IIIa одновременно на поверхности разных тромбоцитов, образует между ними молекулярные «мостики», что и приводит к их склеиванию, т. е. агрегации [43].

Прямая взаимосвязь между уровнем экспрессии ГП IIb—IIIa и ГП Ib и СОТ была впервые продемонстрирована в наших работах [4, 37, 44] (рис. 2, табл. 2). Для ГП IIb—IIIa эти результаты были подтверждены в работах других авторов [45]. Корреляции между уровнем экспрессии этого рецептора и СОТ были выявлены как у здоровых лиц [37, 44, 45], так и у больных с ОКС [4, 37, 44, 45] (рис. 2, табл. 2). При этом генетический полиморфизм не оказывал существенного влияния на содержание на поверхности тромбоцитов как ГП IIb—IIIa [4, 37, 44—49], так и ГП Ib [37, 44, 48, 50, 51]. В отличие от этих молекул, содержание двух тромбоцитарных рецепторов коллагена, α2/β1 интегрина и ГП VI, существенно зависит от их генетических вариаций [45, 48, 52—54]. Для α2/β1 интегрина было также продемонстрировано отсутствие значимого влияния СОТ на уровень его экспрессии [45].

Показатели агрегации тромбоцитов напрямую коррелируют с содержанием на их поверхности ГП IIb—IIIa. Эта корреляция была впервые обнаружена нами как у здоровых доноров [4, 46, 55], так и у больных с ОКС [4, 38, 56] (рис. 1Б, табл. 1). Впоследствии такие корреляции были выявлены у здоровых лиц и другими авторами [57, 58]. Как и в наших работах по исследованию корреляций между СОТ и агрегационной активностью тромбоцитов (см. выше), у больных ОКС корреляции между экспрессией ГП IIb—IIIa и показателями АДФ-индуцированной агрегации наблюдались лишь в тех случаях, когда больные получили аспирин, но еще не нача-

Таблица 2. Корреляции между содержанием ГП IIb—IIIa и ГП Ib на поверхности тромбоцитов и их средним объемом (СОТ) у здоровых доноров и у больных с ОКС

	Корреляции (r) содержание ГП IIb—IIIa / СОТ	**Корреляции (r) содержание ГП Ib / СОТ**
Здоровые доноры	0,639 (n = 37)	0,527 (n = 35)
Больные с ОКС	0,642 (n = 114)	0,510 (n = 112)

Приведены коэффициенты корреляции (r) и количество обследованных доноров и больных (n). Достоверность корреляций везде – p < 0,001. Собственные данные [37, 44].

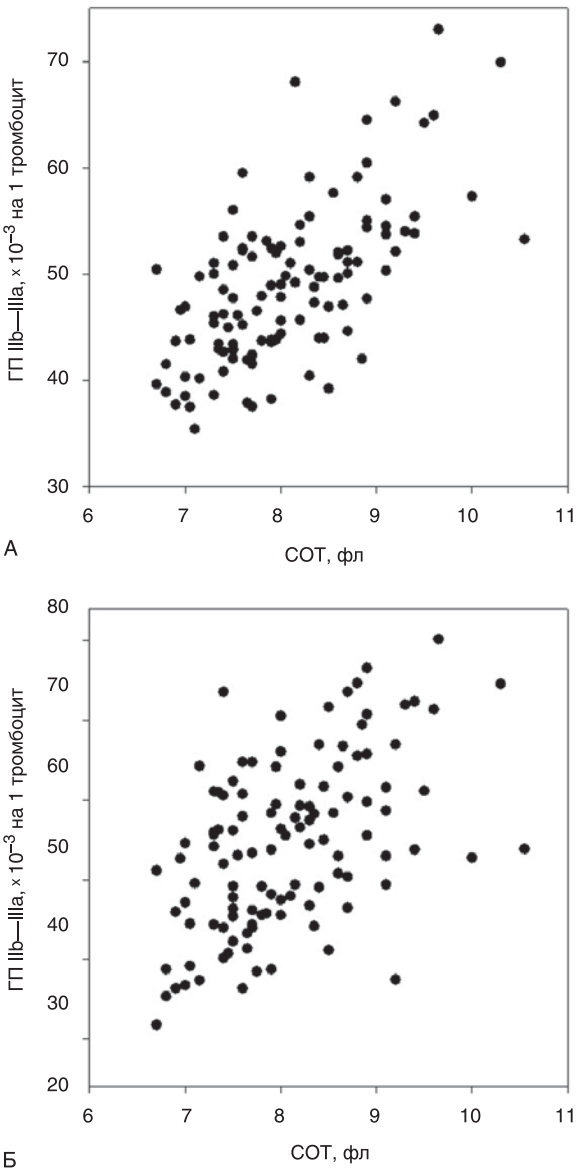

Рисунок 2. Корреляции между содержанием ГП IIb—IIIa (**А**) и ГП Ib (**Б**) на поверхности тромбоцитов и СОТ у больных с ОКС. Представлены средние значения по 2—3 измерениям содержания обоих ГП и СОТ для каждого больного. (**А**) Коэффициент корреляции (r) – 0,642 ($p < 0,001$, n = 114). (**Б**) Коэффициент корреляции (r) – 0,510 ($p < 0,001$, n = 112). Собственные данные [37, 44].

ли прием клопидогрела, а на фоне последующей двойной терапии аспирином и клопидогрелом такие взаимосвязи не выявлялись [4, 38, 56]. По нашему предположению, это объясняется сильным влиянием вариабельности эффектов этого антагониста P2Y12 рецептора АДФ на показатели АДФ-индуцированной агрегации, которое «перевешивает» влияние других факторов. Тем не менее, полученные данные однозначно указывают на то, что повышенный уровень экспрессии ГП IIb—IIIa может быть одним из факторов, определяющих повышенную агрегационную активность тромбоцитов у лиц с высоким СОТ.

Сведения об авторах

Мазуров Алексей Владимирович — руководитель лаборатории клеточной адгезии Института экспериментальной кардиологии, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Министерство здравоохранения Российский Федерации
Адрес электронной почты: avmazurov@list.ru
Тел: 8-495-414-67-35; 8-916-627-05-43

Литература

1. Thompson CB, Jakubowsky JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood 1988; 72:1—8.

2. De Gaetano G, Santimone I, Gianfagna F et al. Variability of platelet indices and function: acquired and genetic factors // In: Antiplatelet agents, Handbook of experimental pharmacology (210) (eds. P. Gresele et al.). — Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2012: pp. 395—434.

3. Freynhofer MK, Gruber SC, Grove EL et al. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. Thromb Haemost 2015; 114:459—468.

4. Yakushkin VV, Zyuryaev IT, Khaspekova SG et al. Glycoprotein IIb—IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. Platelets 2011; 22:243—251.

5. Trowbridge EA, Reardon DM, Hutchinson D et al. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. Clin Phys Physiol Meas 1985; 6:221—238.

6. Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2010; 8:148—156.

7. Johnson AD. The genetics of common variation affecting platelet development, function and pharmaceutical targeting. Thromb Haemost 2011; 9:246—257.

8. Shameer K, Denny JC, Ding K et al. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. Hum Genet 2014; 133:95—109.

9. Martin JF, Kristensen SD, Mathur A et al. The causal role of megakaryocyte–platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. Nat Rev Cardiol 2012; 9:658—670.

10. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32:443—460.

11. Bowles KM, Cooke LJ, Richards EM et al. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. Clin Lab Haematol 2005; 27:370—373.

12. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV et al. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glycocalicin levels in thrombocytopenic patients. Acta Haematol 2015; 133:295—299.

13. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest 2005; 115:3339—3347.

14. Zucker-Franklin D. Megakaryocyte and platelet structure in thrombocytopoiesis: the effect of cytokines. Stem Cells 1996; 14:1—17.

15. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. Br J Haematol 2006; 134:453—466.

16. Leytin V, Shapiro H, Novikov I et al. Flow cytometric analysis of the platelet surface area and surface density of glycoprotein IIb—IIIa of unactivated human platelets of various sizes. Biochem Biophys Res Commun 1996; 226:94—100.

17. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. Am Coll Cardiol 2008; 52:743—749.

18. Mangalpally K, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M et al. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. J Thromb Thrombolysis 2010; 30:251—262.

19. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D et al. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Intern J Cardiol 2014; 175:433—440.

20. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2015; 114:1299—1309.

21. Wang XY, Yu HY, Zhang YY et al. Serial changes of mean platelet volume in relation to Killip Class in patients with acute myocardial

infarction and primary percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2015; 135:652—658.

22. Higaki T, Kurisu S, Watanabe N et al. Influence of dual antiplatelet therapy on mean platelet volume in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Heart Vessels 2016; 31:269—274.

23. Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ et al. Reticulated platelets. Platelets 1997; 8:379—383.

24. Cesari F, Marcucci R, Caporale R et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. Thromb Haemost 2008; 99:930—935.

25. Grove E, Hvas AM, Mortensen SB et al. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J Thromb Haemost 2011; 9:185—191.

26. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991; 338:1409—1411.

27. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. Platelets 2010; 21:117—121.

28. Lai HM, Xu R, Yang YN et al. Association of mean platelet volume with angiographic thrombus burden and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Catheter. Cardiovasc Interv 2015; 85:724—733.

29. Wasilewski J, Desperak P, Hawranek M et al. Prognostic implications of mean platelet volume on short- and long-term outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A single-center large observational study. Platelets 2016; 27:452—458.

30. Freynhofer MK, Iliev L, Bruno V et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. Thromb Haemost 2017; 117:923—933.

31. Eisen A, Bental T, Assali A et al. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. J Thromb Thrombolysis 2013; 36:469—474.

32. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S et al. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. J Thromb Haemost 2011; 9:49—56.

33. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. Thromb Res 2006; 117:371—377.

34. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. Blood 1978; 51:307—316.

35. Motovska Z, Ondrakova M, Bednar F et al. Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a "Real World" registry. Thromb Res 2015; 135:1093—1099.

36. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R et al. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. Expert Opin Pharmacother 2015; 16:1739—1747.

37. Хаспекова С. Г., Зюряев И. Т., Якушкин В. В. и соавт. Средний объем тромбоцитов: взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем экспрессии гликопротеинов IIb-IIIa и Ib. Биомед Хим 2014; 60:94—108.

38. Мазуров А. В., Зюряев И. Т., Хаспекова С. Г. и соавт. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. Тер. Архив 2014; 86:83—89.

39. Guthikonda S, Lev EI, Patel R et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. J Thromb Haemost 2007; 5:490—496.

40. Perl L, Lerman-Shivek H, Rechavia E et al. Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2014; 63:513—517.

41. Eisen A, Lerman-Shivek H, Perl L et al. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. J Thromb Thrombolysis 2015; 40:70—75.

42. Vaduganathan M, Zemer-Wassercug N, Rechavia E et al. Relation between ticagrelor response and levels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. J Thromb Thrombolysis 2015; 40:211—217.

43. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. — М., Литтерра 2011; с. 93—143.

44. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, YakushkinVV et al. Relationships of glycoproteins IIb—IIIa and Ib content with mean platelet volume and their genetic polymorphisms. Blood Coagul. Fibrinolysis 2014; 25:128—134.

45. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ et al. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins α(IIb)β(3) and α(2)β(1) in acute coronary syndrome patients and normal subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32:147—152.

46. Sirotkina OV, Khaspekova SG, Zabotina AM et al. Effects of platelet glycoprotein IIb—IIIa number and glycoprotein IIIa

Leu33Pro polymorphism on platelet aggregation and sensitivity to glycoprotein IIb—IIIa antagonists. Platelets 2007; 18:506—514.

47. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P et al. Platelet GPIIIa PlA polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000; 101:1013—1018.

48. Huang T, Sahud MA. Association of C807T, Pl(A) and -5C/T Kozak genotypes with density of glycoprotein receptors on platelet surface. Thromb Res 2003; 112:147—150.

49. O'Halloran AM, Curtin R, O'Connar F et al. The impact of genetic variation in the region of the GPIIIa gene on PlA2 expression bias and GPIIb—IIIa receptor density in platelets. Br J Haematol 2006; 132:494—502.

50. Jilma-Stohlawetz P, Homoncik M, Jilma B et al. Glycoprotein Ib polymorphisms influence platelet plug formation under high shear rates. Br J Haematol 2003; 120:652—655.

51. Corral J, Lozano ML, Gonzalez-Conejero R et al. A common polymorphism flanking the ATG initiator codon of GPIb alpha does not affect expression and is not a major risk factor for arterial thrombosis. Thromb Haemost 2000; 83:23—28.

52. Kunicki TJ, Orchekowski R, Honda Y. Variability of α2β1-integrin activity on human platelets. Blood 1993; 82:2693—2703.

53. Joutsi-Korhonen L, Smethurst PA, Rankin A et al. The low-frequency allele of the platelet collagen signaling receptor glycoprotein VI is associated with reduced functional responses and expression. Blood 2003; 101:4372—4379.

54. Best D, Senis YA, Jarvis GE et al. GPVI levels in platelets: relationship to platelet function at high shear. Blood 2003; 102:2811—2818.

55. Хаспекова С. Г., Сироткина О. В., Шиманова Ю. В., Мазуров А. В. Вариации содержания гликопротеина IIb—IIIa (αIIb/β3 интегрина) у здоровых доноров. Влияние на агрегационную активность тромбоцитов и эффективность действия аспирина. Биомед Хим 2008; 54:361—371.

56. Хаспекова С. Г., Зюряев И. Т., Якушкин В. В. и соавт. Агрегация тромбоцитов при приеме аспирина и клопидогрела и содержание гликопротеина IIb—IIIa у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология 2011; 51:4—7.

57. Xiang Q, Ji SD, Zhang Z et al. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. Biomed Res Int 2016; 2016: 5675084.

58. Сироткина О. В., Ласковец А. Б., Андоскин П. А. и соавт. Увеличение количества рецепторов GP IIB-IIIA И P2Y12 в тромбоцитах при активации — свидетельство синтеза белков de novo. Мол Биол 2016; 50:128—135.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Disclosures. Author have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

О возможности уменьшения интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии в первый год после острого коронарного синдрома: что говорят результаты недавних клинических исследований

И.С. Явелов

ФГБУ «НИМЦ профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены современные данные о возможностях замены сочетания ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом или тикагрелором на ее сочетание с клопидогрелом в первый год после острого коронарного синдрома. Обсуждаются клинические ситуации, в которых такой переход представляется оправданным. Анализируются результаты недавно опубликованных проспективных клинических исследований, посвященных этой проблеме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, чрескожные коронарные вмешательства. (Неотложная кардиология 2017; № 3:22—27)

De-escalation of dual antiplatelet therapy during the first year after acute coronary syndrome: what recent clinical studies suggest

I. S. Yavelov

Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Abstract. The paper discusses the latest data on the substitution of the combination of aspirin and prasugrel or ticagrelor with the combination of aspirin and clopidogrel during the first year after acute coronary syndrome. It reviews the recently published results of prospective clinical trials examining this problem, and suggests in which clinical situation such a substitution may be desirable.

Keywords: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, percutaneous coronary interventions. (EmergencyCardiology 2017; № 3:22—27)

Увеличение числа назначаемых антитромботических препаратов приводит к росту частоты кровотечений. Это справедливо и для двойной антитромбоцитарной терапии, применяемой после острого коронарного синдрома (ОКС), когда у больных, не имеющих показаний к длительному лечению антикоагулянтами, используется сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов — клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором. При этом более существенное угнетение функциональной активности тромбоцитов с помощью прасугрела или тикагрелора сопряжено с большей частотой кровотечений по сравнению с клопидогрелом [1, 2].

В настоящее время при ОКС у больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, а также противопоказаний, предпочтение отдается терапии сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором в течение 12 месяцев, поскольку при надлежащем отборе больных это обеспечивает лучший клинический результат, чем сочетание АСК с клопидогрелом [3—5]. Тикагрелор изучен у больных ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ с умеренным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания, а также в случае планируемого первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при ОКС со стойким подъемом сегмента ST [2]. Прасугрел изучен у больных, подвергающихся коронарному стентированию и до этого не получавших других блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов [1]. Вместе с тем существует ряд ситуаций, когда использование подобного подхода затруднительно, и иногда разумно уменьшение интенсивности антитромбоцитарной терапии за счет замены прасугрела или тикагрелора на клопидогрел. К подобным клиническим ситуациям можно отнести следующие.

1. Возникновение или рецидивирование клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить.
2. Небольшие «надоедливые» кровотечения, устранить источник которых не удается и которые сказываются на приверженности больного к лечению, несмотря на настойчивые убеждения врача продолжать двойную антитромбоцитарную терапию.
3. Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием. В первую очередь это одышка, которая не связана с нарушением функции легких или сердца, не влияет на клиническую пользу применения тикагрелора, во многих случаях способна уменьшиться или исчезнуть со временем, но у части больных бывает выраженной или плохо переносимой, что становится основанием для отказа от применения препарата [2].
4. Возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромб в полости левого желудочка) [3—5].
5. Стремление уменьшить стоимость лечения.
6. Ограниченная доступность препаратов, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.

Стоимость лечения может иметь существенное значение даже в странах с большим бюджетом, выделяемым на здравоохранение, и хорошо развитой страховой медициной. Так, в регистре TPANSLATE-ACS (США) были проанализированы данные о 8672 больных с ИМ после стентирования коронарных артерий, выписанных из стационара с 2010 по 2012 гг., которые наблюдались в течение 1 года [6]. В целом смена блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов отмечена у 15,4% больных, исходно получавших прасугрел, и 28,3% больных, исходно получавших тикагрелор (медиана времени после выписки до замены препарата составила 50 дней). При этом наиболее часто отмечался переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел (97,3% и 87,5% случаев соответственно). Согласно ответам больных на специально разработанный опросник, среди основных причин перехода на клопидогрел была стоимость (43,6% и 39,1% соответственно), в то время как кровотечения в этой связи были отмечены в 13,1% и 10,9% случаев соответственно. Напротив, основной причиной перехода с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор было решение врача. Смена блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов по этим данным представляется достаточно безопасной — в течение 30 дней тромбоза стентов и кровотечений не отмечалось, частота крупных острых ишемических сосудистых событий составляла 0,8% при переходе с прасугрела и 0% при переходе с тикагрелора.

На практике переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел может происходить очень быстро — уже к моменту выписки из стационара. Так, по данным регистра COAPT (Канада), включавшего данные о 2179 больных с ИМ после ЧКВ, наиболее высокой частота смены препаратов была в стационаре (16,8% против 4,4% за более чем 15 месяцев после выписки); она составляла для первоначально принимавших прасугрел или тикагрелор 22,4% и 25,2% соответственно [7].

Кроме «симптоматических» показаний и стоимости, обсуждается также целесообразность более широкого применения такого подхода для уменьшения риска кровотечений. Так, вероятность повторных тромботических осложнений коронарного атеросклероза после ОКС со временем уменьшается, а современные стенты, выделяющие лекарственные препараты, отличаются низкой тромбогенностью. Соответственно, не исключено, что интенсивность антитромбоцитарного лечения, начатого в ранние сроки заболевания, через какое-то время может быть безопасно снижена. Определенную надежду на продуктивность такого подхода (по крайней мере, с точки

зрения повышения безопасности длительной двойной антитромбоцитарной терапии) дали результаты исследования TRITON-TIMI 38, в котором существенное преимущество в эффективности сочетания АСК с прасугрелом перед сочетанием АСК с тикагрелором у больных с ОКС, подвергнутых коронарному стентированию, отмечалось уже в первые 3 дня после начала лечения, притом что в эти сроки еще не увеличился риск крупных кровотечений [8]. И хотя в дальнейшем преимущество сочетания АСК с прасугрелом по влиянию на ишемические события продолжало нарастать, ему заметно противодействовало постепенное увеличение частоты серьезных кровотечений.

