

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

январь-март
2016

№27

Нейропротективная терапия при ишемическом инсульте

Современные подходы к антиагрегантной терапии
у больных ИБС

Артериальная гипертензия: тактика ведения пациента
с гипертоническим кризом

Реваскуляризация миокарда

Эволюция и современные подходы в диагностике
и лечении острого коронарного синдрома
и стабильной ИБС

Современная МР-визуализация в кардиологии

Устройства для закрытия артериального доступа
в практике интервенционного хирурга



СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК С ПУБЛИКАЦИЯМИ ВЕДУЩИХ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДСИ

Высококвалифицированные врачи по 25 специальностям

10

докторов
мед. наук

6

заслуженных
врачей РФ

30

кандидата
мед. наук

Ваше здоровье — наша забота!

Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном

Многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение, оказывающее полный спектр услуг по диагностике, лечению и реабилитации.



сеть клиник

Поликлиническая помощь

☎ (495) 730 57 36 регистратура

- ✓ Программы профилактического обследования Check-up: узнай о своем здоровье за 1-2 дня!
- ✓ Услуги дневного стационара.
- ✓ Широкий спектр исследований: УЗИ, функциональная диагностика, эндоскопия, рентген, лабораторные анализы, пункционная биопсия.
- ✓ Программа годового прикрепления: здоровье под защитой специалистов МЕДСИ в течение 12 месяцев.
- ✓ Комплексная реабилитация: водолечебница, массаж, ЛФК, иглорефлексотерапия и др.
- ✓ Выезд специалиста на дом.

Стационарная помощь

☎ (495) 730 57 26 регистратура

- ✓ Хирургическое и медикаментозное лечение заболеваний с вовлечением всех необходимых специалистов (мультидисциплинарный подход).
- ✓ Симультанные операции: одномоментное хирургическое вмешательство на двух и более органах.
- ✓ Методика Fast-track-хирургии, или хирургии «быстрого пути»: подготовка к операции за 1 день, индивидуальный подбор анестезии, минимальная инвазивность операции.
- ✓ Индивидуальные программы ранней реабилитации.

Возможен прием без предварительной записи

📍 Московская обл., Красногорский район,
пос. Отрадное, Пятницкое ш. 6-ой км

🚗 Бесплатный трансфер
от метро «Пятницкое шоссе».

www.medsi.ru

(495) 7800 500

круглосуточно

И М Е Ю Т С Я П Р О Т И В О К А З А Н И Я
Н Е О Б Х О Д И М А К О Н С У Л Т А Ц И Я С П Е Ц И А Л И С Т А

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

январь-март
2016

№27

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абрамов И. С.
доктор медицинских наук, профессор

Черепанин А. И.
*исполнительный редактор, доктор
медицинских наук, профессор*

Архипов С. Л.
доктор медицинских наук, профессор

Галлямов Э. А.
доктор медицинских наук, профессор

Голухова Е. З.
*доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН*

Клыпа Т. В.
кандидат медицинских наук

Неверов Н. И.
доктор медицинских наук, профессор

Полтавец Е. Д.
шеф-редактор

Данилова О. С.
ответственный секретарь

Чесноков У. М.
дизайнер-верстальщик

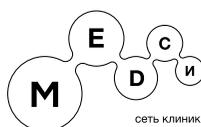
Ланская Е. В.
фоторедактор, верстальщик

Резаева К. А.
корректор

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Телефон (495) 254-44-36, факс (495) 254-44-93
E-mail: abramov.is@medsigroup.ru
Учредитель ЗАО ГК МЕДСИ
Тираж 1071 экз.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34959 от 13 января 2009 г.



СОДЕРЖАНИЕ

3. Миссия МЕДСИ

4. Новости МЕДСИ. В КДЦ МЕДСИ на Белорусской состоялось заседание Научного совета МЕДСИ, посвященное 19-летию компании.

5. Новости МЕДСИ. Технологии Fast track-хирургии в формате 3D представили в Клинической больнице МЕДСИ в Отрадном.

7. Новости МЕДСИ. МЕДСИ развивает международное сотрудничество.

8. Нейропротективная терапия при ишемическом инсульте. С. Л. АРХИПОВ, д. м. н., профессор врач-невролог Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде, А. В. ЛАГУТИН, врач-невролог Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде.

18. Современные подходы к антиагрегантной терапии у больных ИБС. Е. З. ГОЛУХОВА, член-корреспондент РАН, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, руководитель лаборатории аритмогенеза НЦССХ им. А. Н. Бакулева, М. Н. РЯБИНИНА, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, М. В. ГРИГОРЯН, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии.

28. Артериальная гипертония: тактика ведения пациента с гипертоническим кризом. Н. И. НЕВЕРОВ, д. м. н., профессор, главный врач Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде, Д. Е. РОЖКОВ, заведующий терапевтическим отделением Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде.

32. Реваскуляризация миокарда. Л. В. АЙЗЕНБЕРГ, врач-кардиолог, руководитель кардиологического центра Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном.

52. Эволюция и современные подходы в диагностике и лечении острого коронарного синдрома и стабильной ИБС. Е. З. ГОЛУХОВА, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения ФГБУ «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», главный консультант по разделу «терапевтические науки» МЕДСИ.

64. Современная МР-визуализация в кардиологии. А. Г. ШИН, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клинико-диагностического центра МЕДСИ на Белорусской.

72. Устройства для закрытия артериального доступа в практике интервенционного хирурга. Д. В. САЛЬНИКОВ, д. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Б. И. МИЛЕНЬКИН, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, В. В. ПОПОВА, врач-анестезиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, К. Ю. НИКЕРОВ, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ЗАО «Группа компаний МЕДСИ», Клиническая больница в Отрадном.

МИССИЯ МЕДСИ

МЕДСИ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ ПАЦИЕНТАМИ:

За применение наиболее современных, эффективных и безопасных методов диагностики и лечения.
За соблюдение высоких морально-этических норм и конфиденциальность лечебного процесса.

МЕДСИ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМ КОЛЛЕКТИВОМ:

За обеспечение достойных и безопасных условий работы, медицинского обслуживания, справедливой заработной платы и возможности для профессионального роста.

МЕДСИ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД СВОИМИ АКЦИОНЕРАМИ:

За финансовый успех учреждения, внедряя эффективное управление, стратегическое планирование и грамотный маркетинг.

МЕДСИ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПЕРЕД ГОСУДАРСТВОМ:

За внесение своего вклада в оздоровление нации, улучшение качества и продолжительности жизни граждан.



*Доверяя компании МЕДСИ
самое ценное — здоровье,
наши пациенты могут быть
уверены в беспрекословном исполне-
нии принципов, сформулированных
в Миссии МЕДСИ.*

*Наша основная задача — осущест-
вление своевременной профилактики,
информативной диагностики
и качественного лечения
пациентов.*

НОВОСТИ МЕДСИ

В КДЦ МЕДСИ НА БЕЛОРУССКОЙ СОСТОЯЛОСЬ ЗАСЕДАНИЕ НАУЧНОГО СОВЕТА МЕДСИ, ПОСВЯЩЕННОЕ 19-ЛЕТИЮ КОМПАНИИ

11 ноября в Клинико-диагностическом центре МЕДСИ на Белорусской состоялась заседание Научного Совета МЕДСИ под руководством профессора, доктора медицинских наук Геннадия Александровича Коновалова.

Заседание Научного Совета было посвящено дню рождения компании МЕДСИ. С 19-летием со дня создания ЗАО «Группа компаний «Медси» собравшихся поздравила Президент компании Елена Анатольевна Брусилова, пожелав коллегам профессиональных успехов, новых достижений и благополучия. Она поблагодарила руководителя

Научного Совета, профессора Г. А. Коновалова за активную работу Совета в развитии инновационных методик в лечении пациентов, повышении профессиональных компетенций специалистов компании.

За 19 лет МЕДСИ стала крупной сетью федеральных медицинских учреждений, и сегодня компания занимает лидирующие позиции на рынке частной медицины. Научный совет МЕДСИ, возглавляемый научным руководителем ЗАО «Группа компаний «Медси» на протяжении восьми лет, объединяет элиту российской медицины, ведущих ученых, которые за время совместной работы помогли МЕДСИ стать не только крупнейшей сетью частных клиник, но и мощной научной базой, где внедряются самые передовые

технологии диагностики, лечения и реабилитации. Еще одна важная задача, которую решает Научный Совет, — постоянное повышение квалификации медицинского персонала МЕДСИ в ходе конференций, мастер-классов и других обучающих мероприятий.

Об основных этапах развития компании, научных достижениях рассказал руководитель Научного Совета МЕДСИ Геннадий Александрович Коновалов. Он поблагодарил коллег за плодотворную работу и сообщил о предстоящем проведении в следующем году крупной международной конференции, которая состоится в честь 20-летия МЕДСИ. По традиции заседание Научного Совета продолжили доклады экспертов.

О перспективных технологиях в лечении пациентов, над которыми сегодня работает научное сообщество, рассказал в своем докладе Директор Московского НИИ пульмонологии, главный терапевт Минздрава РФ, член Научного Совета МЕДСИ, академик РАМН, д. м. н., профессор Александр Григорьевич Чучалин. Персонализированная терапия, основанная на генотипировании, внедрение биологических препаратов в практику лечения пациентов, активное применение генной терапии — на сегодня это приоритетные направления развития медицинских технологий в лечении хронических и инфекционных заболеваний.





ТЕХНОЛОГИИ FAST TRACK-ХИРУРГИИ В ФОРМАТЕ 3D ПРЕДСТАВИЛИ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ МЕДСИ В ОТРАДНОМ

Компания МЕДСИ выступила организатором Первого Московского прикладного курса по лапароскопии в хирургии, урологии и гинекологии Fasttracktechnologies, который прошел в апреле 2015 года на базе Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном. В рамках данного мероприятия состоялся 31-й Международный прикладной курс по лапароскопии в урологии. Международную конференцию поддержали ведущие производители и поставщики медицинского оборудования и технологий Karl Storz, Covidien (Medtronic) и Ethicon (J&J).

В работе курса приняли участие более 70 врачей — представителей МЕДСИ и международных клиник. На мероприятии были представлены инновационные технологии проведения оперативных вмешательств с визуализацией в 3D формате: NOTES, SILS, LESS и традиционная лапароскопическая хирургия. В мастер-классах по эндовидеохирургии приняли участие ведущие специалисты из России, Турции, Германии: проф. Бозкирли И., проф. Гозен А-С, проф. Галлямов Э. А., проф. Черепанин А. И., проф. Узгук Я., проф. Тунч Л., проф. Аллахвердян А. С.

В рамках конференции был проведен ряд малоинвазивных эндовидеохирургических вмешательств под руководством ведущих европейских и российских экспертов с online трансляцией «живой» хирургии в 3D формате, в том числе в сеть Интернет.

В продолжение темы «Клеточные технологии в современной медицине» заведующая отделом клеточных технологий и регенеративной медицины НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, д. м. н., профессор Светлана Нюневна Быковская представила уникальные возможности клеточной терапии при лечении аутоиммунных заболеваний. В частности, спикер отметила высокую эффектив-

ность аутологичных клеточных вакцин Т-регуляторных клеток, которые контролируют баланс иммунного ответа, предотвращая развитие аутоиммунных реакций и минимизируя Т-клеточную иммунопатологию.

В завершение заседания руководитель Научного Совета МЕДСИ, профессор Г. А. Коновалов еще раз поздравил собравшихся с 19-летием компании, пожелал коллегам успехов и поблагодарил за активное участие в работе Научного Совета. ■





«Цель тренировочного курса — познакомить медицинских специалистов — урологов, хирургов и гинекологов — с возможностями лапароскопической хирургии и новыми методами проведения малоинвазивных операций. Нам хотелось показать нашим коллегам возможности эндовидеохирургических методик проведения симультанных операций, приме-

нение которых позволяет совместить несколько оперативных вмешательств — хирургических и гинекологических, хирургических и урологических и др. При таком подходе значительно сокращается период восстановления пациента после операции, исчезает необходимость в многоэтапном лечении», — отметил заместитель главного врача по хирургии Клинической боль-



ницы МЕДСИ в Отрадном, д. м. н., профессор Андрей Черепанин.

В перерывах между видеотрансляцией операций перед слушателями курса с лекциями по актуальным вопросам урологии, хирургии и гинекологии выступили ведущие европейские и отечественные эксперты — известные в своей области специалисты.

Одновременно с проведением собственного курса в МЕДСИ проходил и 31-й Международный прикладной курс по лапароскопии в урологии. Ежегодно проводится не более трех-пяти подобных курсов, на которых ведущие хирурги в области урологии обмениваются опытом с коллегами из других стран. В географии мероприятия значатся Бразилия, Саудовская Аравия, Германия, Турция, страны Африки.

Международный курс на базе Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном стал третьим по счету форумом, прошедшим в России. Планируется, что проведение мероприятий подобного масштаба, в том числе и с международным участием, на базе клиник МЕДСИ станет традиционным. Так, 27 ноября 2015 года в Клинической больнице МЕДСИ в Отрадном прошла конференция «Новые горизонты многопрофильной хирургии: преодолевая стереотипы», к участию в которой были приглашены врачи-хирурги МЕДСИ и медицинских учреждений Москвы и Московской области. В ходе мероприятия ведущие эксперты в области малоинвазивной хирургии представили современные подходы в хирургии, провели практический курс для врачей-хирургов. ■

МЕДСИ РАЗВИВАЕТ МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

В июле Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Белорусской посетила делегация из Франции.

В ее составе был вице-президент Ассоциации частных клиник Франции, президент группы Клиник Noalys и, в частности, Клиники материнства Natecia, г-н Жан-Лу Дюруссет, а также г-жа Беатриче Эсперсон-Верге, адвокат, сотрудник кафедры медицинского университета, занимающаяся проблемами защиты интересов частных клиник в области здравоохранения.

С российской стороны во встрече приняли участие научный руководитель МЕДСИ Геннадий Александрович Коновалов, профессор, д. м. н., директор Департамента главных специалистов ГК МЕДСИ Игорь Сергеевич Абрамов, профессор, директор Департамента по связям с общественностью, органами власти и специальным проектам ЗАО «Группа компаний «Медси» Константин Вячеславович Чистяков, профессор кафедры медицинской реабилитации Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, помощник депутата Государственной Думы РФ от партии «Единая Россия» Г. В. Куранова, президент Общероссийской общественной организации «Союз женщин-врачей России», член Всемирной Ассоциации женщин-врачей Ольга Викторовна Гончарова.

В рамках визита обсуждались возможности международного сотрудничества в области науки, инновационных технологий в лечении пациентов, перспек-



тивы совместного развития направления репродуктивных технологий, родовспоможения, реабилитации пациентов после травм и другие.

Представители французской делегации посетили все отделения Клинико-диагностического центра, отметив высокий уровень технологического оснащения, широкое использование в работе врачей КДЦ современных достижений медицинской науки, комплексный подход в лечении пациентов.

По словам г-на Жан-Лу Дюруссета, его заинтересовала работа Центра диагностики и инновационных медицинских технологий МЕДСИ под руководством профессора Коновалова, который является автором большинства методик экстракорпорального лечения.

Методы ЭМЛ, как наиболее высокоэффективные и малотравматичные, сегодня являются альтернативой традиционному лечению большого спектра забо-

леваний, в том числе и тяжело излечимых.