Вместе с тем есть свидетельства о том, что снижать интенсивность антитромбоцитарного лечения в первый год после ОКС опасно. Так, по данным многоцентрового регистра SCOPE (Италия), включавшего 1363 последовательно поступивших больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ, переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел был независимым прогностическим фактором суммы крупных сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений — относительный риск (ОР) составил 5,3 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,1—18,2 ($p = 0{,}04$) [8].

В 2017 г. опубликованы результаты двух проспективных клинических исследований, специально спланированных, чтобы выяснить возможность перехода на клопидогрел после применения прасугрела или тикагрелора в ранние сроки ОКС.

Исследование TOPIC. В проспективное открытое одноцентровое рандомизированное исследование TOPIC [9] с марта 2014 г. по апрель 2016 г. было включено 646 больных, госпитализированных с ОКС, которым в первые 72 ч после госпитализации было проведено ЧКВ и которые получали сочетание АСК с прасугрелом (57% случаев) или тикагрелором (43% случаев) в течение 1 месяца без осложнений. В исследование не включали больных с внутричерепным кровотечением в анамнезе, крупным кровотечением в последний год, необходимостью в длительном применении антикоагулянтов.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (с ЧКВ в первые 12 ч от начала заболевания) отмечен у 40% больных, в остальных случаях речь шла о нестабильной стенокардии или ИМ без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ.

Средняя фракция выброса левого желудочка составляла 56,4 ± 7,7%, что указывает на фактическое отсутствие больных с сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка.

При ЧКВ в 96% случаев использовался лучевой доступ. Почти во всех случаях (97%) выполнялось коронарное стентирование. Стенты с выделением лекарственного препарата применялись у 91% больных. Стентирование ствола левой коронарной артерии проведено в 4% случаев, венозного шунта — в 1% случаев.

Больные были рандомизированы методом конвертов по группам: продолжение приема АСК в сочетании с прежним блокатором $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов вплоть до 1 года или переход на сочетание АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки с клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Протоколом исследования рекомендовалось широкое применение ингибиторов протонного насоса, которые были назначены в 99% случаев.

Анализ неблагоприятных исходов осуществлялся специалистами, не осведомленными о проводимом лечении.

Сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, неотложной реваскуляризации миокарда, инсульта или кровотечения ≥ 2 типа по классификации Академического исследовательского консорциума (BARC) за 1 год наблюдения составляла 26,3% в группе продолжения прежней антитромбоцитарной терапии и 13,4% в группе перехода на клопидогрел (ОР 0,48, 95% ДИ 0,34—0,68; $p < 0{,}01$). У больных, исходно получавших прасугрел или тикагрелор, результаты не различались. Выраженность эффекта у больных, перенесших ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ или нестабильную стенокардию/ИМ без стойкого подъема сегмента ST, также не различалась.

Существенной разницы по частоте ишемических осложнений не было, и указанное выше преимущество было достигнуто за счет меньшей частоты кровотечений ≥ 2 типа по классификации BARC в группе раннего перехода на клопидогрел (14,9% против 4,0%, ОР 0,30, 95% ДИ 0,18—0,50; $p < 0{,}01$). Кроме того, в группе перехода на клопидогрел реже отмечались любые кровотечения (23,5% и 9,3% соответственно; $p < 0{,}01$), мелкие кровотечения (8,0% и 2,8% соответственно; $p < 0{,}01$) и минимальные кровотечения по критериям группы TIMI (14,2% и 6,2% соответственно; $p < 0{,}01$). Характерно, что это преимущество было достигнуто при использовании ингибиторов протонного насоса практически у всех больных.

В числовом выражении частота ишемических событий (включая смерть от сердечно-сосудистых причин, неотложную реваскуляризацию миокарда или инсульт, взятые по отдельности) оказалась меньшей в группе перехода на клопидогрел.

Таким образом, результаты этого небольшого проспективного одноцентрового клинического исследования, с одной стороны, свидетельствуют в пользу того, что уменьшение интенсивности антитромбоцитарного лечения через 1 месяц после коронарного стентирования в ранние сроки ОКС — переход с сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором на сочетание АСК с клопидогрелом — безопасен, с другой стороны, указывают на существенную выгоду такого подхода за счет уменьшения частоты клинически значимых кровотечений. Очевидно, что полученные данные должны быть подтверждены в более крупных клинических исследованиях. Дальнейшее изуче-

ние необходимо также для лучшего понимания того, у каких категорий больных стоит рассматривать возможность перехода с новых ингибиторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов на клопидогрел в ранние сроки после ОКС, а у каких больных надо стремиться достаточно долго поддерживать более выраженное угнетение функциональной активности тромбоцитов. В частности, важно уточнить роль типа установленных стентов, особенностей выполненного ЧКВ, исходного риска тромботических осложнений и кровотечений у конкретного больного.

Исследование TROPICAL-ACS. В многоцентровое (33 клиники в Европе) проспективное открытое рандомизированное исследование TROPICAL-ACS [10, 11] с декабря 2013 г. по май 2016 г. было включено 2610 больных с острым ИМ после успешного ЧКВ с планируемой длительностью двойной антитромбоцитарной терапии в течение 1 года. В исследование не включали больных с противопоказаниями к применению клопидогрела и прасугрела (активное кровотечение, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе), тяжелым или длительным кардиогенным шоком, необходимостью в длительном применении антикоагулянтов.

ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ отмечен в 55% случаях, ИМ без подъема сегмента ST — в 45% случаев.

При ЧКВ в 59% случаев применялся лучевой доступ. Почти во всех случаях (99%) выполнялось коронарное стентирование. Стенты с выделением лекарственного препарата применялись у 77% больных, биорастворимые каркасы — у 6%. Стентирование ствола левой коронарной артерии проводилось в 1% случаев, венозного шунта — в 2% случаев. Стенозы типов B и C по классификации Американской коллегии кардиологов выявлялись у 88% больных. Полноценный кровоток после ЧКВ восстановлен в 97% случаев.

Перед выпиской больные были рандомизированы про группам: стандартное лечение сочетанием АСК с прасугрелом (в дозе 10 или 5 мг 1 раз в сутки согласно существующим рекомендациям) в течение 1 года либо индивидуализированный подход с возможностью перехода на клопидогрел. В последнем случае в течение 1 недели после рандомизации больные получали прасугрел, затем переходили на прием клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в сутки; через 1 неделю приема клопидогрела определяли остаточную реактивность тромбоцитов с помощью анализатора Multiplate и АДФ в качестве индуктора агрегации. При повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (≥ 46 единиц) возобновляли прием прасугрела, при более низких значениях остаточной реактивности продолжали прием клопидогрела. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом была выявлена у 511 (36%) из 1304 больных, и у 506 из них был возобновлен прием прасугрела.

Анализ неблагоприятных исходов осуществлялся специалистами, не осведомленными о проводимом лечении. Сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта или кровотечения ≥ 2 типа по классификации BARC за 1 год наблюдения составляла 9% в группе непрерывного приема клопидогрела и 7,3% в группе с возможным уменьшением интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии (ОР 0,81, 95% ДИ 0,62—1,06; $p < 0{,}0004$ для эквивалентности, $p = 0{,}12$ для преимущества). При анализе подгрупп оказалось, что, в отличие от ИМ без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, при ИМ со стойким подъемом не исключено преимущество индивидуализированного подхода с возможностью перехода на клопидогрел (ОР в пользу индивидуализированного подхода 0,54 при 95% ДИ 0,35—0,83; *p* для взаимодействия — 0,01). Аналогичная тенденция отмечена у больных не старше 75 лет (относительный риск в пользу индивидуализированного подхода 0,70, 95% ДИ 0,51—0,96; *p* для взаимодействия по одной из статистических моделей — 0,02). Однако очевидно, что неслучайность этих находок требует подтверждения при специально спланированном клиническом изучении.

С другой стороны, несмотря на ранний переход с прасугрела на клопидогрел у части больных, увеличения совокупной частоты ишемических событий (сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта) не произошло (3% в группе непрерывного приема прасугрела и 3% при возможном переходе на клопидогрел; *p* для эквивалентности — 0,01). Не было статистических значимых различий между группами и по частоте каждого из этих неблагоприятных исходов. Тромбоз стента отмечался крайне редко — у 3 человек в группе непрерывного приема прасугрела и у 2 человек в группе возможного перехода на клопидогрел ($p = 0{,}66$).

В отличие от исследования TOPIC, выигрыша в безопасности лечения не было — частота кровотечений ≥ 2 типа по классификации BARC составляла 6,1% и 4,9% соответственно ($p = 0{,}22$). Не было различий между группами и по общей частоте кровотечений (10,5% и 8,7% соответственно; $p = 0{,}14$).

Таким образом, данное исследование указывает на возможность перехода с более активного блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов (прасугрела) на менее активный (клопидогрел) уже через 1 неделю после выписки у части больных с успешно проведенным ЧКВ в ранние сроки после ИМ. Очевидно также, что здесь речь не идет о снижении интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии, поскольку согласно замыслу исследования, на менее активный блокатор $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов переходили только при достаточно низкой остаточной реактивности тромбоцитов после недельного приема клопидогрела. Иначе говоря, было показано, что в случаях, когда клопидогрел обеспечивает достаточно выраженное угнетение функциональной активности тромбоцитов, можно ожидать клинических

результатов, сопоставимых с применением более активного блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов.

С практической точки зрения исследование TROPICAL-ACS подтверждает, что рутинная оценка функциональной активности тромбоцитов не требуется для коррекции двойной антитромботической терапии после коронарного стентирования. Однако такой подход может, по-видимому, оказаться полезным для части больных в случаях, когда вскоре после начала лечения прасугрелом или тикагрелором выявляются ограничения медицинского или финансового характера к их дальнейшему применению.

Очевидно, что помимо размеров, а также особенностей контингентов включенных больных и их лечения, исследования TOPIC и TROPICAL-ACS различаются характером перехода с более интенсивной антитромбоцитарной терапии на сочетание АСК с клопидогрелом — фактически у всех больных через 1 месяц в исследовании TOPIC и избирательный, с обеспечением достаточно выраженного подавления функциональной активности тромбоцитов на клопидогреле в исследовании TROPICAL-ACS. Соответственно, вопрос о том, у какой категории больных с ОКС, не имеющих осложнений в начале применения прасугрела или тикагрелора, мог бы быть оправдан переход на клопидогрел, остается открытым. Очевидно только, что накопленные факты пока касаются больных с ОКС после коронарного стентирования, не имеющих тромботических осложнений и иных симптоматических показаний для решения о смене блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов.

Современные клинические рекомендации. В начале сентября 2017 г. появилась обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца [5]. В ней предусмотрена возможность смены блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов в составе двойной антитромбоцитарной терапии не только в ранние сроки лечения ОКС, но и в дальнейшем. Отмечено, что «смена блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов может рассматриваться при побочных эффектах/непереносимости в соответствии с предложенными алгоритмами» (класс рекомендации IIb, степень доказанности C). Алгоритм перехода с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел после ОКС предусматривает прием внутрь 75 мг клопидогрела через 24 ч после последнего приема прасугрела и 600 мг клопидогрела через 24 ч после последнего приема тикагрелора с последующим переходом на стандартную дозу клопидогрела — 75 мг 1 раз в сутки (класс рекомендации IIb).

В согласительном документе по антитромботической терапии после кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца и/или фибрилляцией предсердий, подготовленном рабочей группой по тромбозу Европейского кардиологического общества, при возобновлении антитромбоцитарной терапии также предлагается перейти с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел, в то время как применять сниженные дозы прасугрела или тикагрелора после кровотечения у больных с ОКС не рекомендуется из-за отсутствия данных об их эффективности [12].

Заключение. Накапливаются факты о возможности перехода с сочетания более активных блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов на клопидогрел в составе двойной антитромбоцитарной терапии через некоторое время после острого коронарного синдрома. Такая возможность предусмотрена в современных клинических рекомендациях для случаев, когда развиваются серьезные побочные эффекты (прежде всего кровотечения), возникает необходимость в длительном лечении антикоагулянтами или выявляется непереносимость прасугрела или тикагрелора, назначенных в начале лечения. Однако категории больных, у которых оправдано широкое применение подобного подхода, остаются невыясненными.

Сведения об авторе

Явелов Игорь Семенович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НИМЦ профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
yavelov@yahoo.com

Литература

1. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. JACC 2008; 51:2028—2033.

2. 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; 32:2933—2944.

3. 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.

4. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society

of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. [Epub ahead of print]

5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print]

6. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. Am Heart J 2017; 183:62—68.

7. Dery JP, Mehta SR, Fisher HN et al. Baseline characteristics, adenosine diphosphate receptor inhibitor treatment patterns, and in-hospital outcomes of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention in the prospective Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT). Am Heart J 2016; 181:26—34.

8. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. EuroIntervention 2017; 13:459—466.

9. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J 2017; DOI:10.1093/eurheartj/ehx175. [Epub ahead of print]

10. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. Thromb Haemost 2017; 117:188—195.

11. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4. [Epub ahead of print]

12. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2017; 38:1455—1462.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Санофи, что не повлияло на собственное мнение авторов.
Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Sanofi Company that did not affect the authors' own opinion.

Антитромботическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

М. Ю. Гиляров[1], Е. В. Константинова[2]

[1] ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова», Департамент здравоохранения г. Москвы; ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

[2] ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова», Департамент здравоохранения г. Москвы

Резюме. Фибрилляция предсердий (ФП) встречается в популяции пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с частотой 2—23%. Вероятность такого сочетания выше среди пациентов пожилого возраста, с исходно высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. ФП усиливает ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, включая ишемический инсульт, и ухудшает прогноз. В статье рассматриваются современные подходы к ведению пациентов с ОКС и ФП. Оптимально подобранная антитромботическая терапия способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечения. В большинстве случаев, при наличии ФП у пациента с ОКС, к стандартной двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) присоединяется антикоагулянт, то есть проводится тройная антитромботическая терапия (ТАТ). Оптимальным, единственно возможным в настоящее время выбором для ДАТ в составе ТАТ является назначение клопидогрела в комбинации с аспирином в низких дозах (75—100 мг/сут).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, тройная антитромботическая терапия, пероральные антикоагулянты, клопидогрел, риск кровотечений. (Неотложная кардиология 2107; № 3:28—37)

Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation

M. Yu. Gilyarov[1, 2], E. V. Konstantinova[1, 3]

[1] Pirogov First Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

[3] Pirogov Russian National Research Medical University

Abstract. The incidence of atrial fibrillation (AF) in acute coronary syndromes ranges from 2% to 23%. The main clinical prognostic markers of risk for AF in patients with acute coronary syndromes are advanced age, tachycardia on admission, and advanced heart failure. AF increases the risk of worsening ischaemia, heart failure, and thromboembolic complications. Patients with acute coronary syndromes who develop AF have higher in-hospital and long-term mortality. Up-to-date approaches to the management of patients with acute coronary syndromes and AF are considered. Optimally tailored anti-thrombotic therapy is able to lower the risk of repeated atherothrombotic episodes, ensure prevention of cardioembolic events at the minimal bleeding risk. Patients with acute coronary syndromes require dual antiplatelet therapy with aspirin and a second agent, and oral anticoagulants when AF is present (triple antithrombotic therapy). Clopidogrel combined with low dose acetylsalicylic acid (75—100 mg/day) is the only possible and optimal choice of dual antiplatelet therapy as a part of the triple anti-thrombotic therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, triple antithrombotic therapy, oral anticoagulant, clopidogrel, bleeding risk. (Emergency Cardiology 2017; № 3:28—37)

Введение

Назначение аспирина и в дополнение к нему второго антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии [1—3]. Более 10 лет назад было убедительно доказано, что сочетание аспирина с клопидогрелом обладает достоверным преимуществом над монотерапией аспирином [4—6]. Клопидогрел может применяться у пациентов с ОКС любого типа, вне зависимости от риска неблагоприятного исхода и подхода к ведению больного (за исключением необходимости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой аспирину при его непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии).

В настоящее время, помимо аспирина, вторым компонентом ДАТ может быть выбран один из блокаторов P2Y12-рецепторов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел.

Важным вопросом является переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом, например, риска кровотечений, который закономерно возрастает, когда есть необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата, то есть проведения тройной антитромботической терапии (ТАТ). Одним из таких случаев является наличие фибрилляции предсердий (ФП) у пациента с ОКС.

Фибрилляция предсердий встречается в популяции пациентов с ОКС с частотой 2—23%, при этом у 4—7% пациентов с ОКС она впервые выявляется во время госпитализации. Вероятность такого сочетания выше среди пациентов пожилого возраста, с исходно высо-

кой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности [7].

Наличие ФП у больного с ОКС, независимо от типа (с подъемом и без подъема сегмента ST), повышает вероятность ишемических и геморрагических событий и риск смерти. ФП усиливает ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, включая ишемический инсульт, и ухудшает прогноз [7, 8].

При ОКС возможны три клинических сценария:

1. ОКС развивается у больного с известной пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой ФП.
2. ФП впервые зарегистрирована в остром периоде ОКС.
3. ФП развивается в течение года после ОКС.

Таблица 1. Шкала стратификации риска кардиоэмболий CHA_2DS-VASc

Фактор риска		Баллы
C	Сердечная недостаточность (фракция выброса < 40%)	1
H	Артериальная гипертония	1
A_2	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S_2	Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистая патология	1
A	Возраст 65—74 года	1
Sc	Женский пол	1

Адаптировано из [10].

Необходимость антикоагулянтной терапии у пациента с ОКС и ФП

При наличии ФП механизмы тромбообразования в ушке левого предсердия существенно отличаются от процесса формирования тромба над поврежденной атеромой в коронарных артериях при развитии ОКС. У больного с ОКС и ФП требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (включая ишемический инсульт) и повторных атеротромботических эпизодов. Согласно существующим рекомендациям, длительность ДАТ после ОКС, как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, должна составлять 12 месяцев [1—3]. К сожалению, ДАТ недостаточно эффективна в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП, как было показано в исследовании ACTIVE-W [9]. Поэтому важнейшим вопросом является определение необходимости дополнительного назначения антикоагулянта. В настоящее время количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ОКС и ФП, ограничено, и рекомендации относительно использования антикоагулянтной терапии во многом основаны на исследованиях, посвященных стабильным больным с ФП, и на результатах регистров — данных «реальной практики».

Показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а риском инсульта и других кардиоэмболий, определяемых по шкале CHA_2DS_2-VASc [10] (табл. 1).

Общая сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — умеренный риск (единственный балл за женский пол не учитывается); 2 балла и более — у пациента высокий риск инсульта и системных эмболий — необходим постоянный прием антикоагулянтов.

В связи с тем, что у пациентов с ОКС всегда имеется 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, «присуждаемый» за сердечно-сосудистое заболевание, общую сумму баллов, равную 2 и более, имеют довольно много пациентов с ФП. Необходимо отметить, что по данным Chao et al [11], у больных с ФП и атеросклеротическим заболеванием сосудов (например, ОКС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза для мужчин и в 2,1 раза для женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно, что может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта, даже если у пациента не имеется дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [11].

При необходимости сочетания ДАТ и перорального антикоагулянта в качестве последнего до недавнего времени мог быть назначен исключительно варфарин. Однако Объединенный консенсус Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (2015 г.) рекомендует в качестве возможного антикоагулянтного компонента ТАТ также препарат из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатран, ривароксабан или апиксабан [12]. Все НОАК могут в равной степени использоваться в составе ТАТ у пациента с ОКС и ФП.

Выбор оптимальной антиагрегантной терапии у пациента с ОКС и ФП

Несмотря на появление в последние несколько лет новых препаратов из группы блокаторов P2Y12-

рецепторов, необходимо учитывать, что максимальный опыт клинического применения в составе ТАТ накоплен в отношении сочетания аспирина и клопидогрела.

Прежде всего, выбор оптимальной ДАТ в составе ТАТ должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой в отношении комбинированного лечения и переносимости отдельных антитромботических препаратов [13]. С этой точки зрения, данных о применении тикагрелора и прасугрела в комбинации с аспирином и антикоагулянтом у больных с ОКС с ФП пока недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы о возможности их использования в составе ТАТ [14—16].

В проведенном Sarafoff et al исследовании [17] убедительных данных о большей эффективности или безопасности тикагрелора или прасугрела в сравнении с клопидогрелом в составе ТАТ получено не было [17]. Европейские эксперты в настоящее время не рекомендуют назначение тикагрелора или прасугрела при проведении ТАТ [18].

Таким образом, наряду с аспирином препаратом выбора у пациента с ОКС, нуждающегося в назначении постоянной антикоагулянтной терапии, является клопидогрел.

Безопасность антитромботической терапии у пациента с ОКС и фибрилляцией предсердий

ТАТ повышает риск кровотечений у пациента, при этом, по данным Lamberts et al [19], он особенно высок в начале терапии (данные получены при комбинации ДАТ с варфарином) и остается повышенным относительно других вариантов антитромботической терапии все время ее проведения.

Для обеспечения максимальной безопасности ТАТ необходимо у каждого пациента определить риск кардиоэмболий, выбрать оптимальный состав ТАТ и режим приема препаратов, наметить длительность приема каждого из них и оценить риск кровотечений. Важны также выбор доступа для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тип установленного стента, что в идеальных условиях должно также быть соотнесено с риском кровотечений у каждого пациента [20—22].

Для оценки риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты, ранее предлагалось применять шкалу HAS-BLED [23], однако в последних рекомендациях предлагается использовать более широкий список факторов риска кровотечений; эти факторы разделены на немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые [24] (табл. 2). Данная таблица является, по сути, компиляцией всех наиболее известных шкал по оценке риска кровотечений — HAS-BLED, ABC, ATRIA, HEMORR$_2$HAGES и ORBIT. Большинство факторов риска в соответствующих шкалах имеют вес в 1 балл, кроме кровотечения в анамнезе по шкале HEMORR$_2$HAGES, оцениваемого в 2 балла. Высокий риск кровотечения имеется у пациентов с тремя и более факторами риска. Однако высокий риск кровотечения не является причиной для отказа от назначения антикоагулянтов, а лишь говорит о необходимости более пристального наблюдения за пациентом и коррекции тех факторов, которые можно устранить или ослабить [24].

В целом, при выборе тактики назначения антикоагулянтов для профилактики инсультов у пациентов с ФП и ОКС можно руководствоваться следующей схемой (рис. 1).

У пациента с ОКС и ФП при первичном ЧКВ рекомендуется использовать лучевой доступ и при низком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED 2 балла и менее) делать выбор в пользу имплантации стента с лекарственным покрытием нового поколения.

Таблица 2. Факторы риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты

Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертония (особенно систолическое АД > 160 мм рт. ст.)
Лабильное МНО (время терапевтического диапазона < 60%) у больных, принимающих антагонисты витамина К
Прием препаратов, увеличивающих риск кровотечений (НПВС, антитромбоцитарные препараты)
Злоупотребление алкоголем
Потенциально модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа или функции тромбоцитов
Немодифицируемые факторы риска
Возраст (> 65 лет, > 75 лет)
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Диализ, трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры — факторы риска
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста 15
Уровень креатинина сыворотки / рассчитанный клиренс креатинина

АД — артериальное давление; МНО — международное нормализованное отношение; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

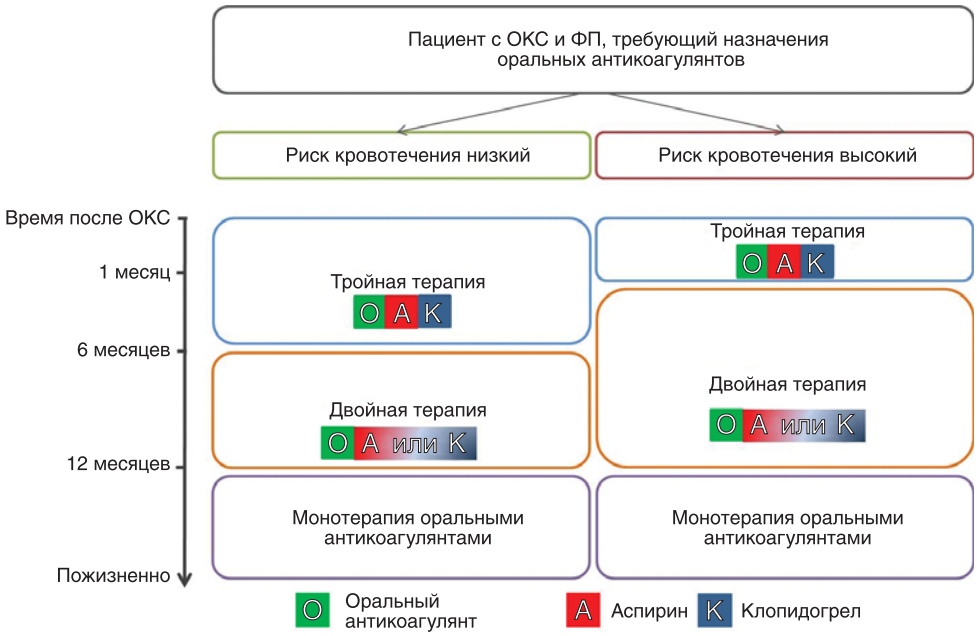

Рисунок 1. Тактика назначения антикоагулянтов у пациентов с ОКС и ФП.

Для снижения риска проводимой ТАТ в качестве антиагрегантов рекомендуется использовать клопидогрел в сочетании с аспирином в низкой дозе (75—100 мг/сут).

При использовании в составе ТАТ варфарина следует добиваться целевых показателей международного нормализованного отношения (МНО), составляющих 2,0—2,5, при выборе в качестве антикоагулянта одного из НОАК они назначаются в наименьших эффективных дозах: ривароксабан — 15 мг 1 раз в сутки, дабигатран — 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан — 2,5 мг 2 раза в сутки.

Чем меньше продолжительность ТАТ, тем она безопаснее, поэтому срок совместного приема трех антитромботических препаратов должен быть возможно меньшим и корректироваться в динамике в зависимости от развития клинической ситуации.

У пациента с ОКС после первичного ЧКВ при низком риске кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≤ 2) рекомендованная длительность ТАТ составляет 6 месяцев с последующей отменой одного из антиагрегантных препаратов; терапия антикоагулянтом и аспирином либо клопидогрелом продолжается далее до 12 месяцев, и в дальнейшем пациенту назначается только пероральный антикоагулянт.

При наличии у пациента высокого риска кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) необходимо принимать во внимание тип установленного стента. Если установлен голометаллический стент, длительность ТАТ составляет 1 месяц, если установлен стент с лекарственным покрытием — 3—6 месяцев (в зависимости от поколения стента); далее назначаются антикоагулянт и один из антиагрегантов (аспирин либо клопидогрел) на срок до 12 месяцев и далее только антикоагулянт неопределенно долго.

Применение ингибиторов протонного насоса

При применении антитромботических препаратов кровотечения чаще всего возникают в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, и их частоту можно уменьшить назначением ингибиторов протонного насоса. Эти препараты следует обязательно назначать пациенту с ОКС в следующих случаях: при наличии «язвенного» анамнеза; при необходимости длительного применения НПВС или глюкокортикостероидов; при наличии у пациента двух и более из следующих факторов: возраст старше 65 лет, наличие гастроэзофагального рефлюкса, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, постоянное употребление алкоголя, *совместное назначение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии* [3].

Изменения антитромботической терапии в случае кровотечения

Как обсуждалось выше, наибольшее опасение при ДАТ и особенно ТАТ вызывает риск кровотечений. Однако кровотечение, даже попадающее под определение «большое кровотечение», ни в коем случае не должно рассматриваться как однозначная причина

отмены всей антитромботической терапии у пациента с ОКС, особенно после ЧКВ, нуждающегося в антикоагулянтной терапии.

При сопоставлении представленных ранее шкал стратификации рисков ишемических событий и кровотечений обращает на себя внимание наличие в них общих (единых) факторов, а это означает, что пациенты с повышенным риском кровотечений — это те же пациенты, у которых повышен риск тромботических событий.

Кровотечение само по себе может спровоцировать протромботические реакции помимо тех, которые связаны с прекращением действия антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. Но и прекращение их приема увеличивает вероятность тромботических событий из-за постепенного восстановления функции тромбоцитов и активности факторов коагуляции. Решение о прекращении приема антитромботических препаратов может стать пусковым механизмом развития потенциально смертельного тромботического эпизода.

Если у пациента, находящегося на ТАТ или ДАТ, развивается кровотечение, первоочередная задача — найти и по возможности устранить его источник.

Большое кровотечение (приведшее к нарушениям сердечной деятельности, дыхания, потребовавшее хирургического лечения или переливания крови) всегда требует срочной госпитализации больного. В случае большого кровотечения бывает необходимо восстановить гемодинамическую стабильность, для чего требуется инфузионная, а иногда и инотропная терапия.

Даже если кровотечение нельзя расценить как серьезное или большое, факт его развития может привести к отмене врачом (или пациентом) необходимой антитромботической терапии, поэтому любое кровотечение на фоне ДАТ или ТАТ всегда оказывается серьезной проблемой.

Для обеспечения надлежащей приверженности пациента к лечению необходимы прежде всего понимание врачом необходимости тех или иных профилактических и лечебных подходов и его способность убедить в этом больного. По данным Французского регистра REGINA, проводившегося как опрос врачей разных специальностей относительно их готовности прервать антитромботическую терапию у пациента после ЧКВ в случае кровотечения, многие кардиологи, не говоря уже о врачах других специальностей, оказались готовы отказаться от ДАТ, когда в этом не было необходимости [25].

Хотя однозначной рекомендации по алгоритму действий для всех клинических ситуаций быть не может, всегда необходимо сопоставить клиническое значение возникшего кровотечения, возможность его повторения и утяжеления, с одной стороны, и последствия отказа от надлежащего антитромботического лечения — с другой.

Согласно последнему Европейскому консенсусу (2016 г.), риски тромботических событий, в частности, по шкале CHA_2DS_2-VASc, несколько модифицированы: наличие 6 и более баллов расценивается как очень высокий риск, 4—5 баллов — как высокий риск, 2—3 балла — как умеренный риск, 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин — как промежуточный риск, 0 баллов у мужчин или 1 балл у женщин — как низкий риск. Риск атеротромботических событий также подразделен на 5 градаций: 8 дней со дня имплантации покрытого стента (DES) и 30 дней со дня имплантации голометаллического стента (BMS) — очень высокий риск, 8—30 дней после имплантации DES и 1—12 месяцев после имплантации BMS — высокий риск, 1—12 месяцев после имплантации DES — умеренный риск, стабильные формы ИБС — низкий и промежуточный риск [26].

В случае большого кровотечения, когда пациент уже находится на терапии одним антиагрегантом и антикоагулянтом, рекомендовано отменить антиагрегант и продолжить антикоагулянтную терапию [26].

У пациента, получающего ТАТ, в случае развития большого кровотечения рекомендуется прервать терапию одним из антиагрегантов (аспирин или клопидогрел). При этом клопидогрел в комбинации с антикоагулянтом представляется оптимальным выбором по своему профилю эффективности и безопасности.

Намного чаще в реальной практике наблюдаются ситуации, вообще не требующие коррекции проводимой антитромботической терапии. Это так называемые «надоедливые» кровотечения (легко образующиеся синяки, кровотечения из десен при чистке зубов, незначительные кровотечения из мелких царапин), возникновение которых прежде всего снижает качество жизни пациентов. Для сохранения приверженности к антитромботической терапии в этих случаях необходимо в первую очередь по возможности устранить факторы, способствующие кровоточивости (активное лечение сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровотечению, отмена лекарственных средств, повышающих риск кровотечений, если в них нет крайней необходимости).

В любом случае необходимо полное понимание не только пациентом, но в первую очередь врачом несопоставимости последствий незначительных (и даже более серьезных, но обратимых при своевременном лечении) кровотечений и риска развития коронарного тромбоза или ишемического инсульта.

Возможность полного отказа от тройной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП

Назначение ДАТ в комбинации с антикоагулянтной терапией пациенту с ОКС и ФП практически является балансированием между целевым снижением рисков повторного атеротромботического события,

включая возможность тромбоза стента, возникновением ишемического инсульта и риском развития кровотечения, при этом ТАТ в 2—4 раза опаснее ДАТ в отношении риска крупных кровотечений, в том числе со смертельным исходом [27]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение приводит к смерти, при этом примерно половину из них составляют внутричерепные и половину желудочно-кишечные.

В настоящее время в отношении пациентов, нуждающихся как в ДАТ, так и в постоянной антикоагулянтной терапии, активно обсуждается вопрос возможности полного отказа от ТАТ в пользу использования только двух лекарственных средств — антикоагулянта и одного антиагреганта, хотя этот подход пока не утвержден Российскими и Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с различными типами ОКС [3, 28].

В 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOEST и крупного многолетнего наблюдательного регистра, проведенного в США, продемонстрировавших возможность назначения антикоагулянта в комбинации с клопидогрелом без аспирина пациентам с наличием показаний к проведению ТАТ [29, 30].

В открытое многоцентровое Европейское исследование WOEST вошли 573 пациента после ЧКВ, находившихся на терапии варфарином, из них 69% получали его вследствие ФП [29]. Пациенты были рандомизированы на две группы, в одной из которых проводилась ТАТ, а в другой были назначены антикоагулянт и клопидогрел. За 12 месяцев наблюдения в группе клопидогрела в сравнении с группой ТАТ наблюдалось достоверное снижение риска всех кровотечений на 64% без увеличения риска тромботических событий, включая повторную реваскуляризацию, инфаркт миокарда, инсульт. Более того, в группе клопидогрела наблюдалась сопоставимая по сравнению с группой ТАТ частота регистрации комбинированной конечной точки (кровотечение, инфаркт миокарда, инсульт, смерть от всех причин). Таким образом, у пациентов с ФП после проведенного ЧКВ комбинация клопидогрела и антикоагулянта в сравнении с ТАТ оказалась столь же эффективной и более безопасной в плане частоты кровотечений.

Аналогичные результаты были получены по данным реальной клинической практики в крупном наблюдательном регистре, проводившемся в США с 2001 по 2009 гг. [30]. В него вошли в общей сложности 12 165 пациентов с ФП, госпитализированных с ИМ или перенесших ЧКВ, у которых риск инфаркта миокарда, коронарной смерти, ишемического инсульта и кровотечения оценивались за годовой период наблюдения. В регистр оказались включены пациенты, получающие антитромботические препараты в разных комбинациях, что позволило сопоставить эффективность и безопасность ДАТ, ТАТ, сочетания аспирина и антикоагулянта и сочетания клопидогрела с антикоагулянтом. По результатам наблюдения клопидогрел в сочетании с антикоагулянтом не уступал ТАТ по эффективности предупреждения коронарных событий и был безопаснее в плане частоты кровотечений. В обоих исследованиях пероральным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К.

Выявленные у стабильных больных с ФП преимущества НОАК в сравнении с варфарином в отношении профиля безопасности и удобства практического применения послужили предпосылками организации и проведения рандомизированных клинических исследований с прицельным изучением возможности их применения в комбинации с антиагрегантами у пациентов с ФП после ЧКВ, проведенного в том числе по причине ОКС.

В ноябре 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования PIONEER AF-PCI, в которое были включены 2124 пациента с ФП после проведенного ЧКВ с имплантацией стента [31]. Традиционная стратегия применения ТАТ (в состав которой входили варфарин и ДАТ) сравнивалась с терапией ривароксабаном, 15 мг/сут, и одним из блокаторов P2Y12-рецепторов. Отдельно была выделена еще одна группа больных, получавших ДАТ в сочетании с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг два раза в сутки). Выделение такой группы стало одним из лимитирующих факторов исследования, так как указанная доза ривароксабана не утверждена для лечения пациентов с ФП. Первичной конечной точкой исследования было развитие клинически значимого кровотечения, которое определялось как совокупность больших кровотечений по шкале TIMI, небольших кровотечений по шкале TIMI и кровотечений, требующих медицинского вмешательства, за период 12 месяцев лечения. Можно отметить, что в отличие от исследования WOEST, в котором в течение года ТАТ получили 66% участников, в исследовании PIONEER таковых было только 22%.

Основным результатом исследования PIONEER AF-PCI являлась меньшая частота кровотечений в обеих группах пациентов, получавших ривароксабан в комбинации с антиагрегантной терапией, по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную ТАТ, включая антагонисты витамина К. Так, при применении ривароксабана в дозе 15 мг/сут в сочетании с клопидогрелом, по сравнению с терапией варфарином в комбинации с ДАТ, риск клинически значимого кровотечения был ниже на 41% (16,8% по сравнению с 26,7%; ОР 0,59; 95% ДИ 0,47—0,76; $p < 0{,}001$) на протяжении 12 месяцев терапии. При приеме ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в сочетании с ДАТ отмечалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% по сравнению с терапией варфарином и

ДАТ (18,0% по сравнению с 26,7%; ОР 0,63; 95% ДИ 0,50—0,80; $p < 0,001$).

Gibson et al отметили, что лимитирующим фактором однозначной трактовки результатов исследования PIONEER стало многообразие групп пациентов с учетом режимов дозирования и выбора препаратов и вариаций продолжительности терапии (1, 6 и 12 месяцев), что не позволило сделать определенных выводов в отношении сравнительной эффективности разных режимов антитромботической терапии [31]. Наблюдалась сходная частота для конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистого события, инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза стента).

По-видимому, чтобы получить более точный ответ на вопрос о возможности полного отказа от ТАТ в пользу применения антикоагулянта и одного из антиагрегантов, необходимы не только дополнительные анализы данных завершившихся исследований по подгруппам, но и получение новых данных, в том числе с другими НОАК. Для оценки эффективности и безопасности дабигатрана в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором по сравнению с варфарином в той же комбинации и традиционной ТАТ у пациентов с ФП после ЧКВ организовано исследование REDUAL PCI. В исследовании AUGUSTUS будут получены данные о возможности эффективного и безопасного применения апиксабана в комплексной терапии пациентов с ИБС и ФП, нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии.

Какой из антиагрегантов выбрать в качестве монотерапии в комбинации с антикоагулянтом?

Однозначного ответа на вопрос, какой из антиагрегантов — аспирин или клопидогрел — в составе ТАТ должен быть отменен при переходе на терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантом, не существует. При ответе на этот вопрос можно руководствоваться следующими данными.