Комплексные программы экспресс-диагностики, позволяющие за короткий срок получить наиболее полную картину о состоянии здоровья, также вызвали большой интерес иностранных гостей.

«МЕДСИ сегодня является современной, динамично развивающейся медицинской компанией. Соответствие мировым стандартам современной медицины, активное применение в практике лечения пациентов инновационных технологий, содействие в развитии медицинской науки — есть важная миссия частного медицинского учреждения сегодня», — подчеркнул г-н Жан-Лу Дюруссет.

Глава французской делегации высоко оценил уровень оказания медицинских услуг в МЕДСИ и пригласил российских коллег во Францию с ответным визитом для обсуждения дальнейших возможностей сотрудничества. ■

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ



*С. Л. АРХИПОВ, д. м. н., профессор врач-невролог
Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде,
А. В. ЛАГУТИН, врач-невролог Клинической больницы
МЕДСИ в Боткинском проезде*

Введение

В течение длительного периода времени в международных руководствах по ведению инсульта упоминания о нейропротективной (цитопротективной, нейровосстановительной) терапии отсутствовали [1]. Основные усилия по распространению информационных сведений об инсульте и ведения больных были сосредоточены на определении возможности проведения тромболитической. Однако, согласно данным статистических исследований в США, где новый случай инсульта регистрируется каждые 53 секунды, только 4–7% из числа больных в остром периоде ишемического инсульта подвергаются тромболитическому лечению [2, 3, 4]. В настоящее время только тканевой активатор плазминогена tPA (альтеплаза) является одобренным фармакологическим агентом для применения в острый период тромботического ишемического инсульта [5]. Вместе с тем

исследованию нейропротективных подходов посвящены десятилетия научной работы и клинической практики как отечественных, так и зарубежных ученых. На сегодняшний день Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS) исследование нейровосстановительной терапии инсульта признано приоритетной задачей [2].

Биологические основы восстановления нервной системы с помощью клеточной транс- плантологии и медикаментов

Восстановление нервной системы после инсульта основано на усилении нейрогенеза, ангиогенеза, восстановления олигодендроцитов (олигодендрогенез), что в целом способствует восстановлению функциональной активности нервной системы. **Нейрогенез:** формирование новых нейронов — структурно и функцио-

нально активных элементов нервной ткани из нейрональных стволовых клеток и клеток-предшественников влияет на восстановление нейропластичности. Восстановление олигодендроцитов (олигодендрогенез) способствует восстановлению миелинизации нейрональных отростков, тем самым способствуя стимуляции электрохимического межнейронального взаимодействия [2, 6].

Развитие коллатерального кровоснабжения: ремоделирование сосудов и ангиогенез, приводят к значимому количественному усилению церебральной гемоперфузии (увеличение CBF). В ходе данного процесса проис-

летальности и наиболее полным регрессом нарушенных функций [10].

Последствия перенесенного инсульта часто связаны с низким уровнем восстановления утраченных функций даже после курса реабилитации. Ряд исследователей объясняют это плохим восстановлением и активностью аксонов нервных клеток в зоне ишемической полутени [11]. Процесс ремоделирования (спраутинга) аксонов начинается со 2–3 недели после инсульта [12]. Он инициируется выжившими нейронами из перифокальной зоны ишемии и поддерживается олигодендроцитами [13]. Процессам ремоделирования (спраутинга)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА ОСНОВАНО НА УСИЛЕНИИ НЕЙРОГЕНЕЗА, АНГИОГЕНЕЗА, ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОЛИГОДЕНДРОЦИТОВ (ОЛИГОДЕНДРОГЕНЕЗ), ЧТО В ЦЕЛОМ СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

ходит выделение важных трофических факторов и ферментов, что способствует формированию благоприятных условий для развития функциональной ниши для мигрировавших клеток-предшественников нейронов и олигодендроцитов [7]. Восстановление интегрированной структуры нервной ткани у пациентов после инсульта основано на слаженном взаимодействии процессов ангиогенеза, восстановления олигодендроцитов (олигодендрогенеза), нейрогенеза и синаптогенеза, а также формирования нейроваскулярной ниши [16]. Усиление этих процессов способствует восстановлению поврежденных функций нервной системы [2].

Особая роль в восстановлении нервной системы связана с развитием сосудистых коллатералей (ангиогенезом, артериогенезом) [8, 9]. Обычно у пожилых пациентов с инсультом формирование сосудистых коллатералей происходит плохо, что связано с низким уровнем функционального восстановления. Поддержание нейрональной активности в значительной степени связано с регуляцией мозгового кровотока (CBF). Восстановление коллатерального мозгового кровотока (ангиогенез и артериогенез) создает условия для поддержания жизнедеятельности нейронов и нейропластичности, что прямым образом связано с уменьшением

аксонов кортикоспинального тракта отводится большое значение в восстановлении двигательных функций [14].

Особой структурно-функциональной единицей в восстановлении ткани мозга после ишемического повреждения является нейроваскулярная ниша [15, 16]. Это дидактическая модель, создание которой связано с необходимостью целостного представления процессов повреждения и репарации ткани мозга после инсульта. При ишемическом повреждении страдают не нейроны и сосуды по отдельности, а структурно и функционально взаимосвязанный тканевой комплекс, состоящий из капилляра, нейрона и клеток глии, которые функционально связаны между собой структурно и активно взаимодействуют с помощью клеточных контактов и путем ауто и паракринного взаимодействия [15, 16].

Полноценное восстановление активности поврежденного мозга невозможно без новых нейронов; их источником являются стволовые клетки, локализованные в субгранулярной зоне гиппокампа [17, 18], а также в стриатуме [19]. При возникновении инфаркта мозга нейрональные клетки-предшественники (NPC) накапливаются в субгранулярной зоне гиппокампа и оттуда мигрируют в зону ишемической полу-

тени [20], где происходит их дифференцировка в зрелые нейроны [19].

Клеточная трансплантология: клетки пуповинной крови и мезенхимальные стволовые клетки

Использование стволовых клеток пуповинной крови как источника для восстановления утраченной структуры ткани мозга после инсульта привлекает к себе внимание в связи с простотой их выделения и отсутствием ограничений этического и технологического характера. Количество способных к пролиферации клеток, получаемых из пуповины,

после введения клеточного концентрата, как в первые семь суток [28], так и через один месяц после инсульта [29].

Мезенхимальные стволовые клетки продуцируют различные молекулярные факторы межклеточного взаимодействия: нейротрофические факторы, ангиогенные, артериогенные цитокины, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, микроРНК, плацентарный фактор роста [30]. Эти цитокины и факторы роста имеют ауто- и паракринную активность, такую же, как использует организм для регуляции дифференциации, пролиферации и поддержания жизнедеятельности нервных клеток [31].

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ СВЯЗАН С МНОГИМИ ЭФФЕКТАМИ: УЛУЧШЕНИЕм ВЫЖИВАЕМОСТИ НЕЙРОНОВ ЗОНЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ ПОЛУТЕНИ, УСИЛЕНИЕм АНГИОГЕНЕЗА, РЕГЕНЕРАЦИЕЙ И РЕОРГАНИЗАЦИЕЙ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН, УМЕНЬШЕНИЕм ВОСПАЛЕНИЯ, ТРОФИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ.

соответствует, или даже превосходит необходимое число, получаемое из костного мозга, и обладают слабой иммуногенностью [21]. Мезенхимальные стволовые клетки могут быть получены из костного мозга, плаценты, мышц, кожи и жировой ткани [22].

Восстановительный эффект от применения стволовых клеток пуповинной крови связан с многими эффектами: улучшением выживаемости нейронов зоны ишемической полутени, усилением ангиогенеза, регенерацией и реорганизацией нервных волокон, уменьшением воспаления, трофическим воздействием [23, 24]. Мезенхимальные клетки способствуют восстановлению нервной проводимости (чувствительных и двигательных волокон), усиливают синаптогенез [25], стимулируют нейрорегенерацию [26], уменьшают повреждение мозга, индуцированное тканевым активатором плазминогена (актилизе, t PA) [27].

Трансплантация стволовых клеток мезенхимального происхождения способствует уменьшению неврологического дефицита после инсульта. Восстановление нарушенных функций при использовании мезенхимальных стволовых клеток происходит как в ранние, так и поздние сроки после ишемического инсульта. Исследователями достигнут положительный эффект

После внутривенного введения мезенхимальные стволовые клетки попадают в мозг и избирательно мигрируют в место повреждения, где оказывают стимулирующий эффект на астроциты и эндотелиоциты; участвуют в ангиогенезе/ангиогенезе, индуцируя неоваскулогенез [32]. Этот процесс приводит к значимому увеличению кровотока в ишемизированной нервной ткани, что способствует уменьшению неврологического дефицита. При интракаротидном введении мезенхимальных стволовых клеток после полушарного инсульта получены убедительные признаки ремоделирования белового вещества ишемической полутени, усиление аксонального спрутинга и ремиелинизации в мозолистом теле [33, 34, 35].

В последние десять лет по всему миру было проведено более чем 80 клинических исследований, направленных на изучение терапевтического потенциала мезенхимальных стволовых [36] клеток и клеток пуповинной крови. Данные исследований подтвердили их эффективность и безопасность [37]. При оценке влияния данного метода лечения не было выявлено побочных эффектов — таких как рост опухолей, эпилептические приступы, повторные инсульты [37, 38].

Нейровосстановительный эффект микроРНК (miRNA)

МикроРНК — это короткие, некодирующие последовательности РНК, которые регулируют экспрессию генов, обнаруженные у животных и растений. МикроРНК регулируют экспрессию многих генов, активность сигнальных путей и биологических сетей. МикроРНК действуют как «биологический реостат», участвуя в тонкой настройке таких процессов, как клеточная репарация, ангиогенез, воспаление, ответ на гипоксию, а также активируют стволовые клетки посредством воздействия на экспрессию генов [39].

Показана возможность ремоделирования ветвления аксона (аксональный спраутинг), ангиогенеза и артериогенеза, что говорит о возможной эффективности данного препарата как нейротрофического средства в постинсультном периоде [43].

Восстановление функциональных аксональных связей в зоне ишемической полутени (аксональный спраутинг) является критическим этапом восстановления нервной системы после ишемического инсульта. В экспериментах на животных показано, что введение ниаспана через 24 часа после окклюзии средней мозговой артерии в значительной степени усиливало восстанов-

МИКРОРНК ДЕЙСТВУЮТ КАК «БИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕОСТАТ», УЧАСТВУЯ В ТОНКОЙ НАСТРОЙКЕ ТАКИХ ПРОЦЕССОВ, КАК КЛЕТОЧНАЯ РЕПАРАЦИЯ, АНГИОГЕНЕЗ, ВОСПАЛЕНИЕ, ОТВЕТ НА ГИПОКСИЮ, А ТАКЖЕ АКТИВИРУЮТ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПОСРЕДСТВОМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ.

Лечебный потенциал микроРНК связан с возможностью применения клеточных везикул (экзосом, содержащих микроРНК), полученных в культуре ткани стволовых клеток. Их активность связана с воздействием на сигнальный путь Notch-ligand Delta-like 4., влияющий на активность ангиогенеза [40]. Стратегия использования «чистых» клеточных везикул (экзосом) без стволовых клеток может стать совершенно новым направлением в лечении ишемического инсульта [41].

Фармакологические методы нейропротекции

Ниаспан. Это лекарственная форма ниацина (никотиновой кислоты) с замедленным высвобождением. Ниаспан наиболее широко используется в клинической практике как средство, увеличивающее уровень липопротеинов высокой плотности. В экспериментах на животных показано, что изменение генетической структуры рецептора липопротеинов высокой плотности (рецептор-мусорщик SR- B1) приводит к уменьшению синаптической пластичности, что можно оценить путем регистрации долговременной потенциации в СА 1 зоне гиппокампа. В результате страдает узнавание и пространственное восприятие [42].

ление синаптических контактов в зоне ишемической полутени. Повышение аксональной плотности и восстановление синаптической активности приводит к регрессу неврологического дефицита после экспериментального инсульта.

Посредством сигнальных путей BDNF-TrkB и Ang 1 ниацин участвует в нейрональной миграции, дифференцировке, изменении синаптической активности и поддержании жизнедеятельности нейронов.

В значительной степени ниаспан влияет на уровень церебральной перфузии (CBF) ишемизированной зоны посредством увеличения просвета артериол, способствует пролиферации миоцитов гладкой мускулатуры сосудов (VSMC), миграции эндотелиоцитов [44].

Существует экспериментальный опыт совместного применения ниаспана и тканевого активатора плазминогена (tPA). При проведении внутриартериального тромболитического сочетанного введения tPA и ниаспана значительно уменьшалось объем ишемизированной зоны [45]. Раннее восстановление неврологического дефицита после инсульта связано с активацией артериогенеза [10]. Увеличение ниаспаном ФНО-альфа и молекул клеточной адгезии усиливали ангиогенез, а активация

Толл-подобных рецепторов приводила к уменьшению гибели клеток путем апоптоза в зоне ишемической полутени [46].

В клинической практике есть опыт совместного применения ниаспана и симвастатина после ишемического инсульта. Такое сочетание приводило к восстановлению аксональной плотности и уменьшению степени выраженности неврологического дефицита [47].

Нимодипин. Современное лечение ишемического инсульта включает в себя применение тромболитической и дефибрилирующей терапии, антикоагулянтную терапию [1]. Однако реализация данных принципов на практике часто

Блокаторы NMDA рецепторов

Данный подтип рецепторов контролирует как кальциевый, так и натриевый мембранный обмен. Их работа может регулироваться как лигандами, так и вольтаж-зависимыми кальциевыми каналами. Доказана связь активности NMDA-рецепторов с глутамат ассоциированной эксайтотоксичностью, которая является частью ишемического каскада гибели нейронов в зоне ишемической полутени [51].

Как в исследованиях на животных, так и в мультицентровых исследованиях применялись различные лиганды, модулирующие активность NMDA-рецепторов: дизоцилпин, декстроме-

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЕСТЬ ОПЫТ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НИАСПАНА И СИМВАСТАТИНА ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ТАКОЕ СОЧЕТАНИЕ ПРИВОДИЛО К ВОССТАНОВЛЕНИЮ АКСОНАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ И УМЕНЬШЕНИЮ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА.

сочетается с развитием серьезных осложнений, например, кровоизлияний в зоне реперфузии [48] и ассоциированного с воздействием rtPA повреждением нейронов [49]. Нередко эти осложнения приводят к развитию неврологического дефицита еще более выраженного, чем изначальное ишемическое поражение; неизбежны плохие жизненные и трудовые прогнозы [50, 51]. Кальций имеет одно из решающих значений в патофизиологии ишемического инсульта. Блокада медленно активируемых кальциевых каналов L-типа приводит к уменьшению поступления кальция внутрь нейронов, тем самым предотвращая один из патогенетических этапов ишемического каскада [51]. В связи с этим в комплексную терапию ишемического инсульта включают нейротрофические препараты, одним из которых является нимодипин [52].

Это жирорастворимый препарат, производное дигидропиридина, избирательный блокатор кальциевых каналов II класса — каналами L-типа, тем самым блокирует трансмембранное поступление ионов кальция. Экспериментальные и клинические данные показали нейропротективный эффект нимодипина при ишемическом инсульте [52]. У пациентов с ишемическим инсультом доказано преимущество применения препарата в пероральной форме [51].