Наиболее частым источником кровотечений при любой антитромботической терапии являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта [32, 33]. Консенсусные документы определяют, что большинство желудочно-кишечных кровотечений, возникших при совместном назначении аспирина и клопидогрела, в том числе при проведении ТАТ, связано в большей степени с аспирином, чем с клопидогрелом [26, 33, 34].

Кроме того, как показали клинические исследования WOEST и PIONEER, комбинация клопидогрела с пероральным антикоагулянтом оказалась сопоставимой или даже превосходящей ТАТ по показателям эффективности и безопасности. Такие же результаты были получены в реальной клинической практике, по данным крупного регистра [30].

Заключение

У значительной части пациентов с ОКС, особенно пожилых, имеется ФП с высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. Наличие ФП усиливает ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, включая ишемический инсульт, и ухудшает прогноз.

В большинстве случаев при наличии ФП у пациента с ОКС несколько месяцев должна проводиться ТАТ. Оптимально подобранная антитромботическая терапия у пациента с ОКС способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. С этой целью при назначении в составе ТАТ варфарина рекомендуется поддерживать МНО в целевом диапазоне 2,0—2,5, а при выборе НОАК они используются в наименьших эффективных дозах.

Оптимальным, единственно возможным в настоящее время выбором для ДАТ в составе ТАТ является назначение клопидогрела в комбинации с аспирином в низких дозах (75—100 мг/сут). Не рекомендуется использование в составе ТАТ тикагрелора и прасугрела.

При переходе после проведения ТАТ на терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантным препаратом можно рекомендовать клопидогрел, продемонстрировавший в такой комбинации высокую эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с ОКС и ФП.

Сведения об авторах

Гиляров Михаил Юрьевич — д. м. н., заместитель главного врача по терапевтической помощи ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.
Электронная почта gilarov@gmail.com

Константинова Екатерина Владимировна — д. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова РНИМУ им. Н. И. Пирогова, врач-кардиолог ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная кардиология 2014; № 1:42—62.

2. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569—2619.

3. 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 European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37:267—315.

4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Additon of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366:1607—1621.

5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179—1189.

6. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al.; on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003; 107:966—972.

7. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. J Cardiol 2015; 66:148—154.

8. Braga CG, Ramos V, Martins J et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. Rev Port Cardiol 2015; 34:403—410.

9. Conolly SJ, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:1903—1912.

10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137:263—272.

11. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? JACC 2015; 65:635—642.

12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17:1467—1507.

13. Gaubert M, Laine M.,Richard T, Fournier N et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients. Int J Cardiol 2014; 173:120—112.

14. Lopes RD, Rao M, Simon DN et al. Triple Versus Dual Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. Am J Med 2016; pii: S0002-9343(16)30025-0.

15. Beitelshees AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. Pharmgenomics Pers Med 2015; 8:43—61.

16. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet 2015; 386:281—291.

17. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol 2013; 61:2060—2066.

18. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J 2014; 35:3155—3179.

19. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation 2012; 126:1185—1193.

20. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Clinical Relevance of Anticoagulation and Dual Antiplatelet Therapy to the Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation and Recent Percutaneous Coronary Intervention With Stent. J Clin Med Res 2016; 8:153—161.

21. Liu J, Fan M, Zhao J et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. Int J Cardiol 2016; 205:89—96.

22. Verheugt FW. Triple therapy for percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: standard of care, or a nightmare soon to end? J Thromb Haemost 2015; 13:S332—5.

23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 138:1093—1100.

24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37:2893—2962.

25. Collet JP, Aout M, Alantar A et al. Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the REGINA survey. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102:697—710.

26. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of CardiologyWorking Group on Thrombosis. Eur Heart J 2016; 0:1—11.

27. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. Circulation 2010; 121:2067—2070.

28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по кардиологии. Неотложная кардиология 2016; № 2:26—62.

29. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107—1115.

30. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. JACC 2013; 62:981—989.

31. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patient with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375:2423—2434.

32. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions. J Geriatr Cardiol 2011; 8:207—214.

33. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to ADP associated with ischemia and bleeding. JACC 2013; 62:2261—2273.

34, Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A NorthAmerican perspective. Thromb Haemost 2011; 106:572—584.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Рестенозы после стентирования коронарных артерий: факторы риска возникновения, потенциальные возможности профилактики, способы устранения

Д. В. Шамес, А. С. Галявич, З. М. Галеева, Л. В. Балеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация

Резюме. Проблема рестеноза коронарных артерий после стентирования появилась одновременно с внедрением этого метода в клиническую практику. Первые стенты были голометаллическими и не могли препятствовать пролиферации гладкомышечных клеток и возникновению рестеноза. Частота рестеноза после имплантации голометаллических стентов при долгосрочном наблюдении составляла около 30%. Для решения этого вопроса были разработаны коронарные стенты, выделяющие лекарственные препараты с антипролиферативными свойствами. Применение первого поколения таких стентов значительно уменьшило риск рестеноза внутри стента, однако при этом повышался долгосрочный риск тромбоза стента. Поиск более безопасных подходов привел к появлению нового поколения стентов, обладающих лекарственным покрытием с инновационными платформами, полимерами и антипролиферативными препаратами. Нержавеющая сталь сменилась сплавами из кобальт-хрома и платины-хрома, был предложен новый дизайн ячеек стента, позволяющий уменьшить их толщину. Для улучшения качества антипролиферативного покрытия были использованы новые препараты из ряда лимусов. В результате новое поколение стентов, выделяющих лекарственные препараты, способствовало уменьшению частоты поздних тромбозов. Недавно были разработаны типы стентов с биорастворимыми каркасами. В этой статье описаны важные аспекты и клинические результаты применения голометаллических и покрытых стентов, предикторы возникновения рестеноза, возможности его профилактики и способы устранения.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, стент с лекарственным покрытием, профилактика. (Неотложная кардиология 2017; № 3:38—46)

Coronary in-stent restenosis: risk factors, prevention, and treatment

D. V. Shames, A. S. Galyavich, Z. M. Galeeva, L. V. Baleeva

Department of Cardiology, Kazan state medical university, Kazan, Russian Federation

Abstract. As soon as coronary stent placement was introduced into the clinical practice, it became apparent that it can be followed by in-stent restenosis. The first-generation stents were bare-metallic, and did not suppress proliferation of smooth muscle cells responsible for restenosis. The long-term rates of restenosis after bare-metal stent placement approached 30%. In order to address this problem, new stents were designed that could release drugs with antiproliferative effects. The first generation of such drug-eluting stents significantly reduced the risk of in-stent restenosis, but increased the long-term risk of stent thrombosis. Further research resulted in the appearance of safer stents, in which stainless steel was replaced with cobalt/chromium or platinum/chromium alloys, stent struts became thinner, and new limus-drugs were used to improve antiproliferative properties of the stent cover. As a result, new generations of drug-eluting stents decreased the incidence of late thromboses. The latest promising technology is stents with bioresorbable scaffolds. Our paper discusses key characteristics and clinical performance of bare-metallic and drug-eluting stents, as well as predictors of in-stent restenosis and the ways of its prevention and treatment.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary artery restenosis, ischemic heart disease, drug eluting stent, prevention. (EmergencyCardiology 2017; № 3:38—46)

Введение

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие успехи в профилактике и лечении ИБС, она по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых индустриальных стран — до 31,3% случаев смерти вызваны заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1].

В 2015 г. коэффициент смертности (число умерших на 100 000 населения) от сердечно-сосудистых заболеваний в России составил 631,8 [1], тогда как в развитых европейских странах он в 3—4 раза ниже [2]. Среди причин сердечно-сосудистой смертности на первом месте стоит ИБС (335,1 случаев на 100 000 населения, или 52,5%), на втором — цереброваскулярные заболевания (197,9 случаев на 100 000 населения, или 31,3%) [1].

В последние десятилетия чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) стало одним из широко применяемых методов инвазивного лечения при ИБС. Стентирование коронарных артерий при остром коронарном синдроме (ОКС) приводит к сохранению жизнеспособного миокарда, предупреждению хро-

нической сердечной недостаточности (ХСН), снижению смертности. При стабильной ИБС стентирование значительно улучшает качество жизни пациента. В настоящее время существует большое количество коронарных стентов, начиная от голометаллических и заканчивая биорастворимыми каркасами.

Два патологических процесса после имплантации стента приводят к осложнениям: рестеноз и тромбоз. Опасность возникновения рестеноза привела к поиску различных лекарственных препаратов, которые остановили бы этот процесс. Однако проблема профилактики рестенозов пока окончательно не решена.

Определение

Рестеноз — это сужение просвета сосуда, составляющее ≥ 50% на протяжении коронарного стента и/или на участке до 5 мм от его проксимального или дистального конца. Симптомы, сопряженные с рестенозом, могут потребовать повторного стентирования участка с ранее установленным стентом (реваскуляризация целевого поражения) и/или вмешательства на другом участке того же сосуда (реваскуляризация целевого сосуда) [3, 4, 5].

Клинические проявления и прогноз

Обычно рестеноз в области стентирования проявляется возникновением стенокардии или безболевой ишемии миокарда (ББИМ). При этом большинство авторов считают, что этот процесс имеет относительно доброкачественное течение и не вызывает неотложных ситуаций [6, 7]. Однако Chen et al не считают рестеноз в области стентирования стабильным процессом, так как, по их данным, в 10% случаев клиническим проявлением рестеноза является инфаркт миокарда и в 27% случаев — нестабильная стенокардия [8].

Если рестеноз дебютировал как ОКС, то большие нежелательные коронарные события (БНКС) — инфаркт миокарда с зубцом Q или смерть — в течение 6 месяцев встречаются чаще, чем среди тех, у кого рестеноз проявился не как ОКС (стабильная стенокардия и ББИМ). У пациентов с инфарктом миокарда риск БНКС в 2,1 раза выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией, и в 4 раза выше, чем у пациентов из группы «не-ОКС». У пациентов с нестабильной стенокардией и пациентов из группы «не-ОКС» частота БНКС в течение 6 месяцев не различается, однако реваскуляризация целевого поражения наблюдается чаще в группе пациентов с нестабильной стенокардией. Внутри группы «не-ОКС» различий в риске БНКС не наблюдается [9].

В 1980—1990-е гг. применялись чисто металлические стенты. При этом внутристентовый стеноз развивался примерно в 30% случаев. Разработка первых стентов, выделяющих паклитаксел или сиролимус, позволила значительно снизить частоту рестеноза, но полностью устранить эту проблему не удалось.

На данный момент существует 4 вида стентов с лекарственным покрытием: с устойчивым полимером, с биосовместимым полимером, с биодеградируемым полимером, а также бесполимерные стенты. Скорость выделения лекарственного препарата из покрытия и прогноз у разных видов стентов различаются [11].

В частности, частота реваскуляризации целевого поражения (РЦП) после стентирования голометаллическим стентом за 5 лет наблюдений составила 16,3—28%, частота БНКС же — 13,1—23,7% в первый год наблюдения. В то же время частота РЦП составляла 10,3—15,9% после установки стентов, выделяющих сиролимус, и 4,5—17,9% после установки стентов, выделяющих паклитаксел, с частотой БНКС в первый год наблюдения, равной 0—7% и 3,2—10,4% соответственно. Частота РЦП после установки стентов, выделяющих эверолимус, в ходе 3—5 лет наблюдения составляла 5,4—8,3% с частотой БНКС на первом году наблюдения, равной 1,8—3,4%. Для стентов, выделяющих зотаролимус, частота РЦП составила 3,1—8,1% с частотой БНКС в первый год наблюдения, равной 2,0—6,6% [10].

Приведенные выше данные Niccoli et al подтверждают данные о превосходстве покрытых стентов второго поколения (выделяющих эверолимус или зотаролимус) над покрытыми стентами первого поколения (выделяющими сиролимус или паклитаксел) и голометаллическими стентами в отношении необходимости повторного стентирования, однако частота БНКС для стентов с сиролимусом и зотаролимусом не различается.

Морфология

Время развития рестеноза зависит от типа стента. Было показано, что неоинтимальные образования в голометаллическом стенте достигают своего пика развития через 6 месяцев после стентирования, а затем они остаются стабильными или же наблюдается некоторый регресс степени рестенозирования [12, 13]. За это время завершается процесс заживления эндотелия сосуда, происходит сокращение неоинтимы и положительное ремоделирование сосудистой стенки.

По некоторым данным, после имплантации стентов, выделяющих лекарственные препараты, рестеноз развивается позднее. В большом серийном ангиографическом исследовании было обнаружено уменьшение просвета сосуда через 2 года после имплантации покрытого стента [14]. По данным Raber et al, при использовании покрытых стентов первого поколения просвет стентированного сосуда продолжает уменьшаться в период от 6 месяцев до 5 лет после установки стента [15].

Существуют различия и в морфологическом проявлении рестенозов при различных типах стентов. Для голометаллического стента характерен диффузный тип поражения. При оптической когерентной томографии структура ткани дает гомогенный сигнал [16]. Если рассматривать гистологическую структуру неоинтимальной ткани, то эта ткань богата гладкомышечными клетками с умеренным содержанием протеогликана. Наслоения фибрина, воспаление, а также тромботические наложения встречаются редко. Неоатеросклероз внутри стента в отдаленном периоде встречается нечасто.

При имплантации покрытого лекарством стента более характерным является фокальное поражение. При оптической когерентной томографии структура ткани гетерогенная или слоистая, преобладает миксоидная ткань, богатая протеогликанами, вокруг стента часто обнаруживаются фибрин и признаки воспаления. Неоатеросклероз в покрытом стенте развивается значительно быстрее, чем в голометаллическом [11].

Неоатеросклероз — термин, который описывает развитие атеросклеротической бляшки внутри коронарного стента. Более быстрое развитие неоатеросклероза в стенте с лекарственным покрытием объясняется тем, что в норме артериальная стенка защищена от инфильтрации липидными частицами неповрежденным эндотелиальным барьером, однако стенты с лекарственным покрытием вызывают анатомическую и функциональную дисфункцию эндотелия и, соответственно, замедленное заживление артериальной стенки.

Механизмы возникновения рестеноза внутри стента

В развитии рестеноза стента могут играть роль персистирующее воспаление [17], недостаточный ответ на препарат, выделяемый стентом [18, 19], неоатеросклероз внутри интимы [20].

На животных моделях и у человека было показано, что вокруг ячеек стента сохраняется воспаление [21, 22]. Оно усиливается в месте перекрытия двух стентов и, по-видимому, ограничено 12 месяцами после стентирования стентом с покрытием из сиролимуса [21]. Эозинофилы активнее участвуют в поддержании воспаления в стенте, выделяющем лекарственный препарат, по сравнению с голометаллическим стентом [23, 24]. Хотя покрытый стент может вызвать активацию эозинофилов разными путями, более вероятно развитие реакции гиперчувствительности в отношении полимера стента, и центральную роль в поддержании хронического воспаления в покрытом стенте играет полимериндуцированное воспаление.

Поздние реакции на стент с лекарственным покрытием могут включать и классическое воспаление, в котором участвуют нейтрофилы, моноциты и Т-хелперы типа 1, и аллергическое воспаление, в котором участвуют эозинофилы и Т-хелперы типа 2 [25].

Помимо персистирующего воспаления, на частоту и выраженность рестенозов может влиять наличие полиморфизма генов, вовлеченных в метаболизм паклитаксела, сиролимуса и их аналогов [18, 19].

Хроническое воспаление может также вызывать эндотелиальную дисфункцию, связь которой с рестенозом была четко показана в исследованиях, посвященных рестенозам в голометаллических стентах [26, 27]. Oikawa et al доказали, что неполноценный эндотелий также более «тромбогенен» при развитии рестеноза в покрытом стенте по сравнению с голометаллическим [28].

Типы полимеров и скорость выделения лекарственного покрытия

Современные типы стентов, выделяющих лекарственные препараты, состоят из трех компонентов: металлический сплав (кобальт-хром, платина-хром), полимер, лекарственное покрытие. В первом поколении использовались устойчивый полимер и покрытие паклитакселом и сиролимусом [29]. Приблизительно 10% паклитаксела выделяется за первые 10 дней после стентирования, но после этого выделения препарата не происходит, и 90% его остается внутри полимера неопределенно долго. Половина сиролимуса выделяется за 10 дней, 90% за 60 дней, а полностью препарат выделяется к 90-му дню после ЧКВ [30].

Во втором поколении стентов используется биосовместимый полимер, который вызывает меньше нежелательных реакций со стороны организма пациента [29]. Чаще всего используется покрытие препаратами из лимус-семейства: эверолимусом и зотаролимусом. При использовании эверолимуса первые 25% препарата высвобождаются в первый день после стентирования, 50% — в первый месяц и оставшиеся 25% — за следующие 3 месяца [31].

Стент, выделяющий эверолимус, оказался более безопасным и клинически эффективным у пациентов, подвергшихся ЧКВ, по сравнению со стентом, выделяющим паклитаксел, при анализе клинических исходов за 3 года, однако разницы в уменьшении частоты тромбоза стента при наблюдении длительностью 4 года не было [32].

При использовании стента, выделяющего зотаролимус (Endeavor Resolute), приблизительно 50% препарата выделяется за первую неделю. Затем 85% препарата выделяется в течение 60 дней, и полное выделение достигается к 180-му дню [30].

В покрытых стентах третьего поколения используется биодеградируемый полимер. При этом высвобождение лекарственного вещества и растворение полимера занимает от 4 до 24 месяцев, в зависимости от модели стента [33].

Классификация рестенозов коронарных стентов

Классификация по времени возникновения.
1. Ранний — до 1 года после ЧКВ.
2. Поздний — от 1 года до 3 лет после ЧКВ.
3. Очень поздний — больше 3 лет после ЧКВ [34].

Общепринятой является ангиографическая классификация рестенозов Mehrain et al (1999 г.). Она подразделяет рестенозы на 4 класса:
- класс I — «фокальный» — < 10 мм по длине;
- класс II — «диффузный» — > 10 мм по длине, но ограничен пределами стента;
- класс III — «пролиферативный» — > 10 мм по длине, распространяется за края стента;
- класс IV — «окклюзивный», представляет собой полную окклюзию [5].

Факторы риска рестенозов коронарных артерий

Возникновение рестеноза коронарных артерий может значительным образом влиять на долгосрочный прогноз после ЧКВ, поэтому первостепенной задачей является поиск у пациентов факторов риска. Факторы риска могут быть разделены на 3 группы [35, 36].
1. Факторы, связанные с больным: маркеры хронического воспаления до стентирования (высокий уровень гетерогенности эритроцитов до стентирования [37, 38], высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [39], высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс [50, 51, 52], высокий тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс [53]), артериальная гипертензия [54], сахарный диабет [35, 36], хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) [11], микроальбуминурия [55], малый диаметр стентируемого сосуда (< 3 мм), морфологически сложные поражения, жировая дистрофия печени неалкогольной природы [56], инсулинорезистентность [57], сниженный уровень альбумина сыворотки [58], курение [59], наследственные факторы [60].
   Относительно предсказательной ценности уровня СРБ, определенного высокочувствительным методом (вч-СРБ), до ЧКВ данные противоречивы. В двух крупных исследованиях Park et al [40, 41] не смогли доказать зависимость между уровнем вч-СРБ при поступлении и РЦП, однако, по данным небольшого исследования, вч-СРБ коррелировал с тяжестью рестеноза в покрытом стенте [42]. Некоторые исследователи доказали корреляцию уровня СРБ и частоты рестеноза на поздних сроках наблюдения [43]. В недавнем исследовании, посвященном провоспалительным цитокинам, в частности ИЛ-33 [44], было показано участие в патогенезе рестеноза внутри стента еще одного провоспалительного маркера, помимо С3а и С5а компонентов комплемента [45] и цитокинов ФНОα [46], ИЛ-3 [47], ИЛ-6 [48] и ИЛ-10 [49].
2. Факторы, связанные с процедурой стентирования: степень сужения просвета сосуда непосредственно после вмешательства, длинные стенты (> 3 мм). Были попытки обосновать применение стентов с лекарственным покрытием только при протяженных поражениях (> 15 мм) или в сосудах диаметром < 3 мм. Однако результаты исследования BASKET PROVE показали, что покрытый стент эффективнее даже при коротком поражении (< 15 мм) и сосуде диаметром > 3 мм [61].
   Для того чтобы избежать поздних нежелательных коронарных событий из-за несостоятельности стента, оператор должен избегать недораскрытия стента, использования стентов, не подходящих по размеру, двойного стентирования в бифуркации, длинных стентов и перекрытия ячеек двух стентов на большом протяжении.
3. Факторы, связанные с типом стента: имплантация голометаллического стента; имплантация покрытых стентов первого поколения; применение толстоячеистых типов стентов.
   С внедрением покрытых стентов наблюдалось уменьшение толщины ячеек сплава от 97—140 мкм в первом поколении стентов с лекарственным покрытием (Cypher, Taxus Express, Taxus Liberte) до 91—112 мкм во втором и третьем поколениях (Endeavor, Xience V, Promus Element, Biomatrix, Nobori) [62].

Потенциальные возможности профилактики и способы устранения рестенозирования

Основываясь на механизмах возникновения рестеноза, можно выделить несколько возможных точек приложения для медикаментозной терапии по его профилактике.

Персистирующее воспаление можно купировать высокими дозами статинов, глюкокортикоидами, пиоглитазоном. В одном из исследований применение преднизолона после ЧКВ у пациентов с голометаллическим стентом и высокими уровнями СРБ позволило снизить частоту рестеноза [63]. В недавнем исследовании, посвященном применению преднизолона у пациентов с покрытым стентом, были получены похожие данные [64].

Реакция гиперчувствительности на полимер может быть устранена антилейкотриеновыми препаратами (антагонисты рецепторов лейкотриена или ингибиторы 5-липооксигеназы) и аллерген-специфичной десенсибилизирующей терапией по отношению к полимеру. В будущем возможно применение меполизумаба, человеческих моноклональных антител к ИЛ-5, одному из важнейших хемоаттрактантов для эозинофилов [65].

Добавление к лечению противодиабетического препарата пиоглитазона позволило уменьшить ча-

стоту возникновения рестенозов у пациентов с голометаллическими стентами и сахарным диабетом. Аналогичные исследования у пациентов с покрытыми стентами не проводились [66].

Возможно, что ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибитор Pho-киназы фасудил позволяют уменьшить степень эндотелиальной дисфункции. В частности, в двух исследованиях свою эффективность доказали телмисартан и нифедипин [67, 68].

Внедрение новых подходов к ЧКВ и частое использование внутрикоронарных визуализирующих методик не только улучшило понимание патофизиологии возникновения внутристентовых рестенозов, но и практически вытеснило устаревшие методики их устранения (брахитерапия, имплантация голометаллических стентов, обычная баллонная ангиопластика, ангиопластика режущим баллоном, атерэктомия). На сегодня баллон с лекарственным покрытием (БЛП) и покрытый стент (СЛП) второго поколения — это наиболее эффективные способы устранения рестеноза внутри стента. Большинство исследований поддерживают идею преимущества второго поколения СЛП над БЛП, однако БЛП примечателен тем, что не добавляет еще один слой металла в сосуд. В актуальных рекомендациях ESC использование покрытых стентов либо покрытых баллонов для устранения рестеноза отнесено к уровню доказательности IA [69]. В рекомендациях AHA/ACC класс IIa, уровень C были присвоены методу рестентирования с использованием стента с лекарственным покрытием при лечении рестеноза в голометаллическом стенте и класс IIb, уровень C — методу лечения рестеноза в покрытом стенте при помощи голометаллического стента, баллонной ангиопластики или еще одного покрытого стента [70].

Сведения об авторах

Шамес Денис Викторович — аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», электронная почта: denshames@mail.ru

Галявич Альберт Сарварович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», электронная почта: agalyavich@mail.ru

Галеева Зульфия Марселевна — к. м. н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», электронная почта: maktub29@mail.ru

Балеева Лариса Васильевна — к. м. н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», электронная почта: smir151@rambler.ru

Литература

1. Демографический ежегодник России, 2015 г. — М.: Росстат, 2015.

2. Benjamin EJ. Heart Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2017; 35:146—603.

3. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Dutary J et al. Implantation of a drugeluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). JACC Cardiovascular interventions 2012; 5:728—737.

4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Col Cardiol 2011; 58:44—122.

5. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation 1999; 100:1872—1878.

6. Stone GW, Ellis SG, Colombo A et al. Offsetting Impact of Thrombosis and Restenosis on the Occurrence of Death and Myocardial Infarction After Paclitaxel-Eluting and Bare Metal Stent Implantation. Circulation 2007; 115:2842—2847.

7. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S et al. Acute Coronary Syndrome May Occur With In-Stent Restenosis and Is Associated With Adverse Outcomes (The PRESTO Trial). Am J Cardiol 2006; 98:729—733.

8. Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. Am Heart J 2006; 151:1260—1264.

9. Magalhaes MA, Minha S, Chen F et al. Clinical Presentation and Outcomes of Coronary In-Stent Restenosis Across 3-Stent Generations. Circ Cardiovasc Interv 2014; 7:768—776.

10. Niccoli G, Sgueglia GA, Montone RA et al. Evolving management of patients treated by drug-eluting stent: Prevention of late events. Cardiovasc Revasc Med 2014; 15:100—108.

11. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J 2015; 36:3320—3331.

12. Kastrati A, Schomig A, Dietz R et al. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. Circulation 1993; 87:1498—1505.

13. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. N Engl J Med 1996; 334:561—566.

14. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. JACC Cardiovasc Interv 2009; 2:291—299.

15. Raber L, Wohlwend L, Wigger M et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization LATE trial. Circulation 2011; 123:2819—2828.

16. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. Am Heart J 2009; 158:284—293.

17. Kornowski R, Hong MK, Tio FO et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. J Am Coll Cardiol 1998; 31:224—230.

18. Huang S, Houghton PJ. Resistance to rapamycin: a novel anticancer drug. Cancer Metastasis Rev 2001; 20:69—78.

19. Yusuf RZ, Duan Z, Lamendola DE et al. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation. Curr Cancer Drug Targets 2003; 3:1—19.

20. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. Circulation 2011; 123:2954—2963.

21. Nakazawa G, Finn AV, Ladich E et al. Drugeluting stent safety: findings from preclinical studies. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6:1379—1391.

22. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. Circulation 2009; 120:141—149.

23. Rittersma SZ, Meuwissen M, van der Loos CM et al. Eosinophilic infiltration in restenotic tissue following coronary stent implantation. Atherosclerosis 2006; 184:157—162.

24. Finn AV, Nakazawa G, Joner M et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:1500—1510.

25. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1783—1793.

26. Blum A, Schneider DJ, Sobel BE et al. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2004; 94:1420—1423.

27. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH et al. Longterm endothelial dysfunction after coronary artery stenting. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1675—1679.

28. Oikawa Y, Yajima J, Costa MA et al. Intravascular ultrasound, angioscopic and histopathological characterisation of heterogeneous patterns of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: insights into potential "thromborestenosis" phenomenon. EuroIntervention 2010; 6:380—387.

29. Im E, Hong MK. Drug-eluting stents to prevent stent thrombosis and restenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2016; 14:87—104.

30. Price MJ. Coronary stenting: a companion to topol's textbook of interventional cardiology. 1st ed. — Philadelphia (PA): Saunders, 2013

31. Ito H, Hermiller JB. Percutaneous coronary intervention for small-vessel coronary disease: highlight on the everolimus-eluting stent. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8:1239—1245.

32. Meng M, Gao B, Wang X et al. Long-term clinical outcomes of everolimuseluting stent versus paclitaxel-eluting stent in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2016; 16:34.

33. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. Circ Cardiovasc Interv 2015; 8:pii:e002372.

34. Habara M, Terashima M, Nasu K et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14:276—284.

35. Cassese S, Byrne RA, Tada T et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. Heart 2014; 100:153—159.

36. Rathore S, Terashima M, Katoh O et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. EuroIntervention 2009; 5:349—354.

37. Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A et al. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis. Coron Artery Dis 2014; 25:469—473.

38. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M et al. The association of red cell distribution width with in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. Platelets 2015; 26):48—52.

39. Xu HY, Qiao SB, Zhang JF et al. Different impacts of C-reactive protein and lipid profile on coronary lesions following a percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis 2012; 23:181—187.

40. Park DW, Lee CW, Yun SC et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic

and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. Heart 2007; 93:1087—1092.

41. Park DW, Lee SW, Yun SC et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 2011; 58:2630—2639.

42. Niccoli G, Conte M, Cosentino N et al. Baseline C-reactive protein serum levels and in-stent restenosis pattern after m-TOR inhibitors drug-eluting stentimplantation. J Invasive Cardiol 2011; 23:16—20.

43. Hsieh IC, Chen CC, Hsieh MJ et al. Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. PLoS One 2015; 10:e0138512.

44. Demyanets S, Tentzeris I, Jarai R et al. An increase of interleukin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated with coronary in-stent restenosis. Cytokine 2014; 67:65—70.

45. Speidl WS, Katsaros KM, Kastl SP et al. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. Atherosclerosis 2010; 208:285—289.

46. Monraats PS, Pires NM, Schepers A et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development. FASEB J 2005; 19:1998—2004.

47. Rudolph T, Schaps KP, Steven D et al. Interleukin-3 is elevated in patients with coronary artery disease and predicts restenosis after percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2009; 132:392—397.

48. Szkodzinski J, Blazelonis A, Wilczek K et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22:493—500.

49. Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. Kardiol Pol 2009; 67:623—630.

50. Bolca O, Güngör B, Özcan KS et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with bare-metal stent restenosis in STEMI patients treated with primary PCI. Coron Artery Dis 2015; 26:402—408.

51. Turak O, Ozcan F, Isleyen A et al. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Bare-Metal Stent Restenosis. Am J Cardiol 2012; 110):1405—1410.

52. Balli M, Taşolar H, Çetin M et al. Use of the neutrophil to lymphocyte ratio for prediction of in-stent restenosis in bifurcation lesions. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19):1866—1873.

53. Cho KI, Ann SH, Singh GB et al. Combined Usefulness of the Platelet-to- Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio in Predicting the Long- Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. PLoS One 2015; 10:e0133934.

54. Tocci G, Barbato E, Coluccia R et al. Blood Pressure Levels at the Time of Percutaneous Coronary Revascularization and Risk of Coronary In-Stent Restenosis. Am J Hypertens 2016; 29:509—518.

55. Ota H, Takehara N, Aonuma T et al. Association between Microalbuminuria Predicting In-Stent Restenosis after Myocardial Infarction and Cellular Senescence of Endothelial Progenitor Cells. PLoS One 2015; 10:e0123733.

56. Shi KQ, Wu FL, Liu WY et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. Mol Biol Rep 2014; 41:4713—4720.

57. Komatsu T, Yaguchi I, Komatsu S et al. Impact of Insulin Resistance on Neointimal Tissue Proliferation after 2nd-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. Tex Heart Inst J 2015; 42:327—332.

58. Celik IE, Yarlioglues M, Kurtul A et al. Preprocedural Albumin Levels and Risk of In-Stent Restenosis After Coronary Stenting With Bare-Metal Stent. Angiology 2016; 67:478—483.

59. Chen J, Chen Y, Tian F et al. Predictors of in-stent restenosis in coronary heart disease patients complicating with diabetes mellitus within 2 years after drug-eluting stents implantation. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2014; 42:14—18.

60. Liu Y, Xu C, Fu P et al. Family history of myocardial infarction as a strong independent predictor of in-stent restenosis in the era of drug eluting stents. Int J Cardiol 2015; 179:55—57.

61. Zbinden R, von Felten S, Wein B et al. Impact of stent diameter and length on in-stent restenosis after DES vs BMS implantation in patients needing large coronary stents — a clinical and health-economic evaluation. Cardiovasc Ther 2017; 35:19—25.

62. Niccoli G, Sgueglia GA, Montone RA et al. Evolving management of patients treated by drug-eluting stent: Prevention of late events. Cardiovasc Revasc Med 2014; 15:100—108.

63. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). J Am Coll Cardiol 2002; 40:1935—1942.

64. Ribichini F, Tomai F, De Luca G et al. Immunosuppressive therapy with oral prednisone to prevent restenosis after PCI. A multicenter randomized trial. Am J Med 2011; 124:434—443.

65. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. Expert Rev Clin Immunol 2011; 7:411—417.

66. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). JACC Cardiovasc Interv 2009; 2:524—531.

67. Terashima M, Kaneda H, Nasu K et al. Protective effect of telmisartan against endothelial dysfunction after coronary drugeluting stent implantation in hypertensive patients. JACC cardiovasc Interv 2012; 5:182—190.

68. Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T et al. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase pathway. Eur Heart J 2012; 33:791—799.

69. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 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; 35:2541—2619.

70. Kokkinidis DG, Waldo SW, Armstrong EJ. Treatment of coronary artery in-stent restenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15:191—202.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Disclosures. All authors have not disclosed potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Научно-практическая конференция Приволжского федерального округа «Неотложная кардиология»

С 13 по 14 апреля 2017 г. в Саратове прошла конференция по неотложной кардиологии Приволжского федерального округа. Обсуждался широкий круг вопросов, включавший в себя помощь при остром коронарном синдроме, тромбоэмболии легочной артерии, нарушениях ритма сердца, острой сердечно-сосудистой недостаточности. Проведено 5 симпозиумов, 2 круглых стола, 5 мастер-классов для практических врачей. Общая продолжительность конференции составила 15,5 академических часов. Зарегистрировано 417 участников, из них 365 врачей различных специальностей — кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, клинических фармакологов, аритмологов и анестезиологов-реаниматологов. География участников: Москва, Саратов, Пенза, Казань, Буйнакск, Вольск, Энгельс, Балаково.

Ниже представлены тезисы, публикуемые по материалам конференции. (Неотложная кардиология 2017; № 3:47—51)

Анализ показателей углеводного и липидного обмена у больных острым коронарным синдромом

И. Е. Николаева, Г. К. Яруллина, А. И. Валеева, Г. Х. Гареева, В. Р. Дильмухаметова, С. В. Баязитова

ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Цель. Оценка показателей углеводного обмена и метаболических нарушений у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Диагностика гипергликемии способствует выявлению лиц, относящихся к группе высокого риска, позволяя провести активную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Обследование проводилось в КДЛ ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Проанализировано 136 историй болезни пациентов, госпитализированных за период с января по декабрь 2016 г. Всех пациентов подразделили на группы: группа 1 — 34 пациента (25%) с ОКС и сопутствующим диагнозом «сахарный диабет типа 2» (СД), группа 2 — 35 пациентов (25,7%) с ОКС без СД, группа 3 (группа сравнения) — 67 пациентов (49,3%). Средний возраст пациентов составил 64 ± 10,4 лет.

Маркеры некроза миокарда (тропонин, миоглобин) определяли качественно с помощью наборов реагентов и количественно на иммунохимическом экспресс-анализаторе. Концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора; исследование на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) проводили посредством иммунотурбидиметрического теста с латексными частицами на экспресс-анализаторе.

Результаты. У пациентов с ОКС были обнаружены значительные нарушения углеводного и липидного обмена. В группе пациентов с ОКС и СД было 15 мужчин и 19 женщин. Уровень глюкозы крови у пациентов этой группы находился в интервале от 5 до 10 ммоль/л; средний уровень HbA1c составил 7,53 ± 1,1% против 4,8 ± 1,3% у больных ОКС без СД и в группе сравнения.

В группе пациентов с ОКС без СД было 20 мужчин и 15 женщин. У 18 пациентов (51,4%) — 7 мужчин и 11 женщин — из этой группы выявлена постпрандиальная гипергликемия; СД был впервые обнаружен у 4 пациентов (11,4%). Оценка липидного обмена показала, что доля пациентов с высоким содержанием ОХС (> 6,1 ммоль/л) среди больных с ОКС и

СД составила 52,9% (18 пациентов, из них 8 мужчин и 10 женщин), в то время как среди больных с ОКС без СД — 37,1% (13 пациентов, из них 8 мужчин и 5 женщин), а в группе сравнения — 9,3% (6 пациентов). Доля пациентов с уровнем ЛПВП < 2,1 ммоль/л составляла соответственно 58,8% (20 пациентов, из них 9 мужчин и 11 женщин), 31,4% (11 пациентов) и 13,4% (9 пациентов). Доля пациентов с уровнем ТГ > 1,7 ммоль/л в группе ОКС с СД составила 26,5% (9 пациентов, из них 3 мужчины и 6 женщин) против 17,1% в группе ОКС без СД (6 пациентов, из них 2 мужчины и 4 женщины). Коэффициент атерогенности между двумя группами пациентов с ОКС также значимо различался (6,6 ± 2,3 в группе с СД и 3,7 ± 0,5 в группе без СД).

Вывод. Больные ОКС с сопутствующим СД характеризовались превышением целевых значений HbA1c (средний уровень 7,53 ± 1,1%) и уровня ОХС (в 52,9% случаев). Среди больных ОКС без исходно установленного диагноза СД частота постпрандиальной гипергликемии составила 51,4%, впервые выявленного СД — 11,4%, высокого уровня ОХС — 31,7%.

Вязко-упругие свойства мембран и степень агрегации эритроцитов у пациентов с острым коронарным синдромом

Е. Э. Константинова[1], Г. Б. Мельникова[1], Н. Л. Цапаева[2], Т. Н. Толстая[1], Е. В. Миронова[2]

[1] Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

[2] Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) позволяет оценить морфологию и локальные механические свойства биологических клеток.

Цель работы. Изучение особенностей структурно-функциональных свойств эритроцитов при остром коронарном синдроме (ОКС).

Материал и методы. Обследовано 30 пациентов с ОКС и 35 практически здоровых лиц. Забор крови производили натощак через 10—12 ч после приема пищи. Исследование геометрии, структуры поверхности и упругих свойств мембраны эритроцитов осуществляли с использованием атомно-силового микроскопа NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Беларусь). Использовали стандартные кремниевые зонды NSC11 («MikroMasch» Co., Эстония) жесткостью 3 Н/м. Для оценки упругих свойств мембраны клеток использовали метод статической силовой спектроскопии. Степень агрегации эритроцитов (САЭ) определяли по скорости их оседания в стандартизованных стеклянных капиллярах диаметром 3 мм и длиной 200 мм.

Результаты. По данным АСМ, значения модуля упругости (E) мембран эритроцитов у пациентов с ОКС (от 57,5 ± 6,6 до 88,2 ± 9,05 МПа) ниже, чем у здоровых лиц (от 72,3 ± 7,1 до 81,4 ± 7,9 МПа). При этом сила адгезии (F) на поверхности эритроцитарных мембран выше у пациентов с ОКС (от 22,2 до 33,3 нН) по сравнению со здоровыми лицами (от 23,5 до 27,2 нН).