торфан, аптиганель, гавестинел, мемантин. Положительный эффект в виде достоверного уменьшения неврологического дефицита после ишемического инсульта был доказан только для мемантина [53].

Антиоксиданты

Эбселен. Это препарат селена, обладает глутатион-пероксидазаподобным действием: оказывает подавляющее влияние на перекисное окисление липидов. В связи со способностью химического взаимодействия с активным кислородом была показана возможность влияния селена на восстановление нервной ткани после ишемического инсульта [51]. Клиническими исследованиями было показано положительное влияние пероральной формы данного препарата на исход ишемического инсульта через один месяц применения [51, 54].

Эдаравон. Является акцептором свободных радикалов и блокатором перекисного окисления липидов посредством ингибирования липоксигеназного пути в цикле арахидоновой кислоты. Данный препарат обладает такими протективными эффектами, как уменьшение выраженности церебрального поражения, связанного с ишемией или реперфузией (после тромболизиса), уменьшение повреж-

дения сосудистого эндотелия, уменьшение отсроченной гибели клеток, отека мозга, а также регресс неврологического дефицита [51]. Эффективность была доказана как при глобальной ишемии мозга, так и при ишемическом инсульте. В экспериментах на животных показано уменьшение зоны ишемического поражения на 30%. Рандомизированным клиническим исследованием подтверждена эффективность препарата после ишемического инсульта [55].

Цитиколин. Является внешним источником цитидин-5 дифосфохолина, промежуточного звена в синтезе фосфотидилхолина из холина.

чалось наиболее полное восстановление по сравнению с плацебо.

Проводилась МРТ оценка ишемического очага, выявившая достоверное уменьшение размеров зоны ишемического поражения при повторном исследовании через 12 недель после инсульта. При этом проводилась терапия цитиколином по схеме: 1000 мг в сутки в течение шести недель [51].

Обсуждение

Доказанная многочисленными исследованиями возможность ряда веществ индуциро-

ЭТИ ДАННЫЕ ПРЕДПОЛАГАЮТ, ЧТО ДЛИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ, НЕПОВРЕЖДЕННЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИНТЕГРИРОВАННЫХ ОБЛАСТЕЙ МОЗГА.

При пероральном приеме препарат гидролизуется в кишечнике, быстро всасывается и проникает через гематоэнцефалический барьер [51]. Цитиколин встраивается в фосфолипиды клеточных мембран, в результате происходит усиление синтеза фосфолипидов, уменьшение высвобождения свободных жирных кислот в результате деградации фосфолипидов, повышает уровень норадреналина и дофамина в нервной системе, восстанавливается интенсивность процессов клеточного дыхания. В опытах *in vitro* не показано влияние на фосфолипазу А-2, однако при ишемическом инсульте препарат угнетает процесс перекисного окисления липидов. В эксперименте с индуцированной тромботической окклюзией средней мозговой артерии и проведения тромболитического лечения алтеплазой (t-PA) с последующим введением цитиколина в течение 28 дней отмечено улучшение функционального восстановления дендритных синаптических контактов и плотности пирамидных пятого слоя коры. Эти данные предполагают, что длительное введение цитиколина способствует увеличению нейропластичности, неповрежденных и функциональной интегрированных областей мозга.

При наблюдении пациентов, перенесших инсульт, в группе, получавших цитиколин, отме-

вать восстановление структурной архитектоники (нейроваскулярная ниша [16]) в зоне ишемической полутени дает надежду на то, что применяемая в клинической практике в отсроченный период клеточно ориентированная восстановительная терапия может в значительной степени улучшить клиническое восстановление пациентов [2, 51].

Известно, что многими мультицентровыми исследованиями не была подтверждена эффективность нейротрофической терапии вообще. Однако данный тезис оспаривается рядом исследователей и клиницистов [57]. Причина отсутствия положительного результата кроется в отсутствии правильного проектирования этих исследований. Не учитывалась патогенетическая гетерогенность инсульта: размер и локализация ишемического поражения, генетические особенности кортикоспинальной пластичности (полиморфизм Val 66 Met в BDNF) [57]. В результате последующей оценки клинических исходов по традиционным шкалам (NIHSS, Bartel) происходило «ослабление» положительного влияния лечения у отдельных пациентов. Выявленная в ходе фундаментальных экспериментов особенность избирательного применения отдельных клеточных/биохимических или фармакологических агентов с целью

усиления естественного хода процессов репарации вызывает надежду на то, что будущие когортные исследования докажут клиническую эффективность нейровосстановительной терапии. Возможность длительного отсроченного применения отдельных препаратов дает шанс на восстановление пациентам с плохим уровнем функционального восстановления. ■

Литература

1. Edward C. Jauch, MD, MS, FAHA, Chair; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA, Vice Chair; Harold P. Adams, Jr, MD, FAHA; Askiel Bruno, MD, MS; J.J. (Buddy) Connors, MD; Bart M. Demaerschalk, MD, MSc; Pooja Khatri, MD, MSc, FAHA; Paul W. McMullan, Jr, MD, FAHA; Adnan I. Qureshi, MD, FAHA; Kenneth Rosenfield, MD, FAHA; Phillip A. Scott, MD, FAHA; Debbie R. Summers, RN, MSN, FAHA; David Z. Wang, DO, FAHA; Max Wintermark, MD; Howard Yonas, MD; Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association 2013 American Heart Association, Inc.
2. Jieli Chen^{1*}, Poornima Venkat^{1,2}, Alex Zacharek¹ and Michael Chopp^{1,2} Neurorestorative therapy for stroke *Frontiers in Human Neuroscience* June 2014; Volume 8; Article 382; 8.
3. Irene L. Katzan, MD, MS; Maxim D. Hammer, MD; Eric D. Hixson, MBA; Anthony J. Furlan, MD; Alex Abou-Chebl, MD; Deborah M. Nadzam, PhD, RN; for the Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team *ARCH NEUROL/VOL 61, MAR 2004*.
4. Yvonne Schwammenthal MD1, Rakefet Tsabari MD1, Mati Bakon MD2, David Orion MD1, Oleg Merzeliak MD1 and David Tanne MD1 *Trombolysis in acute stroke IMAJ Vol 8 • November 2006*.
5. Grotta J. C., Jacobs T. P., Koroshetz W. J. and Moskowitz M. A. Stroke program review group: an interim report. *Stroke* 39, 1364–1370. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510776 2008.
6. Viktor Skihara, Claudia Silvaa, Andrew Chojnackia, Axinia Do" ringa, William B. Stallcupb, Samuel Weissa, and V. Wee Yonga, Promoting oligodendrogenesis and myelin repair using the multiple sclerosis. Medication glatirameracetate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 17992–17997/ 2009.
7. Chen J., Cui X., Zacharek A., Ding G. L., Shehadah A., Jiang Q., et al. (2009). Niaspan treatment increases tumor necrosis factor- α -converting enzyme and Promotes arteriogenesis after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 29,

- 911–920. doi:10.1038/jcbfm.2009.11.
8. Navarro-Sobrino M., Rosell A., Hernandez-Guillamon M., Penalba A., Boada C., Domingues-Montanari, S., et al. (2011). A large screen in *Angiogenesis* biomarker and its association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 216, 205–211. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.030.
 9. Juan F. Arenillas, MD, PhD; Tomás Sobrino, BsC; José Castillo, MD, PhD; Antoni Dávalos, MD, PhD *The Role of Angiogenesis in Damage and Recovery from Ischemic Stroke Cerebrovascular Disease and Stroke* 2007.
 10. Christoforidis G.A., Mohammad Y., Kehagias D., Avutu B. and Slivka A. *P* Angiographic assessment of pial collateral as a prognostic indicator following intra arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* (2005). 26, 1789–1797.
 11. Walmsley A. R. and Mir A. K. Targeting the Nogo-A signalling pathway to promote recovery following acute CNS injury. *Curr. Pharm. Des.* 13, 2470–2484. 2007.
 12. Zhongwu Liu¹, Yi Li¹, Zheng Gang Zhang¹, Xu Cui¹, Yisheng Cui¹, Mei Lu², Smita Savant-Bhonsale³ and Michael Chopp^{1,4} *Bone marrow stromal cells enhance inter- and intracortical axonal connections after ischemic stroke in adult rats* *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2010) 30, 1288–1295.
 13. Dancause, Barbay S., Frost S. B., Plautz E. J., Chen D., Zoubina E. V., et al. (2005). *Extensive cortical rewiring after brain injury.* *J. Neurosci.* 25, 10167–10179. doi:10.1523/JNEUROSCI.3256–05.2005.
 14. Liu Z., Zhang R. L., Li Y., Cui Y. and Chopp, M. (2009). *Remodeling of the corticospinal innervation and spontaneous behavioral recovery after ischemic stroke in adult mice.* *Stroke* 40, 2546–2551. doi:10.1161/STROKEAHA.109.547265 *Frontiers in Human Neuroscience.*
 15. Zhang L., Yi L., Chopp M., Kramer B. C., Romanko M., Gosiewska A., et al. (2012b). *Intravenous administration of human umbilical tissue-derived cells proves neurological function in aged rats after embolic stroke.* *Cell Transplant.* 31, 31. doi:10.3727/096368912X658674.
 16. Madri J. A. *Modeling the neurovascular niche: implications for recovery from CNS injury.* *J. Physiol. Pharmacol.* 4, 95–104. 2009.
 17. Shehadah A., Chen J., Cui X., Roberts C., Lu M. and Chopp, M. (2010a). *Combination treatment of experimental stroke with Niaspan and Simvastatin, reduces axonal damage and improves functional outcome.* *J. Neurol. Sci.* 294, 107–111. doi: 10.1016/j.jns.2010.03.020.
 18. Peter S. Eriksson^{1,4}, Ekaterina Perfilieva¹, Thomas Björk-Eriksson², Ann-Marie Alborn¹, Claes Nordborg³, Daniel a. Peterson⁴ & Fred h. Gage⁴ *Neurogenesis in the adult human hippocampus* *Nature America Inc.* 1998.
 19. Aure' lie Ernst,¹ Kanar Alkass,^{1,2} Samuel Bernard,³ Mehran Salehpour,⁴ Shira Perl,⁵ John Tisdale,⁵ Goran Possnert,⁴ Henrik Druid,² and Jonas Frisén¹, *Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain* *Cell* 2014.
 20. Ran Liu¹, Hui Yuan², Fang Yuan², Shao-Hua Yang *Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke.* *Neurological Research* 2012 VOL. 34.
 21. Vendrame M., Gemma C., Pennypacker K. R., Bickford P. C., Davis Sanberg C., Sanberg P. R. et al. (2006). *Cord blood rescues stroke-induced changes in splenocyte phenotype and function.* *Exp. Neurol.* 199, 191–200. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.03.017.
 22. Xin WEI¹, Xue YANG², Zhi-peng HAN³, Fang-fang QU³, Li SHAO¹, Yu-fang SHI², Renji Hospital, *Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy* *Acta Pharmacologica Sinica* (2013).
 23. Chia-Wei Hung^{1, 2, 3, 4, 5}, Ying-Jay Liou^{2, 5}, Shao-Wei Lu⁶, Ling-Ming Tseng^{3, 5}, Chung-Lan Kao^{3, 5}, Shih-Jen Chen^{3, 5}, Shih-Hwa Chiou^{3, 5} and Charn-Jung Chang *Stem Cell-Based Neuroprotective and Neurorestorative Strategies* *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 2039–2055.
 24. Li Zhang, MD; Yi Li, MD; Chunling Zhang, MD; Michael Chopp, PhD; Anna Gosiewska, PhD; Klaudyne Hong, PhD; *Delayed Administration of Human Umbilical Tissue-Derived Cells Improved Neurological Functional Recovery in a Rodent Model of Focal Ischemia.* *Stroke* May 2011.
 25. Weng J. S., Liu N., Du H. W., Chen R. H., Zhang Y. X., Wang J. H., et al. (2011). *Effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells*

- transplantation on recovery of neurological function and expression of synaptophysin in focal cerebral infarction in rats. 2008.
26. Tohill M., Mantovani C., Wiberg M. and Terenghi G. (2004). Rat bone marrow mesenchymal stem cells express glial marker and stimulate nerve regeneration. *Neurosci. Lett.* 362, 200–203. doi: 10.1016/j.neulet.2004.03.077.
 27. Liu N., Deguchi K., Yamashita T., Liu W., Ikeda Y. and Abe K. (2012). Intracerebral transplantation of bone marrow stromal cell ameliorates tissue plasminogen activator-induced brain damage after cerebral ischemia in mice detected by in vivo and ex vivo optical imaging. *J. Neurosci. Res.* 90, 2086–2093.
 28. Chen J., Li Y., Wang L., Zhang Z., Lu D., Lu M., et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 32, 1005–1011. 2001.
 29. Shen L. H., Li Y., Chen J., Zacharek A., Gao Q., Kapke A., et al. (2007). Therapeutic benefit of bone marrow stromal cells administered 1 month after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 6–13. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600311.
 30. Hardy S. A., Maltman D. J. and Przyborski S. A. Mesenchymal stem cells as mediators of neural differentiation. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2008.
 31. Li Y., Chen J., Chen X. G., Wang L., Gautam S. C., Xu Y. X., et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 59, 514–523. 2002.
 32. Zacharek A., Chen J., Cui X., Li A., Li Y., Roberts C., et al. (2007). Angiopoietin 1/Tie2 and VEGF/Flk1 induced by MSC treatment amplifies angiogenesis and vascular stabilization after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 1684–1691.
 33. Wakabayashi K., Nagai A., Sheikh A. M., Shiota Y., Narantuya D., Watanabe T., et al. (2010). Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in rat focal cerebral ischemia model. *J. Neurosci. Res.* 88, 1017–1025.
 34. Shen L. H., Li Y., Chen J., Zhang J., Vanguri P., Borneman J., et al. (2006). Intra carotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience* 137, 393–399. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.092.
 35. Liu X., Ye R., Yan T., Yu S. P., Wei L., Xu G., et al. (2014). Cell based therapies for ischemic stroke: from basic science to bedside. *Prog. Neurobiol.* 115, 92–115. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007.
 36. Yuka Ikegame 1, Kentaro Yamashita 1, Shin-Ichiro Hayashi 2, Hiroshi Mizuno 3, Masahiro Tawada 1, Fukka You 2, Kiyofumi Yamada 1, Yoshitaka Tanaka 1, Yusuke Egashira 1, Shigeru Nakashima 2, Shin-Ichi Yoshimura 1 & Toru Iwama; Comparison of mesenchymal stem cells from adipose tissue and bone marrow for ischemic stroke therapy. *Cytotherapy*, 2011; 13: 675–685.
 37. Malgieri A., Kantzari E., Patrizi M. P. and Gambardella S. (2010). Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 3, 248–269.
 38. Jiang Y., Zhu W., Zhu J., Wu L., Xu G. and Liu X. (2012). Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via the carotid artery in the territory of middle cerebral artery. *Cell Transplant.* 1.
 39. Sen C. K. (2011). Micro RNA as new maestro conducting the expanding symphony orchestra of regenerative and reparative medicine. *Physiol. Genomics* 43, 517–520. doi: 10.1152/physiolgenomics.00037.2011.
 40. Huang F., Zhu X., Hu X. Q., Fang Z. F., Tang L., Lu X. L., et al. (2013a). Mesenchymal stem cells modified with mi R-126 release angiogenic factors and activate Notch ligand and Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival. *Int. J. Mol. Med.* 31, 484–492. doi: 10.3892/ijmm.2012.1200.
 41. Xin H., Li Y., Cui Y., Yang J. J., Zhang Z. G. and Chopp M. (2013). Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33, 1711–1715. doi:10.1038/jcbfm.2013.152.
 42. Chen J1, Cui X, Zacharek A, Jiang H, Roberts C, Zhang C, Lu M, Kapke A, Feldkamp CS, Chopp M. Niaspan increases angiogenesis and improves