Вывод. При ОКС имеет место дестабилизация мембран эритроцитов, что сопровождается повышением их агрегационной способности. Полученные данные указывают на снижение эффективности транспорта кислорода к тканям при ОКС, в том числе за счет ухудшения функционального состояния эритроцитов.

Временные задержки оказания первичной медицинской помощи больным острым коронарным синдромом в городах с различной численностью населения

П. В. Долотовская, Н. В. Фурман, Л. И. Малинова, М. Р. Шамьюнов

НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Важным способом повысить качество медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) является акцентирование внимания на ранних этапах острой ишемии миокарда. В современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКС приведены целевые временные диапазоны оказания помощи, способствующие снижению смертности больных с ОКС. Уменьшение времени от появления симптоматики до начала лечения требует решения следующих задач: сокращение времени от манифестации заболевания до звонка в службу скорой помощи (зависит от больного); сокращение времени от звонка до приезда «скорой помощи» (СП) и от приезда СП до госпитализации; сокращение времени от момента поступления в стационар до начала реперфузии миокарда. Мало изученной проблемой можно считать особенности оказания первичной медицинской помощи больным с ОКС в населенных пунктах различного типа — крупных, средних и малых городах.

Цель исследования. Анализ временных задержек в оказании медицинской помощи больным ОКС в реальной клинической практике городов Саратовской области.

Материал и методы. Проведено выборочное ретроспективное исследование карт стационарного больного (форма 003/у). Всего проанализированы 245 карт пациентов, госпитализированных по поводу ОКС в 2011—2012 гг., из них жителей Саратова — 141 (57,6%), жителей городов с населением более 100 000 (средние города, СГ) — 60 (24,5%), жителей городов с населением менее 100 000 (малые города, МГ) — 44 (17,9%). Отдельно были проанализированы истории болезни пациентов, проходивших лечение по поводу ОКС в отделении неотложной кардиологии одного из стационаров Саратова в 2006—2008 гг. (n = 288), 2011—2012 гг. (n = 256) и 2015—2016 гг. (n = 216). Во всех случаях анализируемыми временными параметрами были промежутки от момента манифестации ОКС до момента прибытия бригады СП (время «симптом-СП») и от момента манифестации ОКС до поступления больного в стационар (время «симптом-стационар»).

Результаты. В Саратове (I) время «симптом-СП» составило 127 минут [70; 240], в СГ (II) — 120 мин [60; 250], в МГ (III) — 170 мин [70; 327] (I vs II, $p < 0,05$; I vs III, $p < 0,05$). Время «симптом-стационар» в Саратове (I), СГ (II) и МГ (III) составило 220 [120; 899], 192 [106; 14718] и 597 [178; 12 655] минут соответственно (I vs II, $p < 0,05$; I vs III, $p < 0,05$). В Саратове время «симптом-СП» составляло в 2008 г. 127 [75; 296] мин, в 2012 г. — 119 [68; 290], в 2016 г. — 60 [40; 91] мин, а время «симптом-стационар» 200 [182; 960], 220 [120; 899] и 137,5 [97,5; 197,5] мин соответственно (2008 г. vs 2016 г., $p < 0,05$).

Вывод. В Саратове и средних городах Саратовской области работа СП в плане оказания помощи больным ОКС организована на примерно одинаковом уровне, значительно превосходящем уровень организации работы СП в малых городах, о чем можно судить по времени «симптом-стационар». В г. Саратове за анализируемый период времени организация помощи больным ОКС на этапе первичной медицинской помощи существенно улучшилась, что проявилось в значительном сокращении как времени «симптом-СП», так и времени «симптом-стационар».

Фибрилляция предсердий как осложнение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: гендерные особенности биохимических показателей

Э. Х. Харисова, З. М. Галеева, Л. В. Балеева, А. С. Галявич

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Одним из осложнений инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является фибрилляция предсердий, появление которой повышает риск инсульта и других тромбоэмболий. Цель работы — изучение гендерных особенностей биохимических показателей больных с ИМпST, осложненным фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. В исследовании участвовали 75 больных (средний возраст 70,2 ± 11,9 лет) с ИМпST, течение которого осложнилось фибрилляцией предсердий. Все больные были разделены на 2 группы по гендерному признаку: группа I — 43 женщины, средний возраст 74,21 ± 9,6 лет, группа II — 32 мужчины, средний возраст 65,03 ± 12,8 лет. Анализировались биохимические показатели (уровень общего холестерина, тромбиновое время, протромбиновое время, уровни фибриногена, тропонина I, калия и натрия плазмы) в день поступления.

Результаты. При поступлении в стационар у женщин оказались достоверно более высокими следующие показатели: уровень общего холестерина — на 1,19 ммоль/л ($p < 0,0001$), уровень триглицеридов — на 4,52 ммоль/л ($p = 0,0001$), протромбиновое время — на 4,12 с (25,54 ± 9,77 с, $p = 0,01$), уровень фибриногена — на 3,84 ± 1,21 г/л ($p < 0,0001$), уровень тропонина I — на 15,46 ± 38,71 пг/мл ($p = 0,03$). Летальные исходы отмечены у 2 женщин.

Вывод. Выявлены статистически достоверные гендерные различия в биохимических показателях у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с фибрилляцией предсердий — у женщин выше уровни общего холестерина, триглицеридов, тропонина I, а также протромбиновое время.

Рестенозы коронарных артерий и индекс ширины распределения эритроцитов у больных инфарктом миокарда

Д. В. Шамес, З. М. Галеева, Л. В. Балеева, А. С. Галявич

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Есть данные о том, что пролиферация неоинтимы — основной субстрат, лежащий в основе рестеноза в голометаллическом стенте. Хроническое воспаление, сопровождающее этот процесс, системно влияет на созревание красных кровяных клеток. Рестенозы коронарных артерий остаются важной проблемой неотложной кардиологии.

Цель. Проанализировать связь между индексом ширины распределения эритроцитов по объему и рестенозами коронарных артерий после имплантации голометаллических стентов у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Материал и методы. Обследовано 88 больных в возрасте 45—74 лет с диагнозом инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, находящихся на стационарном лечении. Пациентам была двукратно проведена коронарная ангиография. В зависимости от обнаружения на повторной коронарной ангиографии рестеноза в ранее установленном голометаллическом стенте пациенты были разделены на две группы. За рестеноз принималось повторное сужение просвета артерии на ≥ 50 % внутри стента или на расстоянии до 5 мм от его краев. Первую группу составили 44 пациента с рестенозом коронарной артерии в зоне ранее установленного стента. Во вторую группу вошли 44 пациента, у которых рестеноза выявлено не было. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, полу и диагнозу. В обеих группах проводился общий анализ крови с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и определением индекса ширины распределения эритроцитов по объему. На основе вышеуказанных данных вычислялись такие клеточные индексы, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс — отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс — отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов. Тяжесть поражения коронарных артерий оценивалась по шкале Gensini. Для выявления взаимосвязей между показателями использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между двумя группами по исследуемым параметрам оценивалась по U-критерию Манна—Уитни.

Результаты. В первой группе значение индекса ширины распределения эритроцитов по объему составило 14,05 ± 0,26%, а во второй группе — 12,15 ± 0,24% ($p \leq 0{,}001$), что демонстрирует связь между индексом ширины распределения эритроцитов по объему и рестенозом в голометаллическом стенте у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. У пациентов первой группы коэффициент корреляции между индексом ширины распределения эритроцитов по объему и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом составил 0,36 ($p < 0{,}001$), в то же время корреляции между тромбоцитарно-лимфоцитарным индексом, индексом тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini и индексом ширины распределения эритроцитов по объему выявлено не было.

Вывод. Рестенозы коронарных артерий после установки голометаллических стентов у больных инфарктом миокарда без подъема сегмента ST сопровождаются увеличением индекса ширины распределения эритроцитов по объему.

Изучение нарушений ритма и проводимости, выявляемых при телеметрической регистрации ЭКГ у пациентов с ИМпST со стабильным восстановлением коронарного кровотока и при ретромбозе коронарной артерии

В. Э. Олейников, Е. В. Душина, Ю. А. Гускова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, кафедра терапии, г. Пенза

Стратегия и тактика лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является актуальной проблемой кардиологии. Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) при ИМпST стала наиболее доступным методом восстановления коронарного кровотока. Однако несмотря на преимущества этого метода реваскуляризации, в 12,5—30% случаев после эффективной ТЛТ развивается ретромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии.

Целью настоящего исследования являлось изучение нарушений ритма и проводимости, выявляемых при телеметрической регистрации ЭКГ у пациентов с ИМпST со стабильным восстановлением коронарного кровотока и при ретромбозе коронарной артерии.

Материал и методы. В исследование было включено 117 больных ИМпST со средним возрастом 59 (52; 64) лет, которым была проведена эффективная по ЭКГ-критериям тромболитическая терапия (ТЛТ). Через 3—24 ч после ТЛТ выполнялась коронарография с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) с целью восстановления коронарного кровотока. Телеметрический мониторинг ЭКГ с использованием комплекса «Астрокард — Телеметрия» (ЗАО «Медитек», Россия) проводился до и после ЧКВ. Градация нарушений ритма и проводимости оценивалась по классификации А. Л. Сыркина (2003): жизнеугрожающие аритмии (ЖА); аритмии, отягощающие сердечную недостаточность и гипоперфузию жизненно важных органов; предвестники ЖА и «спутники» инфаркта миокарда. В зависимости от наличия или отсутствия ретромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии по данным коронарографии пациенты были разделены на 2 группы: группу «ретромбоз есть» (РТ (+)) составили 33 пациента (28,2%), группу «ретромбоза нет» (РТ (–)) — 84 пациента (71,8%).

Результаты. Проведение ЧКВ в обеих группах ассоциировалось с увеличением частоты регистрации неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии ($p < 0{,}01$), при этом в группе РТ (+) данная аритмия встречалась чаще (63,6% vs 44%; $p < 0{,}05$). Кроме того, в указанной группе больных при телеметрической регистрации ЭКГ чаще выявлялась АВ-блокада 3 степени (3,6% vs 12,1%; $p < 0{,}05$).

Из усугубляющих сердечную недостаточность аритмий до проведения инвазивного восстановления коронарного кровотока в группе РТ (–) значительно чаще выявлялась синусовая тахикардия (68,2% vs 40,6%, $p < 0{,}01$). Частота пароксизмальной наджелудочковой и синусовой тахикардии после ЧКВ увеличивалась в обеих группах ($p < 0{,}05$ и $p = 0{,}01$ соответственно), а в группе РТ (–) возросла доля пациентов с эпизодами синусовой брадикардии ($p = 0{,}02$).

Анализ предвестников ЖА показал, что после ЧКВ в обеих группах возросла частота парных желудочковых экстрасистол ($p < 0{,}01$). Частота аритмий — спутников инфаркта миокарда в исследуемых группах достоверно не различалась.

Вывод. После ЧКВ возрастает доля больных, у которых регистрируются пароксизмы желудочковой, наджелудочковой и синусовой тахикардии, АВ-блокада и желудочковые экстрасистолы. Однако у пациентов с развившимся ретромбозом коронарной артерии чаще, по сравнению с больными со стабильным течением коронарной перфузии, регистрировались желудочковая тахикардия и полная АВ-блокада, что отражает тяжелое реперфузионное повреждение миокарда на фоне длительной ишемии при ретромбозе коронарной артерии.

Влияние маннитола на развитие острого повреждения почек у больных с инсультом

А. М. Гердт, А. М. Шутов, Т. В. Никулина, М. В. Крамарчук, Л. В. Сапрыгина

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск

ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 2 им. В. В. Баныкина», г. Тольятти

ГБУЗ СО «Тольяттинская городская поликлиника № 3», г. Тольятти

Острое повреждение почек (ОПП) наблюдается у 15—31% больных с инсультом. ОПП представляет серьезную проблему для современной медицины, и если сам факт высокой частоты ОПП у больных с инсультом не вызывает сомнения, то причины и механизмы его развития недостаточно ясны. Необходимо уточнить связь между применением маннитола в острый период инсульта и развитием ОПП.

Материал и методы. Было обследовано 272 больных с инсультом: 143 (53%) мужчины и 129 (47%) женщин (средний возраст 66,7 ± 11,6 лет). Диагностику инсульта, наличие показаний и противопоказаний для проведения тромболитической терапии (ТЛТ), оценку ее эффективности осуществляли согласно рекомендациям ESO (2008). Геморрагический инсульт диагностирован у 52 (19%), ишемический — у 220 (81%) больных. ОПП диагностировали и классифицировали согласно рекомендациям KDIGO (2012). У всех больных проводилась нейровизуализация очага мозгового инсульта посредством спиральной КТ или при аутопсии. Ишемическую болезнь сердца имели 173 (63,6%) больных, артериальную гипертонию — 265 (97,4%) больных, фибрилляция предсердий была выявлена у 123 (45%) больных, а сахарный диабет — у 49 (18%) больных, то есть каждого четвертого. Инсульт в анамнезе, подтвержденный при КТ головного мозга, имел место у 71 (26%) больного. Стенозирующий атеросклероз (> 30%) внутренней сонной артерии по данным ультразвукового допплеровского сканирования брахиоцефальных сосудов диагностирован в 181 (66,5%) случае.

Результаты. Острое повреждение почек выявлено у 89 (33%) больных с инсультом: у 19 (36,5%) с геморрагическим инсультом и у 70 (31,8%) — с ишемическим инсультом ($\chi 2 = 0{,}66$, $p = 0{,}4$). Пятьдесят четыре (60,7%) больных имели 1 стадию ОПП, 30 (33,7%) — вторую и 5 (5,6%) — третью стадию ОПП. ОПП достоверно чаще развивалось у пациентов, которым назначали маннитол (14 [15,7%] больных с ОПП и 7 [3,8%] больных без ОПП, $\chi 2 = 10{,}3$ $p = 0{,}001$). Забор крови для определения базального уровня креатинина выполнялся до проведения ТЛТ. Из 32 больных с ишемическим инсультом, которым проводилась ТЛТ, ОПП в стационаре развилось у 6 (18,8 %), а из 188 больных, которым ТЛТ не проводилась, — у 39 (20,7%) ($\chi 2 = 0{,}01$, $p = 1{,}0$).

Вывод. Применение осмотических диуретиков увеличивает риск развития ОПП. Проведение тромболитической терапии при ишемическом инсульте не оказывает влияния на развитие ОПП.

Российское кардиологическое общество

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Национальный совет по реанимации

Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии

Ассоциация детских кардиологов России

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

(часть 1)

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

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

Ключевые слова: внезапная смерть, внезапная сердечная смерть, врожденный порок сердца, дефибриллятор, рекомендации, сердечная недостаточность, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиомиопатия, реанимация, стабильная ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, тахикардия, поражение клапанов сердца, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков. (Неотложная кардиология 2017; № 3:52—64)

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

(part 2)

Keywords: sudden death, sudden cardiac death, congenital heart disease, defibrillator, clinical guideline, heart failure, implanted cardioverter defibrillator, myocardial infarction, acute coronary syndrome, cardiac resynchronization therapy, cardiomyopathy, resuscitation, stable ischemic heart disease, sudden cardiac death, tachycardia, cardiac valve disease, ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation (Emergency Cardiology 2017; № 3:52—64)

Список сокращений

АВ — атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый)
АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
в/в — внутривенно
ВАС — внезапная аритмическая смерть
ВВСС — внезапная внегоспитальная сердечная смерть
ВНОА — Всероссийское научное общество аритмологов
ВНСН — внезапная необъяснимая смерть новорожденного
ВНСЭ — внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии
ВПС — врожденный порок сердца
ВСС — внезапная сердечная смерть
ВОС — внезапная остановка сердца
ВТ — выходной тракт
ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка
ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДВЖТ — Tdp — двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия — torsade de pointes — полиморфная желудочковая тахикардия типа пируэт
ДИ — доверительный интервал
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ЖА — желудочковая аритмия
ЖТ — желудочковая тахикардия
ЖЭ — желудочковая экстрасистола
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
КСР — Комитет по составлению рекомендаций
КТ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек / левожелудочковый
МРТ — магнитно-резонансная томография
мс — миллисекунда

НКД — носимый кардиовертер-дефибриллятор
НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия
ОКС — острый коронарный синдром
ОР — отношение рисков
ОШ — отношение шансов
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЖ — правый желудочек / правожелудочковый
ПСЖ — программируемая стимуляция желудочков
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
СВНС — синдром внезапной необъяснимой смерти
СВСН — синдром внезапной смерти новорожденного
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор
СРТ-П — сердечная ресинхронизирующая терапия-пейсмекер (кардиостимулятор)
СУИQT — синдром удлиненного интервала QT
СУ-ЭКГ — сигнал-усредненная ЭКГ
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ — электрокардиограмма / электрокардиографический
ЭФИ — электрофизиологическое исследование
ACC — Американская коллегия кардиологов
AHA — Американская ассоциация кардиологов
EHRA — Европейская ассоциация аритмологов
ESC — Европейское общество кардиологов
ILCOR — Международный согласительный комитет по реанимации
LMNA — ламин A/C
LQTS1 — синдром удлиненного интервала QT 1-й тип
LQTS2 — синдром удлиненного интервала QT 2-й тип
LQTS3 — синдром удлиненного интервала QT 3-й тип
NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
QTc — корригированный интервал QT
WPW-синдром — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта

1. Предисловие

Распространенность внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти в разных странах значительно варьирует и всегда связана с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день в большинстве экономически развитых стран внезапная остановка сердца является частой непосредственной причиной смерти, особенно среди молодых, трудоспособных лиц. Частота внезапной сердечной смерти как необратимого исхода и результата внезапной остановки сердца достигает 50% среди других исходов у лиц 35—50 лет, преимущественно мужского пола, однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению доли лиц женского пола, а также лиц подросткового и юношеского возраста. Высокая актуальность проблемы диктует необходимость создания и разработки клинических рекомендаций, направленных на решение данной проблемы посредством раннего выявления факторов риска, разработки и внедрения мер профилактики, а также мер оказания первой помощи и спасения в момент развития остановки сердца.

Данные клинические рекомендации суммируют доказательные данные по проблеме внезапной сердечной смерти, имеющиеся на момент написания рекомендаций. Клинические рекомендации должны служить вспомогательным инструментом для медицинских работников при выборе наилучшей стратегии ведения каждого конкретного пациента с заболеванием, сопровождающимся риском внезапной сердечной смерти, с учетом влияния на исход лечения, а также с учетом соотношения польза-риск для различных диагностических и терапевтических методов. Цель рекомендаций — помочь в принятии решений в клинической практике. Они представляют собой помощь практическому врачу в принятии окончательного решения по ведению каждого конкретного пациента.

Рабочая группа по составлению настоящих рекомендаций, как и комитет экспертов, принимавших рекомендации, представлены специалистами различных медицинских направлений, связанных по роду своей деятельности с проблемами диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с высоким риском ВОС/ВСС, а также с проблемами стратификации риска, профилактики и спасения при ВОС/ВСС. Специалисты провели тщательный обзор опубликованной литературы по ведению пациентов с рассматриваемыми заболеваниями (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию). Произведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, включая оценку соотношения польза-риск. Также проанализированы ожидаемые исходы лечения. Уровень доказанности и силу рекомендаций по отдельным методам лечения определяли в соответствии с заранее установленными критериями (см. табл. 1 и 2).