- functional recovery after stroke. *Ann Neurol.* 2007 Jul; 62(1): 49–58.
43. Yan T., Chopp M., Ye X., Liu Z., Zacharek A., Cui Y., et al. (2012). Niaspan increases axonal remodeling after stroke in type 1 diabetes rats. *Neurobiol. Dis.* 46, 157–164.
44. Cui X., Chopp M., Zacharek A., Roberts C., Buller B., Ion M., et al. (2010). Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats. *Stroke* 41, 2044–2049. doi: 10.1161/Stroke.aha.110.589333.
45. Shehadah A., Chen J., Cui Y., Zhang L., Roberts C., Lu M., et al. (2011). Combination treatment with low dose Niaspan and tissue plasminogen activator provides neuroprotection after embolic stroke in rats. *J. Neurol. Sci.* 309, 96–101.
46. Xinchun Ye 1, Tao Yan 2,3, Michael Chopp 2,4, Alex Zacharek 2, Ruizhuo Ning 2, Poornima Venkat 2,4, Cynthia Roberts 2 and Jieli Chen 2, Combination BMSC and Niaspan Treatment of Stroke Enhances White Matter Remodeling and Synaptic Protein Expression in Diabetic Rats *Int. J. Mol. Sci.* 2013.
47. Shehadah A., Chen J., Cui X., Roberts C., Lu M. and Chopp M. (2010a). Combination treatment of experimental stroke with Niaspan and Simvastatin, reduces axonal damage and improves functional outcome. *J. Neurol. Sci.* 294, 107–111.
48. Glen C Jickling 1, Da Zhi Liu 1, Boryana Stamova 1, Bradley P Ander 1, Xinhua Zhan 1, Aigang Lu 2 and Frank R Sharp 1 Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2014) 34, 185–199.
49. Kilic E., Kilic Ü., Bähr M. B., Hermann D. M. Tissue plasminogen activator-induced ischemic injury is reversed by NMDA antagonist MK-801 in vivo neurodegenerative dis 2005; 2: 49–55.
50. Sameer Bansal 1, Kiranpal S. Sangha 2 and Pooja Khatri 3. Drug treatment of acute ischemic stroke am. *J Cardiovasc Drugs.* February; 13 (1). 2013.
51. Myron D. Ginsberg, Md neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future; *Neuropharmacology.* 2008 September; 55(3): 363–389.
52. Tomassoni D 1, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Nov; 30 (8): 744–66.
53. Héctor E. López-Valdés, Ph. D. #1, Andrew N. Clarkson, Ph. D. #1, 2, Yan Ao, Ph. D. 3, Andrew C. Charles, M. D. 1, S. Thomas Carmichael, M. D., Ph. D. 1, Michael V. Sofroniew, M. D., Ph. D. 3 and K. C. Brennan, M. D Memantine enhances recovery from stroke *Stroke.* 2014 July; 45(7): 2093–2100.
54. Liyan Qiao, 1, Jun Lu, 2, Hongyun Huang 3–5 Clinical neurorestorative progress in stroke; Dovepress 17 December 2014.
55. Paul A. Lapchak, Ph.D., A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert Opin Pharmacother.* 2010 July; 11(10): 1753–1763.
56. Karsten Overgaard, MD The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review *Journal of stroke and cerebrovascular diseases,* 2014.
57. Dirk M Hermann, Michael Chopp; Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation *Lancet Neurol* 2012; 11: 369–80.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС



Е. З. ГОЛУХОВА, член-корреспондент РАН, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, руководитель лаборатории аритмогенеза НЦССХ им. А. Н. Бакулева, М. Н. РЯБИНИНА, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, М. В. ГРИГОРЯН, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии

Введение

Основными причинами смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являются атеротромботические осложнения. Наиболее частым патофизиологическим процессом, лежащим в их основе, является формирование окклюзирующего тромба с большим содержанием тромбоцитов в месте разрыва атеросклеротической бляшки. Антитромбоцитарные препараты являются одним из основных направлений в лечении больных с ИБС и профилактики развития тромботических осложнений. Поиск различных комбинаций лекарственных средств, направленных на подавление этой активации, привел к тому, что уже более 15 лет двойная антиагрегантная терапия в виде аспирина с клопидогрелем является «золотым стандартом» при проведении коронарной ангиопластики.

В последнее время большой интерес пред-

ставляет вопрос вариабельности ответа на антиагрегантную терапию. Эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) аспирином и клопидогрелем была продемонстрирована около десяти лет назад в ряде крупных рандомизированных клинических исследований, где применялась универсальная комбинация препаратов без оценки тромбоцитарного ответа [1, 2, 3]. Тем не менее, лабораторная оценка *ex vivo* индивидуального ответа на антитромбоцитарную терапию, проведенная в ходе научных исследований, показала широкую вариабельность [4, 5]. Более того, желаемого тромбоцитарного ответа не наблюдалось у существенного числа пациентов. Этот феномен был описан как «резистентность к антиагрегантам» или «нечувствительность» [6]. В ходе крупных исследований было отмечено появление эпизодов повторных ишемических событий среди групп пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне терапии или

среди пациентов, демонстрирующих резистентность [7, 8, 9, 10].

Неадекватный ответ (резистентность) на антиагрегантную терапию может быть связан с рядом причин: низкой приверженностью к лечению, недостаточной дозой препарата, взаимодействием с другими лекарственными препаратами, генетическим полиморфизмом рецепторов на поверхности тромбоцитов или другими причинами.

В 2010 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США опубликовало предостережение, в котором говорилось о снижении эффективности клопидогреля у пациентов, являющихся медленными метаболитами (т. е. у носителей двух аллелей CYP2C19 с утраченной функцией). В инструкции по применению отсутствуют указания о необходимости генетического тестирования перед началом терапии, и данное решение остается на усмотрение лечащего врача. Кроме того, в данном «предупреждении» не содержится информации относительно носителей одной аллели CYP2C19 с утратой функции [11].

Основные вопросы, которые беспокоят исследователей:

1. Каковы критерии и механизмы резистентности?
2. Какими известными методами можно определить и подтвердить нечувствительность к антиагрегантам?
3. Влияет ли генетический полиморфизм на лабораторные данные и «большие коронарные события»?
4. Влияет ли изменение лекарственной стратегии на риск ишемических событий?

Патогенез активации тромбоцитов

При проведении ЧКВ происходит травма сосуда, что приводит к повреждению эндотелия и атероматозной бляшки. Травма эндотелия приводит к высвобождению субэндотелиального коллагена и фактора фон Виллебранда, который связывается с тромбоцитарными рецепторами и запускает каскад активации тромбоцитов, конечной точкой которого является активация гликопротеиновых рецепторов Pb/IIIa .

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: адгезия, активация, высвобождение активных биологических веществ (тромбоксаны, аденозиндифосфат АДФ, серотонин, гликопротеиновые (ГП) рецепторы — Pb/IIIa), агрегация. При нарушении целостности эндотелия тромбоциты немедленно прикрепляются (адгезируют) к обнажившимся участкам субэндотелия. Важная роль в активации тромбоцитов принадлежит адгезивным белкам, содержащимся как в плазме, так и в субэндотелии, прежде всего, фибриногену и фактору Виллебранда. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном A_2 — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. Вслед за адгезией тромбоцитов происходит их распластывание и реакция высвобождения гранул тромбоцитов. При этом выделяется целый ряд активных веществ, которые вызывают спазм сосудов, способствуют хемотаксису и пролиферации клеток, происходит стабилизация мембраны тромбоцита с образованием ГП-рецепторов Pb/IIIa под действием АДФ и тромбоксана A , что стимулируют агрегацию тромбоцитов. Образуется так называемый белый тромб. Таким образом, осуществляется первичный или тромбоцитарный гемостаз. Обнажившийся субэндотелий, а также целый ряд веществ, выделяемых тромбоцитами, приводит к активации плазменного или вторичного гемостаза.

Активация плазменных факторов свертывания ведет к образованию фибрина, нити которого укрепляют тромбоцитарные агрегаты и формируют прочный «красный тромб». Тромбоциты продолжают играть важную роль и на этой стадии тромбообразования. Показано, что взаимодействие плазменных факторов свертывания идет преимущественно на мембранах тромбоцитов. Тромбоциты принимают непосредственное участие и в ретракции тромба [12].

Наибольшее значение тромбоцитарный гемостаз имеет в капиллярах и небольших артериях, к которым относится и большинство коронарных артерий. В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и

эритроцитов — наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия (с развитием эндотелиальной дисфункции) и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов адгезии и агрегации тромбоцитов.

Таким образом, активация тромбоцитов — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. Понимая этот механизм, становится ясным необходимость использования антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству [13, 14, 15].

В настоящий момент нет данных, подтверждающих истинную резистентность к аспирину. Чаще всего причиной резистентности является нарушение схем приема аспирина. Поэтому в настоящее время нет рекомендаций, позволяющих корректировать антиагрегантную терапию на основе лабораторных тестов «нечувствительности» к аспирину [13]. В отличие от аспирина, тесты на клопидогрель показали его вариативный ответ.

Причины резистентности к клопидогрелю гетерогенны и многокомпонентны. Имеются работы, в которых было показано, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), игра-

ЧАЩЕ ВСЕГО ПРИЧИНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ НАРУШЕНИЕ СХЕМ ПРИЕМА АСПИРИНА. ПОЭТОМУ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕТ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ КОРРЕКТИРОВАТЬ АНТИАГРЕГАНТНУЮ ТЕРАПИЮ НА ОСНОВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ «НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ» К АСПИРИНУ.

Резистентность к антитромбоцитарной терапии

На сегодняшний день известно более 20 различных лекарственных препаратов с различным механизмом действия, которые способны угнетать функцию тромбоцитов.

Более 30 исследований, включающих тысячи пациентов, оценивали соотношение реактивности тромбоцитов при приеме антиагрегантов и риск развития неблагоприятных ишемических событий после ЧКВ. Все исследователи пришли к одному выводу, что все пациенты, которым проводились чрескожные коронарные вмешательства и которые имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов в результате вариативного ответа к клопидогрелю, подвержены более высокому риску ишемических событий, включающих тромбоз стента [13, 14]. Эти выводы, безусловно, подтверждают необходимость проведения тестов для определения реактивности тромбоцитов перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства.

В последние годы в литературе особое внимание уделяется такому понятию, как резистентность к антитромбоцитарным препаратам (клопидогрелю и аспирину).

ющего важную роль в развитии атеротромбоза, повышен у пациентов с резистентностью [16]. В исследованиях российских ученых показано, что при высоком уровне различных маркеров системного воспаления (лейкоцитов, sP-селектина, фактора фон Виллебранда) отмечается повышенная реактивность тромбоцитов, оцененная различными методами: лазерной и многоэлектродной агрегометрией с использованием индуктора АДФ, тестом VerifyNow на действие клопидогреля. Кроме того, у пациентов с исходно высоким уровнем вчСРБ повышенная реактивность тромбоцитов была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении повторного инфаркта миокарда в течение всего срока наблюдения ($p = 0,021$), в то время как у пациентов с низким уровнем вчСРБ данная взаимосвязь теряла статистическую значимость.

На основании этих данных можно предположить, что влияние высокой реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии на прогноз пациентов с ОКС может быть частично обусловлено запуском реакции системного воспаления [17].

С другой стороны, существуют работы, в которых показано, что характер воспалительных реакций после проведения эндоваскулярного лечения не связан с использованием антиагрегантных средств, а

зависит исключительно от специфики самой процедуры стентирования и типа используемого стента [18]. В последнее время все чаще уделяют внимание генетическим особенностям.

Метаболизм клопидогреля

Клопидогрел является неактивным пролекарством, который требует биоактивации с образованием активного метаболита после всасывания в желудочно-кишечном тракте. Образовавшийся метаболит является единственной формой, ответственной за ингибирование рецепторов P2Y12. К сожалению, основная часть адсорбируемого

исследование, включающее 28 здоровых мужчин, принимавших 75 мг клопидогреля ежедневно в течение семи дней. Было показано, что у молодых здоровых добровольцев, носителей аллеля*2 (например, гетерозиготы CYP2C19*1*2), наблюдается недостаточный антиагрегантный ответ на прием клопидогреля по сравнению с гомозиготными носителями (CYP2C19*1*1) [21]. Уметуга и соавт. [22] провели схожее исследование с 47 здоровыми представителями монголоидной расы с целью продемонстрировать, что генетический статус по CYP2C19 является определяющим фактором для формирования активного метаболита клопидогреля.

ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 50% ПЕРВИЧНОГО МЕТАБОЛИТА 2-ОКСО-КЛОПИДОГРЕЛЯ РАСЩЕПЛЯЕТСЯ ЭСТЕРАЗАМИ ДО НЕАКТИВНОГО КАРБОКСИЛ-МЕТАБОЛИТА. ОКИСЛИВШИЙСЯ 2-ОКСО-КЛОПИДОГРЕЛЬ ПРОХОДИТ ВТОРОЙ ЭТАП МЕТАБОЛИЗИРОВАНИЯ ПУТЕМ РАСКРЫТИЯ ТИОФЕНОВОГО КОЛЬЦА С ОБРАЗОВАНИЕМ ТИОЛОВОГО МЕТАБОЛИТА.

клопидогреля является субстратом для карбоксиэстеразы (КЭС) в плазме, с помощью которой от 85 до 90% клопидогреля подвергается гидролизу до образования неактивного метаболита (SR 26334). И лишь небольшая часть адсорбированной дозы избегает инактивации и подвергается окислению с помощью печеночного фермента цитохрома (CYP) P450 с образованием производного тиофена (2-оксо-клопидогрель). Приблизительно 50% первичного метаболита 2-оксо-клопидогреля расщепляется эстеразами до неактивного карбоксил-метаболита. Окислившийся 2-оксо-клопидогрель проходит второй этап метаболизма путем раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита [19, 20].

Цистиольный метаболит необратимо ингибирует рецепторы P2Y12 путем ковалентного связывания сульфгидрильной группы на протяжении всей жизни тромбоцита (около семи дней).

Влияние генотипа CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогреля и клинические исходы

Для изучения особенностей фармакокинетики и фармакодинамики клопидогреля было проведено несколько исследований [21, 22, 23]. Hulot и соавт. провели проспективное фармакогенети-

В ряде последующих исследований была подтверждена связь между генотипом CYP2C19, уровнем активного метаболита клопидогреля и остаточной реактивностью тромбоцитов [24, 25]. Varenhorst и соавт. [26] генотипировали 47 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а затем продемонстрировали достоверное снижение фармакодинамического ответа на прием клопидогреля у носителей аллелей CYP2C19 с утратой функции с помощью VASP (фосфорилирование фосфопротеина, стимулированного вазодилататором) ($p < 0,05$) и методом VerifyNow® P2Y12 ($p < 0,05$). В ходе проведения исследования RECLOSE [27] было включено 772 пациента с различными вариантами течения ИБС, включая инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без, которым было проведено ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Всем пациентам было проведено генотипирование и оценка функции тромбоцитов с помощью световой агрегатометрии. Носители полиморфизма CYP2C19*2 имели достоверно более высокие значения АДФ-индуцированной агрегации по сравнению с пациентами с нормальным генотипом (51% против 45%, $p < 0,001$).

В исследование PAPI (Pharmacogenomics of Anti-Platelet Intervention) [28] было включено 420 здоровых добровольцев, прини-

мавших клопидогрель в течение одной недели. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов оценивалась до начала приема и на седьмой день. Затем был проведен анализ более 400 тысяч однонуклеотидных полиморфизмов для определения наличия взаимосвязи с реактивностью тромбоцитов. Наиболее значимый однонуклеотидный полиморфизм (1,5 x 10⁻¹³) был сгруппирован вокруг хромосомы 10q24, которая находится в тесном генетическом сцеплении с CYP2C19*2 аллелью. АДФ-индуцированная агрегация составляла 41%, 47% и 65% от исходного значения в ответ на прием клопидогреля при отсутствии *2 аллели, гетерозиготном и гомозиготном носительстве соответственно. Важно отметить, что данные однонуклеотидные полиморфизмы не влияли на исходные значения агрегации тромбоцитов, тем самым подтверждая важную роль CYP2C19 в формировании антиагрегантного ответа на фоне клопидогреля. Частота гомозиготного и гетерозиготного носительства в популяции составляла 31% и 2% соответственно. В ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — Genome-Wide Association Study) было установлено, что аллель CYP 2C19*2 — наиболее сильный индивидуальный фактор, который вносит свой вклад в вариабельность антитромбоцитарного ответа на прием клопидогреля, оцененного *ex vivo*, однако полиморфизм отвечает лишь за 5,2–12% вариаций АДФ-индуцированной агрегации [29, 30]. Так как носительство аллели CYP 2C19*2 в сочетании со всеми демографическими и клиническими предикторами может объяснить лишь 11,5 % высокой реактивности тромбоцитов [31], в настоящее время продолжается поиск других причин для разьяснения данной «головоломки».

В большинстве исследований, в которых изучались клинические исходы у пациентов, была выявлена корреляция между носительством аллельных вариантов с утратой функции и неблагоприятными клиническими исходами. Однако в последнем мета-анализе, выполненном Holmes и соавт. [29], было проанализировано 32 исследования (42 016 пациентов). Несмотря на наличие взаимосвязи между генотипом CYP2C19, метаболизмом клопидогреля и агрегацией тромбоцитов, в данном систематическом обзоре и мета-анализе авторам не удалось продемонстрировать клини-

чески значимую взаимосвязь между генотипом и сердечно-сосудистыми исходами за исключением тромбоза стента.

Наличие положительной связи в предыдущих исследованиях поясняются авторами малой выборкой исследований. Альтернативное объяснение в том, что реактивность тромбоцитов может зависеть не только от выраженности влияния CYP2C19 на эффективность клопидогреля, но и от условий, не зависящих от приема антитромбоцитарной терапии, например, при остром коронарном синдроме [29, 32, 33].

Полиморфизмы внутри системы CYP2C19 включают в себя не только аллели с утратой функции, но и мутации с усиленной функцией (gain-of-function) (CYP2C19*17). Данный аллельный вариант ответственен за повышение каталитической активности, вероятнее всего, из-за высокой частоты транскрипции гена [34]. Клиническая значимость данного полиморфизма при приеме клопидогреля должна фенотипически проявляться в виде усиления тромбоцитарного эффекта, который в свою очередь потенциально может смещать данного пациента в группу высокого риска развития кровотечений, однако исследования не дают однозначного ответа. Вместе с тем, в трех исследованиях была продемонстрирована независимая связь между носительством аллеля CYP2C19*17 и сниженной тромбоцитарной реактивностью [35, 36, 37], при этом наличие аллеля CYP2C19*17 не сопоставлялось с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у здоровых добровольцев, которые принимали клопидогрель. Тем не менее, недавно были опубликован мета-анализ, в котором было подтверждено, что носители аллелей CYP2C19*17 имеют повышенный риск возникновения кровотечений [38].

Лабораторные методы оценки реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогреля

Важно не только оценить реактивность тромбоцитов, но и получить доказательства взаимосвязи между результатами различных методов лабораторной оценки и клиническими событиями. Наиболее распространенным методом оценки реактивности тромбоцитов в настоящий момент является световая агрегометрия.

Но данный метод трудоемок в выполнении, достаточно длительный и требует специального персонала.

В связи с этим проводится поиск методов измерения реактивности тромбоцитов в более короткие сроки, не требующие специальной подготовки. Однако данные, полученные при применении различных методик, существенно различаются. Их прогностическое значение не сравнивалось в большом проспективном исследовании и неизвестно, какому (каким) из быстро выполняемых (прикроватных) тестов следует отдавать предпочтение. А именно такой тест востребован в клинической практике.

В проводимых исследованиях пытались безуспешно определить пороговые значения лабораторных тестов, позволяющие определить риск ишемических и геморрагических осложнений [42].

Пробел был восполнен в исследовании POPULAR [39, 40]. Исследование выполнено на 1069 пациентах, получающих клопидогрель. Реактивность тромбоцитов измерялась с помощью трансмиссионной агрегометрии, методами VerifyNow P2Y12, Plateletworks и системы анализа функции тромбоцитов PFA-100 с картриджами с коллагеном/АДФ и Innovance PFA P2Y12. Повышенная реактивность тромбоцитов приравнена к основным факторам риска ишемических событий. По результатам этого исследования достоверно коррелировали с неблагоприятными ишемическими исходами только три теста: трансмиссионная агрегометрия ($p < 0,001$), VerifyNow P2Y12 ($p < 0,001$) и Plateletworks ($p = 0,005$). Высокая реактивность тромбоцитов соответствовала следующим значениям: более 42,9% с 5 мкмоль/л АДФ и более 64,5% с 20 мкмоль/л АДФ по данным трансмиссионной агрегометрии, PRU более 236 по данным VerifyNow, более 80,5 по данным Plateletworks. Ни один тест не выявил связи с риском кровотечений [39, 40].

Однако в последних публикациях указывается, что наиболее подходящим лабораторным методом для определения остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелем являются VerifyNow и VASP. Пороговые значения тестов для определения риска ишемических событий могут зависеть от различных клинических ситуаций, что требует проведения

дополнительных исследований. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют, что при значениях PRU более 208 по данным VerifyNow и более 50% по данным VASP увеличивается риск ишемических событий, в том числе тромбозов стентов [41].

Персонализированный подбор антиагрегантной терапии кажется перспективным направлением. О положительном влиянии подбора индивидуальных доз антиагрегантов было заявлено в двух крупных рандомизированных исследованиях. Результаты последующих проводимых исследований были не столь убедительны.

В исследовании GRAVITAS изучались клинические исходы у пациентов после стентирования, которым доза клопидогреля назначалась согласно реактивности тромбоцитов, определенной по данным VerifyNow [43]. У пациентов, получавших 150 мг клопидогреля, не снижалась частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ или тромбоза стента.

В исследовании CURRENT-OASIS 7 использовался двойной дизайн увеличения дозы клопидогреля: удвоение как нагрузочной пробы до 600 мг, так и поддерживающей до 150 мг в сравнении со стандартной терапией в виде 300 мг нагрузочной дозы и 75 мг поддерживающей дозы [10]. В исследовании было показано, что удвоение дозы клопидогреля не улучшило результат в отношении предупреждения сердечно-сосудистых событий, но существенно увеличило риск кровотечений [10, 44]. Однако в подгруппе пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий, удвоение поддерживающей дозы клопидогреля до 150 мг в течение семи дней после операции ассоциировалось со снижением числа ишемических событий, в том числе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в течение первых 30 дней [10, 45].

В исследовании TRIGGER-PCI пациенты были разделены на две группы: первой группе пациентам назначалась терапия клопидогрелем в дозе 75 мг, второй группе — празугрель в дозе 10 мг. Контроль антиагрегантной терапии проводился с помощью VerifyNow, высокая реактивность тромбоцитов определялась по уровню PRU более 230. На фоне празугреля отмечалось снижение показателей PRU. Однако в

группе низкого риска ишемических событий со стабильной ИБС и высокими цифрами PRU, смена клопидогреля на празугрель не показало клинической эффективности. Тем не менее, выдвинута идея о необходимости контроля антиагрегантной терапии для снижения риска кровотечений [10].

В исследовании ADAPT-DES, в котором оценка функции тромбоцитов проводилась с помощью VerifyNow, показано, что при остром коронарном синдроме увеличение PRU выше 230 являлось независимым предиктором тромбоза стентов. У пациентов со стабильной стенокардией рутинная оценка функции тромбоцитов не влияла на прогноз и имела малую прогностическую ценность [10].

К подобному выводу пришли в исследовании ARCTIC, в которое было включено 2500 пациентов с ОКС. В этом исследовании сравнивали две группы больных, в одной из которых изменялась антиагрегантная терапия в зависимости от значения агрегации, измеренной VerifyNow, в другой группе оставалась стандартная антиагрегантная терапия (аспирин 75 мг с клопидогрелем 75 мг). Данное исследование продемонстрировало, что через год после имплантации стентов группы статистически не различались по клиническим исходам (смерти, числу инфарктов миокарда, ишемических инсультов и повторных реваскуляризации) [10, 46].

Заключение

В настоящее время активно развивается хирургическое и интервенционное лечение ишемической болезни сердца. Двойная антиагрегантная терапия с применением аспирина и клопидогреля является «золотым стандартом» при проведении чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией стентов. Однако переменный ответ на антиагрегантную терапию, особенно на клопидогрель, приводит к увеличению ишемических событий и тромбозов стента. Известно, что высокая реактивность тромбоцитов сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов после чрескожных коронарных вмешательств.

Остаточную активность тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии можно измерять различными методами. Общего мнения

по поводу выбора лабораторного метода нет. Во многих исследованиях была выявлена ассоциация между нежелательными исходами и пониженным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию, однако в рандомизированных исследованиях (TRIGGER-PCI, ADAPT-DES, ARCTIC) возможность улучшения исходов на фоне индивидуально подобранной антитромбоцитарной терапии не доказана. Функцию тромбоцитов в настоящее время оценивают в клинических исследованиях, но не в обычной клинической практике [10].

Несмотря на то, что в настоящее время имеется значительное количество доказательств о влиянии носительства аллели CYP2C19 с утратой функции на фармакогенетику и фармакодинамику клопидогреля, изолированное генотипирование не может быть рекомендовано для оценки эффективности и смены антиагрегантной терапии.

Напротив, генотипирование в сочетании с оценкой функции тромбоцитов может помочь определить лучшую стратегию, главным образом, в случае гомозиготного носительства CYP2C19*2 у пациентов высокого риска развития осложнений после ЧКВ. Тем не менее, в настоящий момент мы не имеем клинических доказательств, подтверждающих преимущество генетически детерминированной терапии или повышения дозировки антиагрегантной терапии.

Последующие работы должны быть направлены на определение наиболее значимых методов оценки адекватности антиагрегантной терапии, путей преодоления резистентности к клопидогрелю и разработки оптимальных схем терапии, расчета риска и пользы от увеличения доз антиагрегантной терапии и оптимального «терапевтического окна» между ишемическими событиями и риском кровотечений [47]. ■

Литература

1. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5; 366 (9497): 1607–21; 28.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20; 288 (19): 2411–20; 29.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005 Sep 14; 294 (10): 1224–32.
4. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009 Feb; 30 (4): 426–35.
5. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Harmsze AM, Hackeng CM, ten Berg JM. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011 Jun; 97 (12): 983–90.
6. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Oct; 6 (12): 2027–45.
7. Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K, Daub K, Dösch C, Bigalke B, et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*. 2008 Jun; 94 (6): 743–7.
8. Frelinger AL 3rd, Michelson AD, Wiviott SD, Trenk D, Neumann FJ, Miller DL, et al. Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade contributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y12 blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Thromb Haemost*. 2011 Aug; 106 (2): 219–26.
9. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation*. 2011 Sep 6; 124 (10): 1132–7.
10. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (38. Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 12; 59 (24): 2159–64.
11. FDA Announces New Boxed Warning on Plavix Alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness. 2010; 2013.
12. Васильева Е. Ю. Клинико-патогенетическое значение изменений тромбоцитраного гемостаза при ишемической болезни сердца. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 1992г; с. 11–12.
13. Деменьтьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. 2009, с. 360–372.
14. Шамес А. Б. Предупреждение тромбозов при хирургическом лечении стенотических поражений. 2012.
15. Ever D. Grech. ABC of Interventional Cardiology. 2004; P. 35–38.

16. Васильева Е. Ю., Касьянова О. В., Шнектор А. В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2006. Т. 45, No 1. С. 66–67.
17. Воробьева И. И., Рыжкова Е. В., Васильева Е. Ю., Шнектор А. В. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Креативная кардиология, 2012; 1: 5–14.
18. Бузиашили Ю. И. Влияние коронарного стентирования на динамику показателей С-реактивного белка и функцию эндотелия у больных ИБС / Бузиашили Ю. И., Самсонова Н. Н., Цертели Н. В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (приложение). 2007, № 6, с. 247.
19. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000 Nov; 84 (5): 891–6.
20. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2010 Jan; 38 (1): 92–9.
21. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006; 108: 2244–7.
22. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1439–41.
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360: 354–62.
24. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2429–36.
25. Simon T, Bhatt DL, Bergougnan L, Farenc C, Pearson K, Perrin L, et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90: 287–95.
26. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 1744–1752.
27. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 806–811.
28. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc* 2009; 302: 849–857.
29. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306: 2704–14.
30. Shuldiner AR, Vesely MR, Fisch A. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1482.
31. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2427–2434.
32. Mega JL, Topol EJ, Sabatine MS. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1482–3.
33. Siasos G, Tousoulis D, Stefanadis C. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1483–4.
34. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for

- the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan; 79 (1): 103–13.
35. Frère C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulot JS. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009 Aug; 7 (8): 1409–11; 159.
36. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010 Aug; 8 (8): 1685–93. 160.
37. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, Ruven HJ, Kelder JC, Bouman HJ, et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Mar; 22 (3): 169–75.
38. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb; 10 (2): 199–206. 43, 44.
39. Gurbel P.A. et al «Platelet Function Testing and Genotyping Improve Outcome in patients Treated with Antothrombotic Agents». *Circulation* 2012, 125: 1276–1287.
40. Syrbe G., Redlich H., Weidlich B. et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation // *Clin. Appl. Thoromb. Hemost.* 2001, N 3, P. 209–213.
41. Aradi, D. and et.al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* 2014, 35: 209–215.
42. Jolanta M. Siller-Matula, Dietmar Trenk, Karsten Schrör, Meinrad Gawaz, Steen D. Kristensen, Robert F. Storey, Kurt Huber *Response Variability to P2Y12 Receptor Inhibitors: Expectations and Reality — JACC.* 2013, v. 6, №11, P. 1111–28.
43. Price M. J., Angiolillo D. J., Teirstein P. S., et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124: 1132–7.
44. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930–942.
45. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233–43.
46. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary percutaneous stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 15–2.
47. Гринштейн Ю. И., Косинова А.А., Гринштейн И. Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013, №6, с. 668–675.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ



*Н. И. НЕВЕРОВ, д. м. н., профессор, главный врач
Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде,
Д. Е. РОЖКОВ, заведующий терапевтическим отделением
Клинической больницы МЕДСИ в Боткинском проезде*

Повышенное артериальное давление — это синдром, с которым в той или иной мере встречаются специалисты самых различных направлений [1]. Представленный диагностически-лечебный подход (схема 1) предназначен для решения вопросов тактики ведения пациента с гипертоническим кризом в течение первых суток, когда с пациентом сталкиваются врачи скорой и неотложной помощи, врачи, выполняющие вызовы на дом, врачи на амбулаторном приеме, врачи приемного отделения стационара.