После внесения всех необходимых поправок рекомендации утверждались комитетом экспертов по данной проблеме. При составлении рекомендаций учитывали все научные и клинические данные, а также результаты исследований, доступные на момент составления рекомендаций.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказательные данные и/или всеобщее мнение экспертов, что конкретный метод лечения или процедура благоприятны, полезны, эффективны	Рекомендовано/показано
Класс II	Спорные данные и/или расхождение мнений экспертов о полезности/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Вес доказательных данных/экспертного мнения свидетельствует о полезности/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	Следует рассмотреть возможность применения
Класс IIb	Полезность/эффективность конкретного метода лечения или процедуры в меньшей степени подтверждаются доказательными данными/экспертным мнением	Можно рассмотреть возможность применения
Класс III	Доказательные данные и экспертное мнение свидетельствуют, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными/эффективными, а в некоторых случаях могут принести вред	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровни доказательности данных

Уровень доказательности A	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
Уровень доказательности B	Данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты малых исследований, ретроспективных исследований, регистровых исследований

Медицинским работникам следует обращаться к данным клиническим рекомендациям как к вспомогательной информации при принятии решения в ежедневной клинической практике, для определения и реализации стратегий профилактики, для диагностики и лечения конкретного заболевания. Однако клинические рекомендации ни в коей мере не отменяют личную ответственность медицинских работников по принятию точных и надлежащих клинических решений с учетом характера заболевания у каждого конкретного пациента и после консультации с самим пациентом и его близкими, если это целесообразно и необходимо. Медицинский работник несет ответственность за проверку требований и нормативных документов по лекарственным препаратам и медицинским изделиям в момент их назначения.

2. Введение

В основу создания данных рекомендаций положены рекомендации Европейского и Американского научных обществ по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти 2006 г. [1], рекомендации Европейского Кардиологического Общества по лечению желудочковых аритмий и предотвращению внезапной сердечной смерти 2015 г. [2], клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств ВНОА [3] и рекомендации Европейского Совета по реанимации 2015 г. [4]. Комитет экспертов по проблеме ВОС/ВСС решил уделить основное внимание в настоящих рекомендациях вопросам прогнозирования и профилактики ВСС, а также мероприятиям, направленным на предотвращение развития ВСС и трансформации ВОС в ВСС.

2.1. Структура рекомендаций

Настоящий документ содержит разделы, посвященные определенным темам. Предлагаемую схему оценки риска и стратегии лечения следует адаптировать для каждого конкретного пациента с учетом сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни, изменений качества жизни и других факторов.

При подготовке данных рекомендаций комитет проанализировал самые последние рекомендации по каждому из рассматриваемых вопросов и установил класс показаний и уровень доказанности с учетом новых результатов рандомизированных ис-

следований, метаанализов или клинических данных. В состав комитета экспертов входят известные ученые, являющиеся экспертами в области ВОС/ВСС и их профилактики, клинической электрофизиологии, реаниматологии, диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца, ИБС, ХСН, кардиомиопатий, детской кардиологии и нарушений ритма у детей, антиаритмических устройств, генетики сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперты разных специальностей были приглашены членами правления ВНОА.

Перед изданием проект рекомендаций прошел широкое обсуждение на российских конгрессах и конференциях, в медицинском сообществе, после чего рекомендации были утверждены членами комитета экспертов. В основу настоящего документа положены зарубежные и отечественные рекомендации и другие нормативные документы [1—20].

3. Определения, эпидемиология и перспективы по профилактике внезапной сердечной смерти

В табл. 3 приводятся определения терминов «внезапная сердечная смерть (ВСС)», «внезапная остановка сердца (ВОС)», «идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ)» и других, связанных с профилактикой внезапной сердечной смерти.

Иногда, особенно в отечественной литературе, под термином «внезапная сердечная смерть» подразумевают обратимость процесса, отождествляя его с понятием «клиническая смерть», что является некорректным в принципе. Обратимость явления следует подразумевать в равнозначных терминах: «внезапная остановка сердца» или «внезапная остановка кровообращения», которые соответствуют международному термину в английском языке — sudden cardiac arrest. Остановка кровообращения проявляется внезапной потерей сознания, остановкой дыхания, отсутствием сердечной деятельности и артериального давления. Внезапная сердечная смерть (sudden cardiac death) является следствием внезапной остановки кровообращения и необратимым исходом. В судебно-медицинской практике использование временных критериев ВСС от 1 часа до 24 часов от начала симптомов бывает проблематичным, так как судмедэксперт чаще всего не располагает какими-либо сведениями об обстоятельствах, предшествующих наступлению смерти, в том числе о времени начала фатального приступа. В отечественной судебной медицине чаще используют термин «скоропостижная смерть», тогда как клиницисты предпочитают термин «внезапная смерть». «Скоропостижной смерти» в отечественной судебной медицине дано следующее определение: «смерть человека, наступающая неожиданно для окружающих, часто среди полного, обычно кажущегося, здоровья, называется скоропостижной» [18].

3.1. Эпидемиология внезапной сердечной смерти

За последние 20 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах очень значимо снизилась вследствие мер профилактики ИБС и ХСН [22]. Но несмотря на эти оптимистичные данные, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире погибают 17 млн человек, из них 25% становятся жертвами ВСС [23]. Риск ВСС выше у мужчин и увеличивается с возрастом в связи с большей распространенностью ИБС среди пожилых людей [24]. Число случаев ВСС варьирует от 1,40 на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 0,95, 1,98) у женщин до 6,68 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 6,24, 7,14) у мужчин [24]. Число случаев ВСС среди молодых поколений составляет 0,46—3,7 на 100 000 человеко-лет [25], что трансформируется в 1100—9000 смертей в Европе и 800—6200 смертей в США каждый год [26].

По данным официальных документов Американской Ассоциации сердца, в 2014 г. внегоспитальная внезапная остановка сердца произошла у 356 500 человек (347 000 взрослых), из которых выжило только 12%. Среди госпитализированных больных внезапная остановка сердца ежегодно происходит у 209 000 пациентов; из них доживают до выписки из стационара 25% [27].

Данные о распространенности ВСС в России весьма ограничены. Наиболее репрезентативными представляются данные ретроспективного анализа частоты и причин внегоспитальной ВСС за период с 2005 по 2009 гг. на основании заключений второго танатологического отделения Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Москвы (к отделению прикреплены 29 отделов внутренних дел г. Москвы, на территориях которых проживает около 2,5 млн человек). Из исследования были исключены случаи насильственной смерти и случаи, когда очевидной причиной смерти были тяжелые сопутствующие заболевания. Доля ВСС во всех возрастных группах составила 49,1% (15 420 из 31 428 вскрытий, или 123,3 на 100 000 населения в год). При этом распространенность ВСС в возрасте от 1 до 45 лет составила 27,5% (2790 из 10 132 вскрытий) [28].

Отечественный регистр ВСС ГЕРМИНА [29], проведенный в пяти крупных районах Брянской области и г. Брянска среди популяции трудоспособного возраста (25—64 лет), продемонстрировал частоту ВСС, равную 25,4 случаев на 100 000 населения. Среди мужчин этот показатель составил 46,1 случаев на 100 000 населения, среди женщин — 7,5 на 100 000 населения в год, соотношение случаев ВСС у мужчин/женщин — 6,1:1. В качестве наиболее частых причин смерти фигурировала хроническая ИБС (43%), несколько реже — острые формы ИБС (37%). Доля кардиомиопатий составила 18%, а в 2% случаев в посмертном диагнозе в качестве непосредственной причиной смерти была обозначена ВСС [29].

Таблица 3. Определения часто используемых терминов

Термин	Определение	Ссылка
Внезапная смерть	Непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 часа с момента появления симптомов у практически здорового человека. Если смерть произошла без свидетелей, о внезапной смерти говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 ч до смерти	1, 2
Синдром внезапной необъяснимой смерти (СВНС) и внезапная необъяснимая смерть новорожденного (ВНСН)	Внезапная смерть без видимой причины, после которой не выполнялось вскрытие, применительно к взрослому (СВНС) или к новорожденному в возрасте до 1 года (ВНСН)	16
Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ)	Под синдромом внезапной смерти младенцев (СВСМ) понимают неожиданную ненасильственную смерть внешне здорового ребенка первого года жизни, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патоморфологического исследования	16
Внезапная сердечная смерть (ВСС)	Термин используется в следующих случаях: погибший при жизни имел врожденное или приобретенное, потенциально опасное для жизни заболевание сердца, ИЛИ при вскрытии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое могло быть причиной внезапной смерти, ИЛИ при вскрытии не выявлено других внесердечных причин смерти и предполагается, что смерть могла быть вызвана аритмией	
Внезапная внегоспитальная сердечная смерть (ВВСС)	Внезапная или скоропостижная сердечная смерть вне лечебных учреждений в отсутствие других выявленных причин для смерти. Термин используется в российской судебно-медицинской практике	18
Внезапная аритмическая смерть (ВАС) и синдром внезапной смерти новорожденного (СВСН)	Патологоанатомическое и токсикологическое исследование не позволяют установить причину смерти, сердце не имеет структурной патологии при макроскопическом и гистологическом исследовании, внесердечные причины исключены, применительно к взрослым (ВАС) или новорожденным (СВСН)	19
Внезапная остановка сердца (ВОС)	Непредвиденная остановка кровообращения, возникающая в течение 1 ч с момента появления острых симптомов, которая была устранена с помощью успешных реанимационных мероприятий (например, дефибрилляции)	–
Идиопатическая фибрилляция желудочков	Клиническое обследование пациента не позволило выявить заболевания, потенциально ассоциированные с фибрилляцией желудочков	20, 21
Первичная профилактика ВСС	Мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, имеющих повышенный риск ВСС, но без анамнеза угрожающих жизни аритмий или предотвращенной остановки сердца	–
Вторичная профилактика ВСС	Мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, имеющих анамнез угрожающих жизни аритмий или предотвращенной остановки сердца	1

Основываясь на данных официальной статистической отчетности о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и используя коэффициенты внезапной смертности, полученные в зарубежных исследованиях, возможно рассчитать число случаев ВСС в России за год. Разброс значений (в зависимости от коэффициента) абсолютного количества умерших от ВСС может составлять от 142 000 до 473 000 человек в год. Однако более близкими к реальности представляются значения 200 000—250 000 человек в год [30].

3.1.1. Причины внезапной сердечной смерти в разных возрастных группах

Причины ВСС в молодом и пожилом возрасте существенно различаются. Наиболее частой причиной ВСС в молодом возрасте являются нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут возникать как в отсутствие структурных изменений со стороны сердца (например, синдром WPW, врожденные дисфункции ионных каналов [т. н. «каналопатии»]), так и при органических поражениях сердца (кардиомиопатии,

врожденные пороки сердца и др.) [24, 31—54]. Причинами ВСС у молодых больных могут быть миокардиты, токсические влияния на миокард в результате употребления алкоголя и наркотиков [55]. Большая доля внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста приходится на синдром внезапной смерти младенцев. Также необходимо учитывать, что в молодом возрасте имеет место больший уровень физической активности, как и большее количество профессиональных спортсменов. У лиц среднего и пожилого возраста преобладают хронические заболевания дегенеративного характера (ИБС, приобретенные пороки клапанов и сердечная недостаточность).

В обеих возрастных группах установление причины ВСС сопряжено с трудностями. Так, в пожилом возрасте возможно сочетание нескольких хронических сердечно-сосудистых заболеваний, и не всегда можно определить, какое из них в большей степени способствовало ВСС. В молодом возрасте причина ВСС может оставаться неясной даже после вскрытия, поскольку некоторые заболевания, например, «каналопатии» (первичные электрические заболевания сердца) или аритмии, обусловленные действием лекарственных препаратов или наркотиков, могут не сопровождаться структурными изменениями сердца.

3.2. Патологоанатомическое исследование и молекулярный анализ у жертв внезапной сердечной смерти

Выявление причины внезапной смерти позволяет близким погибшего хотя бы частично осознать и принять случившееся несчастье, а также узнать, существует ли риск внезапной смерти для других членов семьи. По этой причине всем жертвам необъяснимой внезапной смерти следует делать вскрытие и посмертно определять диагноз, чтобы исключить сердечную патологию (табл. 4). В большинстве случаев среди лиц старше 40 лет причиной внезапной смерти является ИБС. При этом не следует забывать о других возможных причинах, в том числе генетически детерминированных врожденных структурных заболеваниях сердца (см. раздел 7) и «каналопатиях» (см. раздел 8). Верификация диагноза наследственного заболевания особенно важна, поскольку существует риск его возникновения (и, соответственно, риск внезапной сердечной смерти) у других членов семьи.

К сожалению, даже с учетом результатов патологоанатомического исследования причина значительной доли внезапных смертей, от 2% до 54% [54], остается неясной, и данные исходы не поддаются логическому объяснению; такой широкий разброс значений может быть связан с различиями в протоколах вскрытия в разных лечебных учреждениях. Для разработки единых стандартов патологоанатомического исследования были созданы рекомендации, определяющие протокол исследования сердца и гистологического исследования, а также токсикологического и молекулярного анализа [20, 56]. В России экспертное исследование трупов проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 24.01.2003 № 161 «Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований в Бюро судебно-медицинской экспертизы» [58]. В каждом случае проводится судебно-химическое исследование крови и мочи (почки) на этиловый алкоголь, с тем чтобы в дальнейшем оценить взаимосвязь алкогольного опьянения и внезапной смерти. Поми-

Таблица 4. Рекомендации по проведению патологоанатомического исследования в случаях внезапной смерти

Рекомендация	Класс[a]	Уровень[b]	Ссылка[c]
Патологоанатомическое исследование рекомендуется выполнять во всех случаях внезапной смерти для определения причины смерти, а также для установления того, вызвана ли ВСС аритмией или является следствием других причин (например, разрыв аневризмы аорты)	I	C	20
Всякий раз при проведении патологоанатомического исследования должно быть выполнено стандартное гистологическое исследование маркированных блоков, представляющих собой топографически различные срезы обоих желудочков	I	C	20
Посмертный токсикологический и молекулярный анализ крови и других биологических жидкостей рекомендуется выполнять во всех случаях внезапной необъяснимой смерти	I	C	20
Следует рассмотреть вопрос о проведении посмертного генетического исследования при подозрении на врожденное структурное заболевание сердца или врожденные нарушения ритма/проводимости сердца как возможной причины ВСС. Перечень генов, исследуемых на наличие мутаций, определяется предполагаемым заболеванием	IIa	C	20,56,57

ВСС — внезапная сердечная смерть. [a] Класс рекомендации. [b] Уровень доказанности. [c] Ссылки на источник(и), подтверждающие рекомендацию.

мо визуальной макроскопической оценки морфологических изменений органов и тканей, в большинстве случаев проводится микроскопическое (гистологическое) исследование. Регистрируется также место наступления смерти (квартира, улица, общественное место), и, по возможности, выясняются обстоятельства ее наступления (предшествующая физическая нагрузка, бытовые конфликты и другое), данные о перенесенных ранее заболеваниях, информация о медицинском анамнезе погибших. Правильно выполненное патологоанатомическое исследование должно ответить на следующие вопросы: а) является ли причиной смерти заболевание сердца; б) характер заболевания сердца (если имеется); в) была ли смерть связана с нарушениями ритма; г) есть ли признаки наследственного характера заболевания сердца и требуется ли обследование родственников погибшего; д) есть ли признаки токсического поражения или употребления наркотиков либо другие причины противоестественной смерти.

Стандартное гистологическое исследование тканей сердца должно выполняться на меченых блоках миокарда, взятого из типичных локализаций на поперечных срезах обоих желудочков. По возможности гистологические образцы следует направлять в специализированные центры, обладающие достаточным опытом исследований. Патологоанатом должен выполнить макроскопическое исследование сердца, включая поперечный разрез от верхушки, и взять образцы для гистологического исследования, пробы крови и других биологических жидкостей для токсикологического и молекулярного анализа до погружения препаратов в формалин. Также рекомендовано взятие биологических образцов для последующего выделения ДНК с целью посмертной молекулярной диагностики. Посмертная молекулярная диагностика является важным дополнением к обычному патологоанатомическому исследованию, так как позволяет установить диагноз «каналопатия», которая является причиной 15—25% случаев внезапной аритмической смерти (ВАС) [20]. Благодаря посмертному определению диагноза у жертв ВСС или ВАС становятся возможными своевременное обследование и генетический скрининг их родственников. Согласно последним согласительным документам по диагностике и лечению наследственных аритмий, посмертный молекулярно-генетический анализ следует выполнять всем жертвам ВСС при подозрении на генетически-детерминированные нарушения ритма сердца [16, 59].

3.3. Индивидуальная оценка риска внезапной сердечной смерти

В последние десятилетия поиск надежных прогностических маркеров ВСС является одним из самых активно разрабатываемых направлений клинических исследований в области аритмологии [60]. В настоящее время известно, что внезапная смерть является результатом стечения крайне неблагоприятных обстоятельств — взаимодействия уязвимого субстрата (генетически детерминированные или приобретенные изменения электрических или механических свойств миокарда) с множественными преходящими факторами, которые вместе инициируют фатальное событие. В этом разделе мы приводим схемы стратификации риска ВСС у здоровых лиц, пациентов с ишемической болезнью сердца и пациентов с «каналопатиями» и кардиомиопатиями.

3.3.1. Лица без известных заболеваний сердца

Почти в половине случаев остановка сердца у лиц старше 40 лет происходит без известных заболеваний сердца, однако большинство из них при этом имеет недиагностированную ИБС [61]. Поэтому наиболее эффективным способом предотвращения ВСС в общей популяции является оценка индивидуального риска развития ИБС по существующим шкалам с последующим контролем факторов риска, таких как уровень общего холестерина в сыворотке, уровень глюкозы, артериальное давление, курение и индекс массы тела [62]. Снижение заболеваемости ИБС и другими видами сердечной патологии привело к уменьшению количества случаев ВСС почти на 40% [63].

Согласно некоторым исследованиям [64—68], существует генетическая предрасположенность к внезапной смерти. Описано прогностическое значение семейного анамнеза внезапной смерти — при наличии одного случая внезапной смерти в семье относительный риск (ОР) внезапной смерти составляет 1,89, а при двух случаях внезапной смерти в семье ОР возрастает до 9,44 (p = 0,01) [64]. В когортном подисследовании в рамках Фрамингемского исследования показано, что при наличии семейного анамнеза ВСС вероятность внезапной смерти возрастает на 50% (ОР 1,46 [95% ДИ 1,23, 1,72]) [65]. Описано, что семейный анамнез внезапной смерти значительно чаще встречается у лиц, реанимированных после ФЖ, чем в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) 2,72 [95% ДИ 1,84, 4,03]) [66]. Сходство результатов этих исследований указывает на возможность генетической предрасположенности к внезапной смерти, которая может существовать даже при отсутствии наследственного заболевания. В связи с этим необходимы исследования, нацеленные на обнаружение молекулярно-генетических маркеров, способных предсказывать случаи ВСС в общей популяции.