Оперативная оценка клинической ситуации, экстренное проведение ряда диагностических и лечебных мероприятий, составляющих необходимый минимум, позволяют оказать пациенту эффективную медицинскую помощь [4].

Предлагаемые диагностические средства имеют широкое распространение, являются общедоступными и могут быть использованы в кратчайшие сроки [5].

Кроме экстренной помощи, алгоритм учитывает дальнейшие начальные шаги диагностики, включая те, которые необходимы для исключения симптоматических гипертензий. Современные взгляды на оптимальную начальную терапию также представлены в алгоритме [2, 3, 5]

Гипертонический криз условно определяют по уровню АД, который может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений и составляет 180 мм рт. ст. и выше для систолического и 120 мм рт. ст. для диастолического [6]. На первом этапе следует дифференцировать бессимптомное повышение АД, которое чаще всего не требует госпитализации и/или наблюдения и обследования пациента после снижения АД [7], от симптоматического гипертонического криза. В последнем случае возникает необходимость дообследования для исключения поражения органов-мишеней [8]. Жалобы и анамнез

в данном случае имеют ведущее значение и позволяют исключить или заподозрить гипертензивную энцефалопатию, острый коронарный синдром (ОКС), отек легких, ОНМК, острую почечную недостаточность, расслаивающуюся аневризму аорты.

Осмотр позволяет выявить нарушения, характерные для энцефалопатии, ОНМК, отека легких. Дополнительные лабораторные (тропонин и креатинин крови) и инструментальные методы (ЭКГ, КТ/МРТ) позволяют уточнить возможность развития ОКС, ОНМК, острой почечной недостаточности (ОПН), расслаивающейся аневризмы аорты.

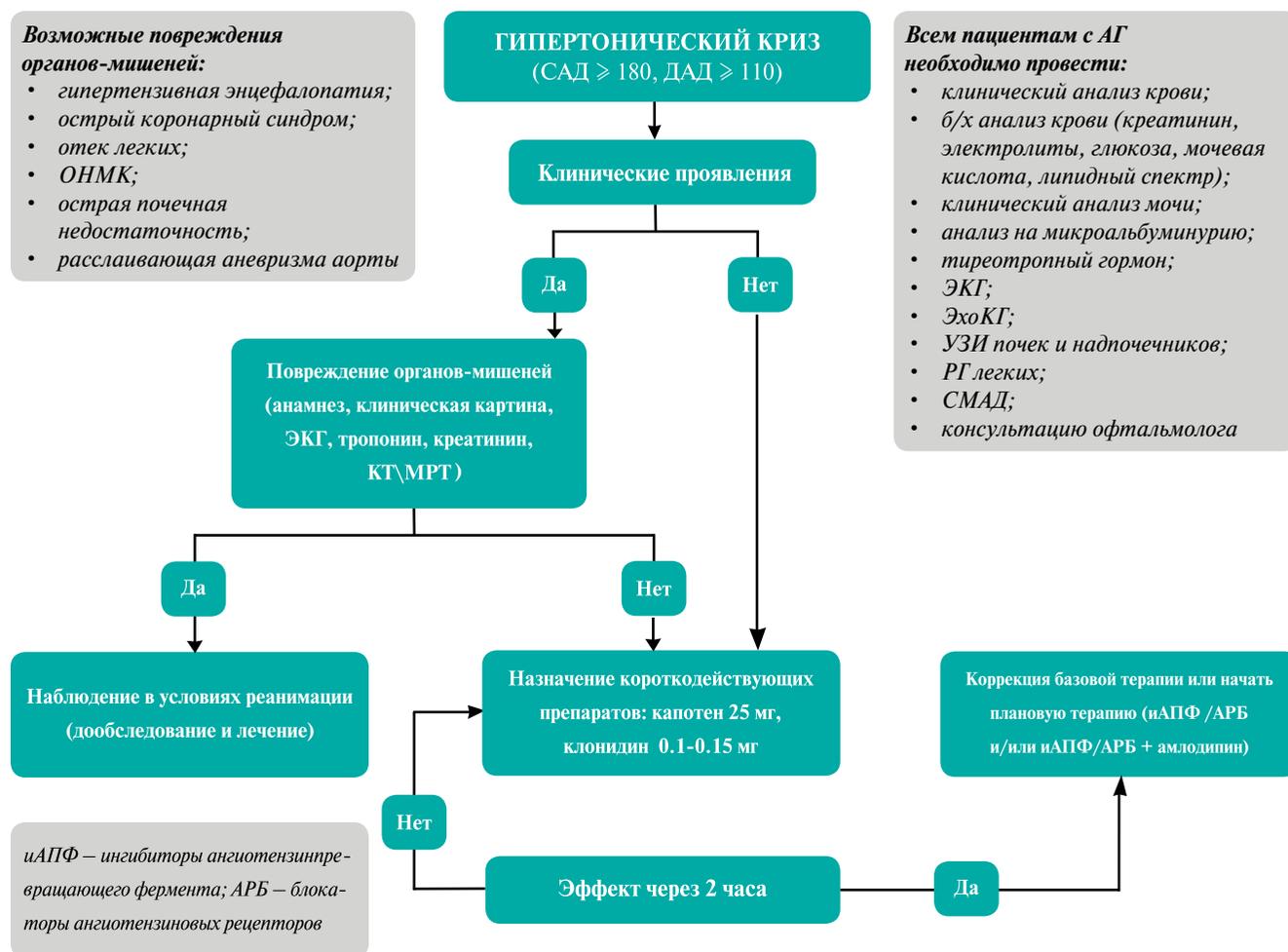
В случае наличия поражения органов-мишеней дальнейшее наблюдение и обследование пациента необходимо проводить в отделении реанимации. Всем необследованным

пациентам с АГ необходим стандартный набор обследований:

- клинический анализ крови;
- б/х анализ крови (креатинин, электролиты, глюкоза, мочевая кислота, липидный спектр);
- клинический анализ мочи;
- анализ на микроальбуминурию;
- тиреотропный гормон;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- УЗИ почек и надпочечников;
- рентгенография легких;
- СМАД;
- консультация офтальмолога.

Это позволяет определиться с тактикой дальнейшего ведения пациента и начать диагностический поиск для исключения наиболее частых причин вторичной АГ [6, 9].

Схема 1. Алгоритм экстренной тактики при гипертоническом кризе



В качестве первой помощи при неосложненном течении и гипертонического криза рекомендуется капотен, либо клонидин. С точки зрения практики, вместо клонидина более удобным является использование моксонидина. Препарат является селективным агонистом имидазолиновых рецепторов подтипа 1. По сравнению с клонидином, моксонидин связывается более активно с имидазолиновыми 1₁-рецепторами, в сравнении с α₂-рецепторами. Клонидин же обладает одинаковым сродством к обоим видам рецепторов. Однако опыт по использованию моксонидина в этих клинических ситуациях, безусловно, более ограничен. Поражение органов-мишеней и/или развитие специфических состояний со вторичной АГ (эклампсия, ОПН, симпатический криз), как отмечено выше, требует ведения пациента в условиях постоянного мониторинга, чаще на койке в отделении реанимации, и учитывает дифференцированный подход к лекарственной терапии гипертонического криза. Лечение этих

состояний представлено в таблице 1 [10]. Ряд препаратов удален из рекомендаций ввиду их недоступности в стране.

Хроническая терапия АГ часто требует сочетанной терапии. В соответствии с данными исследования ACCOMPLISH, наиболее оптимальным является назначение сочетания иАПФ (АРБ) и дигидропиридинового кальциевого блокатора длительного действия [11]. При этом если необходимость второго препарата возникает, то в соответствии с результатами исследования, это не диуретик, который в таком случае рекомендуют отменить [12]. Чтобы избежать лишних смен препаратов, целесообразно начинать монотерапию с блокатора кальциевых каналов или иАПФ (АРБ). Данная схема актуальна для большинства пациентов с эссенциальной гипертонией, однако ряд сопутствующих состояний может оказывать влияние на выбор препаратов первого ряда и общий список рекомендуемых медикаментов [13] (таблица 2).

Таблица 1. Рекомендованные антигипертензивные препараты для лечения осложненного гипертонического криза

Заболевания	Препараты
Отек легких	нитропруссид + нитроглицерин + петлевой диуретик
Острая ишемия миокарда	эсмолол + нитроглицерин
Гипертензивная энцефалопатия	никардипин
Расслаивающая аневризма аорты	нитропруссид + эсмолол или в/в метопролол
Эклампсия	никардипин или магния сульфат
ОПН	никардипин

Таблица 2. Схемы антигипертензивной терапии, обеспечивающие оптимальный исход при сопутствующих заболеваниях

Заболевания	Препараты
ЗСН (застойная сердечная недостаточность)	иАПФ (АРБ), β блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона
После перенесенного ОИМ	иАПФ (АРБ), β блокаторы, антагонисты верошпирона
ХБП с протеинурией	иАПФ (АРБ)
Стенокардия напряжения	β блокаторы, БКК (блокаторы кальциевых каналов)
Мерцание или трепетание предсердий	β блокаторы, недигидропиридиновые БКК

Скорость и уровень снижения АД — это важный и до конца не уточненный доказательной базой вопрос. Ответы на него опираются не столько на данные исследований, сколько на консолидированное мнение экспертного сообщества [14].

Оптимальным режимом для данной клинической задачи считается снижение АД по сравнению с исходным уровнем примерно от 10 до 20% в течение первого часа и до 25% в течение следующих 23 часов. Данный режим затрагивает большинство гипертонических кризов. Однако исключения составляют острая фаза ишемического инсульта, когда АД снижать не рекомендуется, если оно не превышает 220/120 мм рт. ст. у пациентов, которые не являются кандидатами на реперфузионную терапию [15, 16], 185/110 мм рт. ст. — у пациентов, которые являются кандидатами для реперфузионной терапии.

При расслаивающейся аневризме аорты систолическое АД должно быть снижено до целевых значений от 100 до 120 мм рт. ст. в течение 20 минут [17]. ■

Литература

1. Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь): Внутренние болезни — Сердечно-сосудистая система, под ред. Г. Е. Ройтберга, А. В. Струтынского, 2007, с. 562–635.
2. J. F. Mann, G. L. Bakris, N. M. Kaplan, J.P. Forman. Choice of therapy in essential hypertension: Recommendations. UpToDate, 2012.
3. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5): 507–520.
4. KPCO Adult Management of Hypertensive Crisis for Providers, January 2012.
5. C. M. Wittich, R. D. Ficalora. Hypertension: Mayo Clinic Internal Medicine Board Review. Tenth Edition, 2013, P. 114–121.
6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 31:1925.
7. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults Joseph Varon, MD, FACP, FCCP, FCCM, FRSM William J Elliott, MD, PhD. 2015 UpToDate®.
8. Katz JN, Gore JM, Amin A, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. Am Heart J 2009; 158: 599.
9. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (IV пересмотр), 2010.
10. Clinical review: The management of hypertensive crises Joseph Varon and Paul E Marik. Crit Care. 2003. 7(5): 374–384.
11. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators N Engl J Med. 2008; 359 (23): 2417.
12. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension: Recommendations Johannes FE Mann, MD., 2015 UpToDate®.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JAMA 2003; 289: 2560.
14. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults Joseph Varon, MD, William J Elliott, MD, PhD., 2015 UpToDate®
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke: The diagnosis and acute management of stroke and transient ischaemic attacks. Royal College of Physicians, London 2008. <http://www.nice.org.uk/CG068>.
16. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Stroke 2013; 44: 870.
17. Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults Joseph Varon, MD, William J Elliott, MD, PhD., 2015 UpToDate®

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА



Л. В. АЙЗЕНБЕРГ, врач-кардиолог, руководитель кардиологического центра Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном

Введение и общие принципы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается центральной проблемой кардиологии на протяжении последних 100 лет, и ее лечение невозможно представить на современном этапе без участия смежных специалистов — кардиохирургов и рентген-эндоваскулярных хирургов, осуществляющих реваскуляризацию миокарда путем аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрезкожного коронарного вмешательства (РСИ). Оба метода насчитывают к настоящему времени немалую историю. Так, первое маммарокоронарное шунтирование (МКШ) у человека было проведено в 1960 году в США доктором Р. Х. Гецом, однако в мире эту операцию знают как операцию нашего соотечественника В. И. Колесова, выполнившего ее в 1964 году. Первое аутовенозное шунтирование осуществил Р. Фавалоро в 1967 году, также в США. В это же время (1964 г.)

американский радиолог Ч. Доттер описал новый метод лечения стенозированных сосудов — баллонную ангиопластику, за что через 14 лет был номинирован на получение Нобелевской премии. Первую коронарную баллонную ангиопластику у человека выполнил в 1977 году А. Грюнциг, а первый интракоронарный стент был установлен девять лет спустя, в 1986 году.

Несмотря на технологический прорыв в обоих видах вмешательств (АКШ и РСИ), в частности, применение артериальных шунтов и стентов с лекарственным покрытием (DES), их место в лечении ИБС подверглось значительному пересмотру благодаря успехам в консервативной терапии, развитию концепции оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), включающей изменение образа жизни и фармакотерапию. Подобные пересмотры показаний и противопоказаний к различным методам диагностики и лечения находят свое отражение в обновля-

ющихся каждые несколько лет официальных рекомендациях. Последние пишутся экспертным сообществом на основании всего объема имеющихся данных, с учетом уровня доказательности первоисточников: от небольших регистров до крупных рандомизированных, многоцентровых, проспективных исследований и мета-анализов (так последний пересмотр европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда базируется на данных 100 рандомизированных исследований, включающих 93 553 пациента и 262 090 лет их наблюдения), и призваны помочь врачу в принятии повседневных решений, отнюдь не пытаясь лишить его права на клиническое мышление и собственное мнение. Поскольку современное состояние медицинских дисциплин, занимающихся ИБС, принуждает максимально близко сотрудничать разных специалистов (кардиологов, рентген-эндоваскулярных хирургов, инвазивных аритмологов, кардиохирургов, специалистов по функциональной и ультразвуковой диагностике, радиоизотопным методам диагностики), то ценность рекомендаций по определенной нозологии состоит и в

том, что в них воедино собраны все возможные методы диагностики и лечения, иными словами, отражен мультидисциплинарный подход. Здесь необходимо сказать, что для выработки оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда в сложных случаях, особенно у хронических пациентов с многососудистым поражением, необходимо обсуждение больного командой специалистов — Heart Team, — состоящей из (неинвазивного) кардиолога, рентген-эндоваскулярного хирурга (инвазивного кардиолога) и кардиохирурга. В особых случаях к решению дилеммы привлекаются кардиоанестезиологи-реаниматологи и даже специалисты по искусственному и вспомогательному кровообращению.

Реваскуляризация миокарда сопровождается наилучшими результатами, если ее целью является избавление от ишемии миокарда. В острых ситуациях кульpritное (симптом-связанное) поражение выявляется ангиографически без особых сложностей. В то же время у пациентов со стабильной стенокардией и многососудистым поражением выявление симптом-связанной артерии нередко требует

Таблица 1. Показания к различным методам диагностики поражения коронарных артерий или оценки риска у стабильных пациентов с ИБС

	Бессимптомные	Симптомные		
		Риск поражения коронарных артерий до теста*		
		низкий	средний	высокий
Инвазивная коронарография	III A	III A	IIb A	I A
МСКТ ангиография	III B	III C	IIa A	III B
Стресс-ЭХО	III A	III A	I A	III A
Сцинтиграфия	III A	III A	I A	III A
Стресс-МРТ	III B	III C	I A	III B
ПЭТ-перфузия	III B	III C	I A	III B
Гибридные технологии	III C	III C	IIa B	III B

* Риск поражения коронарных артерий до теста определяется клинической картиной, полом, факторами риска.

сопоставления «анатомических» данных и результатов функциональных исследований. Для получения «анатомических» данных используются инвазивная коронарография и МСКТ-коронарография. Последняя, безусловно, менее точная даже в опытных руках, поэтому ее целесообразно использовать у больных с нетяжелой стенокардией, когда вероятность необходимости в интервенции мала, или для снятия диагноза ИБС при сомнительных данных функциональных обследований (безболевого ишемия на стресс-тесте, ХМ-ЭКГ и т. д.). Очевидно, что в случае выявления тяжелого поражения коронарного русла, за МСКТ-коронарографией последует инвазивная процедура, поэтому в подобных случаях МСКТ-коронарография оказывается просто избыточной. Функциональные исследования призваны ответить на вопрос: насколько тот или иной стеноз в коронарной артерии клинически значим? Для этого наиболее часто используются ЭКГ, стресс-тест, ЭХО-КГ и стресс-ЭХОКГ, перфузионная сцинтиграфия (предпочтительнее томосцинтиграфия) и стресс-сцинтиграфия. Во всех случаях нагрузочная проба может быть как физиологической (ВЭМ, тред-мил), так и в виде фармакологического теста. Реже используются более сложные и дорогие мето-

дики: стресс-МРТ, ПЭТ-перфузия, гибридные технологии (МСКТ+ПЭТ, МСКТ+SPECT). При недостаточной информативности неинвазивных функциональных проб прибегают к инвазивным методам оценки тяжести стеноза — измерению фракционного резерва кровотока (FFR), значимым считается стеноз при FFR менее 0,80, и IVUS — внутрисосудистому ультразвуку.

Часто и стабильная, и даже острая патологии могут быть пролечены разными методами — ОМТ, PCI или АКШ. Однако отдаленные результаты, продолжительность лечения, риски и возможные осложнения при использовании разных методов лечения будут различными применительно к каждому конкретному пациенту, что требует от врача максимально индивидуального подхода в рамках общей стратегии, которая находит свое отражение в официальных рекомендациях. В помощь практическому врачу экспертами предложен целый ряд формализованных шкал для стратификации индивидуальных рисков больного: EuroSCORE II (для прогнозирования летальности при операциях на сердце, является достоверным предиктором MACE), STS (для прогнозирования 30-дневной летальности при АКШ и АКШ в сочетании с коррекцией

Таблица 2. Уровень рекомендаций и доказательности различных шкал

Шкала	Уровень доказательности	
	АКШ	PCI
EuroSCORE II	IIa B	IIb C
SYNTAX II	IIa B	IIa B
ASCERT CAGB	IIa B	
ASCERT PCI		IIa B
NCDR CathPCI	IIb B	
Logistic Clinical SYNTAX		IIa B
STS score		I B
ACEF score		IB

клапанных пороков), NCDR (для прогнозирования рисков при PCI), ACEF (возраст-креатинин-фракция выброса используется для прогнозирования риска при АКШ и PCI), SYNTAX II (включает в себя множество клинических и анатомических данных, что позволяет предсказать долгосрочный прогноз у больных с многососудистым поражением, а также помогает принять решение в пользу АКШ или PCI), ASCERT (для прогнозирования летальности при АКШ и PCI) и другие.

Эндоваскулярную интервенцию делят на Ad hoc PCI, если она выполняется непосредственно после диагностической коронарографии, то есть без перекладывания пациента со стола. В противоположность ей отсроченная PCI выполняется через какое-то время после коронарографии. Причины для откладывания лечебной процедуры сводятся к двум категориям: необходимости обсуждения больного в рамках НТ или требуемой подготовки пациента к процедуре. Само понятие «отсроченная реваскуляризация» имеет вполне конкретные сроки. Так, если речь идет о больном с тяжелой стенокардией, поражением ствола ЛКА или его эквивалентом, трехсосудистым поражением или стенозом проксимального сегмента ПМЖВ, сниженной ФВ ЛЖ, то реваскуляризация (АКШ или PCI)

должна быть выполнена в течение двух недель. Все остальные больные со стабильной ИБС и показаниями к реваскуляризации должны быть прооперированы в течение шести недель. Ad hoc PCI более комфортно для пациента, сопровождается меньшим количеством осложнений в месте сосудистого доступа и, как правило, снижает стоимость вмешательства. В таблице 1 собраны показания для проведения Ad hoc и отсроченной PCI.

Здесь необходимо упомянуть и о пациенте как о непосредственном участнике процесса выработки решений: больного (если, конечно позволяет тяжесть его состояния) необходимо максимально подробно информировать о цели диагностического или лечебного вмешательства, непосредственных и отдаленных результатах и рисках операции или интервенции. Пациенту должно быть предоставлено достаточное количество времени для принятия обдуманного решения.

Чтобы быть понятным читателям, которые обращаются к разноязычным печатным источникам, мы приняли практику неанглоязычных европейских стран, которые используют английские аббревиатуры и некоторые термины как в литературе, так и в своей ежедневной практике.

Таблица 3. Показания к Ad hoc и отсроченной PCI

Ad hoc PCI	Отсроченное PCI
Гемодинамически нестабильный пациент (в том числе кардиогенный шок)	Поражения с высоким риском осложнений
Симптом-связанная артерия при ОКС с/или без подъема сегмент ST	Хроническая сердечная недостаточность
Стабильный пациент с низким риском осложнений, одно-, двухсосудистое поражение с подходящей морфологией (исключая проксимальные стеноз ПМЖВ)	Почечная недостаточность (КК < 60 мл/мин), если предполагается использование большого количества контрастного вещества (> 4 мл/кг)
Впервые возникший рестеноз	Стабильный пациент с многососудистым поражением, включая проксимальный сегмент ПМЖВ
	Стабильный пациент с поражением устья или сложным поражением проксимального сегмента ПМЖВ
	Клинические или ангиографические признаки высокого периоперационного риска Ad hoc PCI

Таблица 4. Мультидисциплинарное принятие решения, информирование пациента и сроки проведения вмешательства

ОКС				Стабильное МСП	Стабильное поражение с показаниями к Ad hoc PCI в соответствии с ранее принятым решением НТ
	Шок	STEMI	NSTEMI		
Мультидисциплинарное принятие решения	Не обязательно	Не обязательно	Не требуется для стентирования culprit-ного поражения, но требуется для всех остальных стенозов	Необходимо	Не требуется
Информированное согласие	Устное согласие пациента или членов семьи в максимально короткие сроки	Устное согласие допустимо, если законодательно не требуется письменное	Письменное информированное согласие	Письменное информированное согласие	Письменное информированное согласие
Сроки реваскуляризации	Неотложная	Неотложная	Срочная, в течение 24 часов, если возможно, но не позднее 72 часов	У пациентов со стенокардией ФК 3 и выше или при высоком риске (стеноз ствола ЛКА или его эквивалент, трехсосудистое поражение, проксимальный стеноз ПМЖВ, снижение ФВ ЛЖ), реваскуляризация в течение двух недель. У остальных пациентов в течение шести недель.	Ad hoc
Процедура	Интервенционное, основываясь на доказательной базе/возможности. Некульpritное поражение по решению НТ.	Интервенционное, основываясь на доказательной базе/возможности. Некульpritное поражение по решению НТ.	Интервенционное, основываясь на доказательной базе/возможности. Некульpritное поражение по решению НТ.	Планирование наиболее подходящей процедуры в сроки двух или шести недель (см выше).	Выполняется по решению НТ.

Терминология

PCI — percutaneous coronary intervention, чрескожное коронарное вмешательство.

STEMI — ST-elevating myocardial infarction, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

NSTEMI — non-ST-elevating myocardial infarction, инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST.

LVAD/BiVAD — left ventricular assist device/biventricular assist device. Левожелудочковый/бивентрикулярный обход.

Heart Team — группа специалистов сердечно-сосудистого профиля, которая коллегиально

заний, использование артериальных графтов для КШ. Так, больным без выраженного ожирения, сахарного диабета и моложе 70 лет предпочтительно выполнение бимаммарного КШ. Причины такого выбора обусловлены длительностью функционирования различных кондуитов: левая ВГА через год после шунтирования остается проходимой в 95% случаев, через пять лет — в 90–95%, через десять лет — в 88–95%; правая ВГА через год проходима в 95%, через пять лет — в 90%, через десять лет — в 65–90% случаев. Результаты годичного и пятилетнего функционирования лучевой артерии сравнимы с таковыми для правой ВГА, а через десять лет

ЭНДОВАСКУЛЯРНУЮ ИНТЕРВЕНЦИЮ ДЕЛЯТ НА АД НОС PCI, ЕСЛИ ОНА ВЫПОЛНЯТСЯ НЕПОСРЕДСТВЕННО ПОСЛЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ КОРОНАРОГРАФИИ, ТО ЕСТЬ БЕЗ ПЕРЕКЛАДЫВАНИЯ ПАЦИЕНТА СО СТОЛА. В ПРОТИВОПОЛОЖНОСТЬ ЕЙ ОТСРОЧЕННАЯ PCI ВЫПОЛНЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ КАКОЕ-ТО ВРЕМЯ ПОСЛЕ КОРОНАРОГРАФИИ.

определяет наиболее оптимальную тактику для конкретного пациента в конкретном лечебном учреждении.

Кульпритное поражение — от culprit lesion, culprit vessel. Инфаркт- или симптом-связанная артерия или бляшка.

No-reflow — феномен невосстановления дистального кровотока после ангиографически успешной имплантации стента.

IVUS — внутрисосудистый ультразвук.

FFR — фракционный резерв кровотока.

OCT — оптическая когерентная томография.

Методологические аспекты КШ

Развитие коронарной хирургии за последние годы привело к существенному улучшению как краткосрочных, так и отдаленных результатов КШ. Причины этого связаны с целым рядом «идеологических» изменений в подходах кардиохирургов, кардиоанестезиологов-реаниматологов и перфузиологов. В первую очередь надо сказать о развороте от аутовенозного к аутоартериальному КШ, причем предпочтение отдается маммарным (внутренним грудным артериям, ВГА) артериям. Поэтому на сегодняшний день показано максимально возможное, с учетом анатомических особенностей и противопока-

проходимость сохраняется лишь в 63–83%. В то же время большая подкожная вена, взятая для шунтирования, через год сохраняет удовлетворительный кровоток в 75–95%, через пять лет — в 65–85%, через десять лет — всего в 32–71%. Дополнительным преимуществом ВГА является возможность использования ее in situ, в противоположность лучевой артерии и венозным кондуитом, которые требуют формирования проксимального анастомоза с восходящей аортой на этапе бокового отжатия.

Последнее особенно важно у пациентов с выраженным атеросклерозом аорты, когда наложение проксимальных анастомозов может привести к эмболическим осложнениям и, в первую очередь, к инсультам. Решение данной проблемы кроется в создании различных У- и Т-образных артериальных конструкций (анастомозы бок-в-бок и конец-в-бок) и «прыгающих» шунтов, в основе которых используются ВГА. Данные методики входят в понятие о технике по touch aorta, для которой также требуется выполнение КШ на работающем сердце. Очевидно, что в такой ситуации манипуляции на восходящей аорте вообще не проводятся. КШ на работающем сердце обладает и целым рядом других преимуществ: отсутствие системного воспалительного ответа (СВО), обусловленного искусственным

кровообращением (ИК), меньшей кровопотерей, меньшей вероятностью развития органной дисфункции.

В последние годы благодаря разработке различных приспособлений для фиксации сердца в ране и создания локального акинеза в месте шунтирования, а также развитию хирургической техники, многие хирурги выполняют без ИК полную реваскуляризацию миокарда, включая «труднодоступные» артерии, а некоторые клиники практически полностью перешли на КШ на работающем сердце. При изолированном шунтировании ПМЖВ предпочтение отдается мини-инвазивному КШ,

показана при КШ, чем высокообъемные кристаллоидные растворы.

В предоперационный период больные, которым планируется реваскуляризация миокарда, обычно получают ОМТ: β -блокаторы, нитраты, антагонисты кальция (с преимущественным антиангинальным эффектом), ингибиторы АПФ и другие препараты для лечения фоновой гипертонической болезни или сопутствующей сердечной недостаточности, статины и антиагреганты. Прием тиенопиридинов, при возможности, должен быть прекращен за 5–7 дней перед КШ, ацетилсалициловая кислота, β -блокаторы и другие препараты не должны

НЕСМОТЯ НА РАЗЛИЧНЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ В РАЗНЫХ СТРАНАХ, МОЖНО СКАЗАТЬ, ЧТО СЕГОДНЯ КРОВЯНАЯ КАЛИЕВАЯ КАРДИОПЛЕГИЯ (ПО КАЛАФИОРИ) БОЛЕЕ ПОКАЗАНА ПРИ КШ, ЧЕМ ВЫСОКООБЪЕМНЫЕ КРИСТАЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ.

выполняемому из левой торакотомии в пятом межреберье. Здесь надо отметить, что параллельно с разработкой операций на работающем сердце происходит совершенствование методик ИК. Так, большинство клиник отказалось от гипотермии во время перфузии и проводит ИК в нормотермическом режиме, что существенно улучшило переносимость этой процедуры. Разработаны и внедрены в практику МЕСС-системы, работающие на основе центрифужных насосов, что позволяет минимизировать гемолиз даже при высокой производительности (больше 6 л/мин), лишены венозного кардиотомного резервуара, благодаря чему уменьшается гемодилюция и площадь контакта крови с экстракорпоральным контуром. Применение подобных систем вызывает менее выраженный синдром СВО благодаря специальному биосовместимому покрытию контура, препятствующему адсорбции белков плазмы. Описанные преимущества определили показания к МЕСС-системам: пациенты с большим (более 120 кг) или маленьким весом, значимая анемия. Одновременно с развитием ИК изменяются и методики кардиоплегической защиты. Так, несмотря на различные предпочтения в разных странах, можно сказать, что сегодня кровяная калиевая кардиоплегия (по Калафиори) более

отменяться, во избежание синдрома отмены и острой ишемии миокарда. У больных с низкой ФВ ЛЖ (менее 35%) рекомендовано проведение предоперационной подготовки левосименданом или ВАБК, или их сочетанием у наиболее тяжелых больных.