Следует упомянуть о результатах исследований, выявивших связь однонуклеотидного полиморфизма в локусе 21q21 с риском возникновения фибрилляции желудочков у больных, впервые перенесших инфаркт миокарда (исследование AGNES) [68], и исследования, в котором была показана значимость локуса 2q24.2 в увеличении риска ВСС [69]. С этим локусом риск ВСС возрастает до 1,92 (95% ДИ 1,57, 2,34). Однако в

последнем исследовании не удалось воспроизвести результаты исследования AGNES, что может быть связано с ограничениями в дизайне или размере выборки в исследовании AGNES. Результаты этих исследований пока еще не используются в клинической практике, но, тем не менее, генетические данные могут оказаться полезны для оценки риска ВСС в молодом возрасте. С появлением новых технологий, которые позволяют быстро и без особых затрат выполнять генотипирование, в скором времени будет накоплен существенный объем данных для очень больших популяций, что создаст достаточную статистическую мощность, необходимую для таких исследований.

3.3.2. Пациенты с ишемической болезнью сердца

Многие годы во всем мире ведется поиск «предикторов» ВСС у больных с ИБС. Большинство из предложенных ранее показателей (наличие поздних потенциалов, показатели вариабельности и турбулентности ритма сердца, барорефлекторная чувствительность, дисперсия интервала QT и микровольтная альтернация зубца T) не нашли широкого применения в клинической практике и не рекомендованы к использованию при оценке риска ВСС. В настоящее время единственным параметром, для которого была подтверждена стойкая связь с риском внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Несмотря на различия в показателях ФВЛЖ при измерении разными специалистами, а также возможность изменения на фоне лечения ФВЛЖ, наряду с функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA, более десяти лет используется для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС [70, 71].

Среди других новых параметров, которые могут быть полезны для оценки риска ВСС, следует отметить биохимические маркеры, такие как уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) [72, 73].

3.3.3. Пациенты с наследственными аритмогенными заболеваниями

В настоящее время факторы риска ВСС у пациентов с генетически-детерминированными желудочковыми аритмиями, несмотря на значительные продвижения в этой области, все еще изучены недостаточно. Далеко не для всех каналопатий и кардиомиопатий разработаны схемы стратификации риска. Наиболее изученной является модель синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT). Продолжительность корригированного интервала QT (QTc), макроальтернация зубца T и синкопальные состояния являются надежными маркерами риска желудочковых аритмий при СУИQT у детей и взрослых [74, 75], а выраженность гипертрофии межжелудочковой перегородки позволяет прогнозировать неблагоприятный исход при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [76]. Напротив, при таких заболеваниях, как синдром Бругада и синдром укороченного интервала QT, в настоящее время факторы риска ВСС все еще не известны, что представляет сложности в определении показаний к профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Молекулярно-генетические методы имеют значение в стратификации риска ВСС, однако на сегодняшний день их значимость продемонстрирована только при некоторых наследственных заболеваниях, таких как СУИQT, катехоламинергическая желудочковая тахикардия (КПЖТ) и дилатационная кардиомиопатия с мутацией гена ламина A/C [77—79].

3.4. Профилактика внезапной сердечной смерти в отдельных группах

3.4.1. Скрининговое обследование в общей популяции на наличие риска внезапной сердечной смерти

Бдительность по отношению к электрокардиографическим (ЭКГ) и эхокардиографическим признакам наследственных аритмогенных заболеваний является важной частью клинической практики и позволяет своевременно выявить лиц с высоким риском ВСС. Однако до сих пор нет единого мнения о том, должен ли такой тщательный подход распространяться на массовый скрининг населения на наличие риска ВСС. В Италии и Японии введены системы ЭКГ-скрининга с целью выявления лиц с наследственными аритмогенными заболеваниями, не имеющих какой-либо симптоматики [80—82]. В Европе и США обязательным является скрининговое обследование спортсменов перед соревнованиями, согласно требованиям Международного олимпийского комитета [83—85], хотя последнее исследование в Израиле показало отсутствие изменений в частоте случаев ВСС у профессиональных спортсменов после введения скринингового обследования [86].

В настоящее время экспертный комитет Европейского общества кардиологов воздерживается от формирования рекомендаций по проведению общепопуляционного ЭКГ-скрининга в связи с недостатком информации об его экономической эффективности и неизвестном количестве ложноположительных и ложноотрицательных результатов [87, 88].

Учитывая высокий риск опасных для жизни нарушений ритма и проводимости и прогрессирования врожденных структурных заболеваний сердца на фоне интенсивных физических нагрузок, в рамках обследования спортсменов перед допуском к тренировочно-самостоятельному процессу необходимы тщательный сбор анамнеза и регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим развернутым клини-

ческим обследованием в случае выявления каких-либо изменений (см. раздел 12.7) [89, 90].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации [91] регистрация ЭКГ в 12 отведениях предусмотрена при плановых диспансеризациях взрослого населения:

- для мужчин в возрасте старше 35 лет и для женщин в возрасте старше 45 лет при каждом прохождении диспансеризации (т. е. 1 раз в 3 года);
- для мужчин в возрасте до 35 лет и для женщин в возрасте до 45 лет при первичном прохождении диспансеризации.

Принятый в настоящее время порядок прохождения медицинских осмотров несовершеннолетними предусматривает регистрацию ЭКГ при профилактических медицинских осмотрах в 1 год, 7, 10, 14, 15, 16 и 17 лет, а также при предварительных медицинских осмотрах перед приемом в средние и высшие образовательные учреждения [92].

К сожалению, своевременное выявление наследственных заболеваний, сопровождающихся риском ВСС, не всегда проводится адекватно из-за их высокой распространенности и низкого уровня профессиональной подготовки медицинского персонала, выполняющего диспансерные осмотры (в подавляющем большинстве случаев такие осмотры выполняются врачами общей практики), а также недостаточной осведомленности медицинского персонала о данных состояниях. Оптимизация системы последипломного медицинского образования, привлечение квалифицированных врачей к проведению профилактических осмотров, а также разработка и совершенствование методов телемедицины, таких как внедрение электронных баз данных и дистанционного анализа ЭКГ, может способствовать более раннему выявлению редких наследственных заболеваний. На популяционном уровне могут работать не только ЭКГ-скрининг, но также оценка данных анамнеза и выявление случаев внезапной смерти в семьях в молодом возрасте и оценка риска развития кардиогенных синкопе у больных с приступами потери сознания в анамнезе. В этом большую помощь может оказать составление родословной как минимум до третьего поколения с анализом причин смерти всех родственников пробанда. Особенно важен генеалогический метод анализа у лиц молодого возраста, страдающих рецидивирующими приступами потери сознания или имеющих аномалии на ЭКГ [75, 93].

3.4.2. Скрининг родственников жертв внезапной смерти

Примерно в половине случаев у родственников жертв ВАС устанавливают диагноз наследственных аритмогенных заболеваний [94], прежде всего каналопатий (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада или катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия [КПЖТ]), реже — начальные проявления кардиомиопатий (прежде всего ГКМП и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [АКПЖ]), а также семейной гиперхолестеринемии. Если при синдроме внезапной необъяснимой смерти [СВНС] или внезапной необъяснимой смерти новорожденного [ВНСН], а также при ВАС или синдроме внезапной смерти новорожденного [СВСН] патологоанатомическое исследование погибшего невозможно или если патологоанатомическое исследование не выявляет структурных аномалий, а результаты токсикологического анализа в норме, ближайшим родственникам следует сообщить о существующем для них риске внезапной смерти и необходимости обследования у кардиолога. Семейный анамнез повторных случаев СВНС в молодом возрасте (до 40 лет) или при наличии наследственных заболеваний сердца является неопровержимым доводом в пользу обследования всех членов семьи.

Скрининговое обследование ближайших родственников жертв внезапной смерти позволяет выявить лиц в зоне риска, назначить соответствующие лечение и тем самым предотвратить другие случаи внезапной смерти в этой семье [16, 95]. В настоящее время скрининг проходят менее половины родственников [96], отчасти ввиду отсутствия достаточной инфраструктуры для проведения такого обследования, но также из-за тревоги и горя, связанных с личным опытом переживания нарушений ритма с угрозой для жизни или с недавней потерей близкого человека, страдавшего наследственным заболеванием сердца [97, 98]. Согласно последним рекомендациям, контакт с такими пациентами и их родственниками должен происходить с учетом их психосоциальных потребностей и с использованием междисциплинарного подхода [16, 95, 99]. Эффективность такого подхода была показана в ряде публикаций [100, 101].

Предложено несколько разных протоколов для скрининга родственников жертв внезапной смерти [16, 102]. В основе всех этих протоколов лежит пошаговый подход, когда в первую очередь используют наименее дорогостоящие методы обследования, дающие максимальный объем ценной информации, после чего на основании полученных результатов и с учетом данных семейного анамнеза переходят к дополнительному обследованию [102]. Если в ходе обследования выявляются структурные или электрические изменения, свидетельствующие в пользу конкретного диагноза, необходимо следовать стандартному протоколу обследования по соответствующему диагнозу.

Первым шагом в постановке посмертного диагноза, до начала обследования родственников погибшего, является тщательный сбор анамнеза. У молодых лиц в первую очередь следует исключить кардиомиопатии и каналопатии. Рекомендуются оценка предшествовавших сердечных симптомов (в том числе обмороки или «судорожные припадки») и тщательное изучение обстоятельств смерти, а также сбор и анализ прижиз-

Таблица 5. Обследование родственников жертв синдрома внезапной необъяснимой смерти или внезапной аритмической смерти

Метод	Действия[a]
Сбор анамнеза и общий осмотр	Сбор анамнеза жизни Сбор семейного анамнеза по заболеваниям сердца и случаям внезапной смерти
ЭКГ	Исходная ЭКГ в 12 отведениях со стандартными и высокими грудными отведениями (верхние прекордиальные отведения) Холтеровское мониторирование (суточное мониторирование ЭКГ) [103] Проба с дозированной физической нагрузкой Сигнал-усредненная ЭКГ (поздние потенциалы желудочков) Провокационный диагностический тест с аймалином/флекаинидом/новокаинамидом (при подозрении на синдром Бругада)
Методы визуализации сердца	Двухмерная эхокардиография и/или МРТ (с контрастом и без него)
Генетическое тестирование	Направленное молекулярное тестирование и генетическое консультирование при подозрении на конкретное заболевание на основании клинических данных Консультация в центре, специализирующемся на генетической диагностике аритмий

МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭКГ — электрокардиограмма. [a] Эти рекомендации составлены на основании мнения экспертов, но не доказательных данных.

ненных кардиологических заключений. У лиц старше 40 лет в первую очередь исключают факторы риска ИБС (например, активное или пассивное курение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия или сахарный диабет). Необходимо составить родословную погибшего в трех поколениях, в которой должны быть отражены все случаи внезапной смерти и родственники с сердечными заболеваниями [16]. Следует по возможности получить архивные медицинские карты и/или результаты патологоанатомического исследования. В первую очередь обследованию подлежат родственники с признаками заболеваний сердца, такими как обмороки, учащенное сердцебиение или боли за грудиной.

В табл. 5 представлен алгоритм обследования ближайших родственников жертв внезапной смерти. Если в семье отсутствует диагноз сердечных заболеваний, следует провести скрининговое обследование маленьких детей хотя бы с помощью ЭКГ и эхокардиографии.

Поскольку для многих наследственных аритмогенных заболеваний характерны зависимость пенетрантности от возраста и неполная экспрессия генов, необходимо поставить на учет и регулярно обследовать молодых лиц. Взрослых членов семьи, не имеющих каких-либо симптомов, можно снять с учета, если не появятся новая симптоматика или новые данные семейного анамнеза.

При подозрении на наследственное аритмогенное заболевание лучшим источником информации будут образцы ДНК, взятые у жертвы и направленные на посмертный молекулярный анализ. В случае положительного результата родственникам рекомендуется пройти каскадный генетический скрининг. В связи с трудностями диагностики многих форм наследственных заболеваний и возможностью развития клинических проявлений болезни в более позднем возрасте отсутствие характерных изменений по данным инструментальных исследований в данный момент не должно расцениваться как повод для отказа от генетического исследования. Тем не менее, в предварительной беседе с родственниками также следует оговорить их «право на неосведомленность» и возможность отказаться от генетического скрининга.

При отсутствии биологических образцов жертвы можно рассмотреть вопрос о проведении молекулярного скрининга ближайших родственников, если есть подозрение на наличие наследуемого заболевания в этой семье. Напротив, не рекомендуется выполнять генетический скрининг по большой панели генов у родственников жертв ВНС и ВАС, если при первоначальном обследовании не были выявлены клинические предпосылки конкретного заболевания. Это особенно применимо к случаям СВСН, когда посмертный молекулярный анализ существенно реже выявляет типичные патологии ионных каналов по сравнению с ВАС, а более частой причиной внезапной смерти являются спорадические генетические болезни.

Продолжение в следующем номере

Требования к рукописям, представленным для публикации в журнале «Неотложная кардиология»

Журнал «Неотложная кардиология» является печатным органом Общества специалистов по неотложной кардиологии и публикует статьи по всем аспектам диагностики, лечения и профилактики острых проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а также организации помощи подобным больным. В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции, практические рекомендации, описание клинических случаев, комментарии, изложение мнений по проблеме, письма в редакцию, а также материалы круглых столов и дискуссий.

Представленные ниже Требования соответствуют Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) пересмотра 2010 г. и размещенным на сайте http://www.icmje.org.

Требования к рукописям

1. Рукопись должна быть напечатана стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210 × 295 мм). Если статья отправляется почтой, необходимо вложить экземпляр в распечатанном виде, электронную версию на диске или USB-флеш-накопителе, а также направление учреждения (для оригинальных статей). Рукописи могут быть представлены в электронном виде или на электронном носителе; в этом случае сопроводительные документы должны быть высланы в отсканированном виде по факсу или на адрес электронной почты журнала.

2. Титульный лист должен содержать название статьи, отражающее суть представленного материала, которое должно быть кратким и в достаточной степени информативным; список авторов с указанием фамилии, имени и отчества, места работы и должности каждого; полное название учреждения (учреждений) и отдела (отделов), где выполнялась работа; фамилию, имя, отчество, полный почтовый и электронный адрес, а также номер телефона (факса) автора, ответственного за контакты с редакцией. Желательно также представить указанную информацию на английском языке.

3. Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности».

4. При наличии существенного конфликта интересов, источника финансирования или спонсора проделанной работы данная информация должна быть раскрыта. Отсутствие указанных обстоятельств также должно быть констатировано.

5. На отдельной странице необходимо приложить резюме размером до 0,5 страницы машинописного текста на русском и, желательно, на английском языках. В конце резюме следует представить 3–10 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

7. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в списке литературы или сноске необходимо указать источник цитирования (автор, название работы, год, издание, том, страницы).

8. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических терминов. В статьях должна быть использована Международная система единиц (СИ). Все сокращения при первом упоминании должны быть раскрыты.

9. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

10. При указании лекарственных средств должны использоваться международные непатентованные названия, кроме случаев, когда упоминания конкретного препарата того или иного производителя невозможно избежать из-за характера проведенного изучения или особенностей представляемых данных (при этом желательно ограничиться единственным упоминанием препаратов такого рода и при последующем изложении использовать международные непатентованные названия).

11. Таблицы должны быть наглядными, пронумерованными и озаглавленными. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать тексту статьи. Каждый столбец в таблице должен иметь свой заголовок. В примечании необходимо указать единицы измерения ко всем показателям на русском языке и привести полную расшифровку всех сокращений и условных обозначений. В тексте статьи необходимо дать ссылку на номер соответствующей таблицы и при необходимости указать место ее расположения.

12. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть строго обусловлено необходимостью надлежащего представления имеющегося материала. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. Каждая иллюстрация должна при необходимости иметь пометку «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям должны располагаться внизу с указанием порядкового номера иллюстрации; в тексте необходимо дать ссылку на соответствующую иллюстрацию и при необходимости указать место ее расположения. В подписях необходимо привести объяснение значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

13. Ссылки на литературные источники должны приводиться в статье в квадратных скобках строго по мере цитирования. В списке литературы каждый источник следует указывать с новой строки под соответствующим порядковым номером. Должны быть обязательно приведены: 1) для книг – фамилии и инициалы авторов, если их не более четырех (в противном случае первых трех авторов с указанием «и др.»), название

книги, фамилии и инициалы редактора (редакторов) издания, город издания, название издательства, год издания, количество страниц в издании, при необходимости — название главы (раздела) книги и номера соответствующих страниц; 2) для сборников и журналов — фамилии и инициалы авторов, если их не более четырех (в противном случае первых трех авторов с указанием «и др.»), название журнала или сборника, полное название статьи, год, том, номер и страницы (первая и последняя). В ссылках на интернет-источники необходимо включать такую же информацию, как и для печатных ссылок (фамилии авторов, название, адрес ссылки и т. д.). В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка. Фамилии иностранных авторов, названия их статей и зарубежных печатных изданий даются в оригинальной транскрипции.

14. Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

15. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Дополнительные требования к статьям с изложением результатов научного исследования

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная печатью учреждения. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи. Рукопись статьи должна включать титульный лист, резюме, ключевые слова, введение, детальную характеристику материала и методов с обязательным описанием способов статистической обработки, результаты, обсуждение, выводы, список литературы, а также при необходимости таблицы и иллюстрации. При представлении результатов исследований с участием лабораторных животных или людей в разделе с описанием материала и методов должно быть указание на соответствие проведенного изучения современным регламентирующим документам, факт подписания участниками письменного информированного согласия и одобрение этического комитета. При наличии рандомизации ее методика должна быть детально изложена. Изображения, имена и инициалы пациентов, а также номера медицинской документации в тексте рукописи представлять не следует.

Резюме должно быть структурированным и включать следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты, заключение.

При описании использованной аппаратуры и лабораторных методик в скобках следует указать производителя и страну, где он находится; аналогичный подход может применяться для представления изучаемых лекарственных средств, но в остальном по ходу изложения следует использовать международные непатентованные названия.

В случаях, если научное исследование зарегистрировано в соответствующих регистрах, необходимо представить название регистра, регистрационный номер и дату регистрации.

Порядок рассмотрения рукописей

После получения рукописи рецензируются как минимум двумя специалистами в данной области. Рукопись направляется рецензентам без указания авторов и названия учреждения; сведения о рецензентах авторам не сообщаются. При положительном заключении рецензентов и отсутствии у них существенных замечаний редакционная коллегия принимает решение о публикации. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации и необходимости внесения исправлений, рецензия направляется автору, которому предоставляется возможность доработать текст или при несогласии с замечаниями аргументированно ответить рецензенту; переработанная статья направляется на повторное рецензирование. В случае отрицательного отзыва двух рецензентов редакционная коллегия принимает решение об отказе в публикации статьи, и об этом извещаются авторы, рукописи, направленные в редакционную коллегию, не возвращаются. При несовпадении мнений рецензентов и в иных спорных случаях редакционная коллегия привлекает к рецензированию дополнительных специалистов и после обсуждения принимает решение о публикации.

При рассмотрении оригинальных статей редакция журнала оставляет за собой право оценивать адекватность методов статистического анализа, полноту изложения результатов проведенного изучения, обоснованность выводов и при необходимости запрашивать у авторов недостающую информацию.

Редакционная коллегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

Направление статей, ранее опубликованных или представленных для публикации в другом журнале, не допускается.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными Требованиями, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

Адрес для отправки рукописей

Предпочтительнее присылать статьи по электронной почте по адресу: info@acutecardioj.ru. Предварительно отсканированные сопроводительные документы в этом случае можно также переслать по электронной почте или отправить по факсу 8 499 2614644. Адрес для направления рукописей по почте: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Общество специалистов по неотложной кардиологии, редакция журнала «Неотложная кардиология».