Интраоперационно показано применение ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота) для уменьшения объема кровопотери, использование методик реинфузии собственных форменных элементов крови на основе аппаратов типа Cell-Saver, ужесточение показаний к переливанию препаратов крови.

Современная анестезиологическая концепция требует использования таких газовых анестетиков, как севофлюран, обладающего эффектами прекодиционирования миокарда, десфлюран или ксенон при выраженной миокардиальной или сосудистой недостаточности, применения алгоритма введения гипнотиков и анальгетиков по целевой концентрации на этапе тотальной внутривенной анестезии. У некоторой категории больных целесообразно применение высокой грудной эпидуральной анестезии как интраоперационно, так и для послеоперационного обезболивания. В послеоперационный период повсеместное распространение приобрела доктрина ранней активизации: экстубация

Таблица 5. Технические рекомендации при КШ

	Класс ^a	Уровень ^b
Все медицинские вмешательства должны выполняться в медицинском учреждении специализированной бригадой кардиохирургов, используя соответствующие стандарты	I	B
Эндоскопический забор вен может быть рассмотрен для снижения частоты раневых осложнений нижних конечностей	IIa	A
Следует рассмотреть рутинное скелетизирование ВГА при выделении	IIa	B
Рекомендуется скелетизировать ВГА у больных с диабетом и при бимаммарном КШ	I	B
Рекомендуется полная реваскуляризация миокарда	I	B
Показано МКШ шунтирование ПМЖВ	I	B
Бимаммарное КШ следует рассматривать у пациентов моложе 70 лет	IIa	B
Лучевую артерию рекомендуется использовать для шунтирования КА с высокой степенью стеноза	I	B
Полное аутоартериальное шунтирование всех КА следует рассматривать у больных с предполагаемой большой продолжительностью жизни	IIa	B
Полное аутоартериальное шунтирование всех КА рекомендовано у больных с плохим качеством венозных кондуитов, независимо от возраста	I	C
Рекомендована минимизация манипуляций на аорте	I	B
У больных высокого риска следует рассмотреть вопрос о проведении КШ на работающем сердце при условии, что в данной клинике накоплен достаточный опыт КШ без ИК	IIa	B
У больных с выраженным атеросклерозом восходящей аорты, высоким риском периоперационного инсульта рекомендовано проведение КШ на работающем сердце и/или техника no-touch aorta	I	B
Мини-инвазивное КШ следует рассматривать у больных с изолированным поражением ПМЖВ	IIa	C
ЭКГ-триггерное КТ сканирование или эпиаортальное сканирование восходящей аорты следует рассматривать у больных старше 70 лет и/или при мультифокальном атеросклерозе	IIa	C
Рекомендовано рутинное интраоперационное проведение флоуметрии шунтов	IIa	C

Примечание:

a = класс рекомендации, *b* = уровень доказательности

в первые шесть часов после операции, перевод из ОРИТ в палатное отделение до конца первых суток, выписка из стационара на 4–7 день.

В то же время надо сказать, что в случае возникновения осложнений и, в первую очередь, периперационного инфаркта с развитием острой сердечной недостаточности, значительно либерализованы показания к «агрессивным» методам лечения — PCI и установкам систем для вспомогательного (ВАБК) и искусственного кровообращения (ЭКМО) в первые послеоперационные часы. Ниже приводятся технические рекомендации по проведению КШ.

жило причиной для разработки DES-стентов, покрытых цитостатическим препаратом, чья антипролиферативная активность снижала вероятность рестеноза в стенте.

Тем не менее, BMS продолжали и, отчасти, продолжают использовать у тех больных, которым по какой-либо причине показана длительная антикоагулянтная терапия или потребуются отмена тиаенопиридина (клопидогрель, тикагрелор) через 1–2 месяца после вмешательства. BMS типа стент-графт остаются эндопротезами выбора при развитии такого грозного осложнения PCI, как перфорация коронарной артерии с гемотампонадой. Первые DES,

НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ DES НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ИМЕЮТ САМЫЕ ШИРОКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, В Т. Ч. ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ И СТЕНОЗАХ СТВОЛА ЛКА, ОКС, СТЕНТИРОВАНИЕ АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ, ЛЕЧЕНИИ РЕСТЕНОЗОВ И ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ.

Некоторые аспекты эндоваскулярных вмешательств (PCI)

Эндоваскулярные коронарные вмешательства за время своего существования проделали эволюционный путь от баллонной ангиопластики до эндопротезирования коронарных артерий с использованием различных стентов, начиная с простых голометаллических (BMS) до биодеградируемых. Собственно, баллонная ангиопластика без стентирования используется сегодня достаточно редко. Для лечения рестенозов в ранее установленных стентах применяются баллонные катетеры, покрытые цитостатиком (drug-coated balloons), причем, если рестеноз возник в стенте, покрытом цитостатиком (DES), то целесообразно использовать баллонный катетер, содержащий другой цитостатический препарат.

Баллонная ангиопластика может также применяться для коррекции стенозов в артериях с малым диаметром, менее 2 мм, не подлежащих стентированию. При использовании BMS отмечается высокая частота рестенозов, которая по данным разных исследований может достигать до 20–30% в течение первых 6–9 месяцев, что впрочем, на 30% меньше, чем при изолированной баллонной ангиопластике. Последнее обстоятельство послу-

такие как Cypher и Taxus, были на 50–70% реже подвержены рестенозам, чем BMS. Однако отдаленные результаты их применения по жестким конечным точкам (смерть, инфаркт миокарда) были сравнимы с данными, полученными при имплантации BMS, а по частоте поздних тромбозов они достоверно превосходили BMS. DES нового поколения (Xience, Promus element и т. д.), характеризующиеся более тонкой металлической основой, покрытой стойкими, улучшенной биосовместимости, или биодеградируемыми полимерами, содержащими меньшие дозы цитостатических препаратов, показали свою большую эффективность и безопасность по сравнению с DES первого поколения.

На сегодняшний день DES нового поколения имеют самые широкие показания к применению, в т. ч. при сахарном диабете, многососудистом поражении и стенозах ствола ЛКА, ОКС, стентирование аутовенозных шунтов, лечении рестенозов и хронических окклюзий. Здесь надо также заметить, что относительные противопоказания для имплантации DES, перечисленные ниже, за исключением, пожалуй, аллергии к дезагрегантным препаратам, по данным последних исследований находят все меньше подтверждений.

Относительные клинические противопоказания для имплантации DES:

- трудности в сборе анамнеза, в т.ч. тяжелые острые состояния (STEMI, кардиогенный шок);
- ожидаемая низкая комплаентность пациента при приеме двойной антитромбоцитарной терапии, включая пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и принимающих большое количество медикаментов;
- необходимость в хирургическом вмешательстве в ближайшие сроки, требующем прерывания двойной антитромбоцитарной терапии;
- высокий риск кровотечений;
- известная аллергия к ацетилсалициловой кислоте и/или к тиенопиридинам (клопидогрелю/прасугрелю/тикагрелору).
- абсолютные показания к длительной антикоагуляции (фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца и т. д.).

НОВЫМ СЛОВОМ В ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ СТАЛО ПОЯВЛЕНИЕ ПОЛНОСТЬЮ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СТЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ МАГНЕЗИИ, ТАКЖЕ ПОКРЫТЫХ БИОПОЛИМЕРНЫМ МАТЕРИАЛОМ, ВЫДЕЛЯЮЩИМ ЦИТОСТАТИК.

Новым словом в эндоваскулярной хирургии стало появление полностью биodeградируемых стентов на основе полимера молочной кислоты или магнeзии, также покрытых биополимерным материалом, выделяющим цитостатик.

Данные стенты полностью растворяются в коронарных артериях в сроки от нескольких месяцев до двух лет с последующим восстановлением полноценной артериальной стенки, способной к ауторегуляции сосудистого тонуса в месте ранее имевшейся атеросклеротической бляшки.

Данные первых наблюдений по применению этой категории стентов выглядят многообещающими, однако для окончательного определения их места в лечении ИБС потребуются проведение крупных исследований.

В таблицах 6 и 7 приведены данные по применению интракоронарных диагностических процедур и рекомендации по PCI у отдельных групп пациентов.

В заключение данного раздела хотелось бы сказать о некоторых особых технических аспектах PCI:

- Для дилатации рестенозов в стенте с целью адресного надрыва интимы и профилактики травмы сосуда проскальзыванием баллона могут быть применены режущий баллон и т. н. *scoring balloon* (особый вид баллонных катетеров, у которых имеется обмотка нитиновой нитью; механизм действия сходный с режущим баллоном — вдавленная в бляшку или рестеноз нитиновая нить не дает соскальзывать баллону).
- При PCI аутовенозных шунтов для профилактики инфаркта рекомендуются к применению устройства защиты от дистальной эмболии.
- При PCI инфаркт-связанного поражения при

STEMI может быть необходима катетерная аспирация тромба.

- При PCI нестабильных поражений в/в введение блокаторов IIb/IIIa рецепторов может потребоваться для лечения феномена *no-reflow*.
- Ротабляция, катетер типа *Tornus* и баллоны высокого давления могут быть использованы для подготовки поражений с выраженным кальцинозом или тяжелым фиброзом, которые не удастся пройти баллонным катетером и адекватно предилатировать.

Реваскуляризация при стабильных формах ИБС

Больные со стабильной ИБС могут потребовать реваскуляризации либо в связи с собственно тяжестью поражения коронарного русла, что будет ассоциировано с тяжелой стенокардией и/или плохим прогнозом, либо из-за развития выраженной ХСН, когда имеются большие зоны гибернации миокарда в бассейнах хронических окклюзий или субтотальных стенозов. В зависимости от симптомов, функционального статуса и сложности анатомии поражения коронарных артерий, такие пациенты могут требовать ОМТ, АКШ или PCI. В таблицах 8, 9, 10 приведены рекомендации по лечению соответствующих пациентов.

Таблица 6. Рекомендации по клиническому использованию интракоронарных диагностических процедур: фракционный резерв кровотока (FFR), внутрисосудистый ультразвук (IVUS) и внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ОСТ)

	Класс	Уровень
Прицельная PCI на основе FFR рекомендована у стабильных больных для детекции поражения, ответственного за ишемию, если объективных данных за симптом-связанную артерию недостаточно	I	A
PCI под контролем FFR рекомендуется при многососудистом поражении	IIa	B
IVUS рекомендуется у некоторых пациентов для контроля после установки стента	IIa	B
IVUS рекомендуется для оценки степени стеноза ствола ЛКА и оптимизации тактики лечения при незащищенном стволе ЛКА	IIa	B
IVUS или ОСТ могут использоваться для определения причин рестеноза в стенте	IIa	C
ОСТ рекомендуется у некоторых пациентов для контроля после установки стента	IIb	C

Таблица 7. Рекомендации по PCI у отдельных групп пациентов

	Класс	Уровень
Имплантация DES целесообразно рассматривать при PCI устьевых стенозов	IIa	B
При PCI бифуркационных стенозов предпочтительно стентирование основной артерии с баллонной ангиопластикой (со стентированием или без) боковой ветви	IIa	A
Реканализацию хронической окклюзии целесообразно рассматривать в том случае, если в результате ожидается уменьшение зоны ишемии (или гибернации) и/или уменьшение тяжести стенокардии	IIa	B
Ретроградную реканализацию хронической окклюзии целесообразно рассматривать в том случае, если антеградная не увенчалась успехом, или изначально у некоторой категории больных	IIb	C

Таблица 8. Показания для реваскуляризации при стабильной стенокардии или безболевого ишемии

	Коронарное поражение	Класс	Уровень
Реваскуляризация показана для улучшения прогноза	Ствол ЛКА > 50%*	I	A
	Проксимальный отдел ПМЖВ > 50%*	I	A
	2–3 сосудистое поражение со снижением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%)	I	A
	Доказанная площадь ишемии > 10% ЛЖ	I	B
	Стеноз > 50% единственной проходимой артерии	I	C
Реваскуляризация показана для улучшения качества жизни	Любой стеноз > 50% со стенокардией или ее эквивалентом, несмотря на ОМТ	I	A

Реваскуляризация при ОКС без подъема сегмента ST

Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST представляют собой очень гетерогенную группу больных с разным прогнозом. Смертность и количество осложнений у пациентов с высоким

риском при ОКС в течение первого месяца сходна с аналогичными показателями у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). Ранняя стратификация риска необходима для селекции пациентов, которым необходима реваскуляризация от пациентов, которым достаточно консервативной терапии. Корона-

Таблица 9. Рекомендации по выбору АКШ или PCI у стабильных пациентов с низкой прогнозируемой послеоперационной летальностью и с поражением коронарных артерий, при которых обе процедуры технически выполнимы

Анатомия поражения	АКШ	PCI
1–2 сосудистое поражение, исключая проксимальный стеноз ПМЖВ	IIb C	I C
Проксимальный стеноз ПМЖВ	I A	I A
2 сосудистое поражение, в т. ч. проксимальный стеноз ПМЖВ	I B	I C
3-сосудистое поражение, SYNTAX-score ≤ 22	I A	I B
3-сосудистое поражение, SYNTAX-score 23–32	I A	III B
3-сосудистое поражение, SYNTAX-score > 32	I A	III B
Стеноз ствола ЛКА, SYNTAX-score ≤ 22	I B	I B
Стеноз ствола ЛКА, SYNTAX-score 23–32	I A	IIa B
Стеноз ствола ЛКА, SYNTAX-score ≥ 32	I A	III B

Таблица 10. Рекомендации по реваскуляризации для больных с ХСН и нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ $\leq 35\%$)

	Класс	Уровень
АКШ рекомендовано при значимом стенозе ствола ЛКА, эквиваленте стеноза ствола ЛКА (проксимальные стенозы ПМЖВ и ОВ)	I	C
АКШ рекомендовано при значимом стенозе ПМЖВ и многососудистом поражении для снижения смертности и количества госпитализаций	I	B
АКШ с вентрикулопластикой может быть рассмотрена у больных с рубцом в бассейне ПМЖВ, особенно, если предполагаемый индексированный КСОЛЖ после операции будет менее 70 мл/м ²	IIb	B
PCI обоснована, если анатомия поражения коронарных сосудов удобна для стентирования при наличии жизнеспособного миокарда и отсутствии показаний к АКШ	IIb	C
Резекция аневризмы ЛЖ во время АКШ показана при крупной аневризме ЛЖ, если есть риск разрыва, тромбоза или аневризма является источником жизнеугрожающих аритмий	IIa	C
Реваскуляризация миокарда должна проводиться при наличии данных о его жизне-способности	IIa	B

рография, а точнее, последующая реваскуляризация не только облегчает симптомы пациента, но и улучшает непосредственный и отдаленный прогноз.

Реваскуляризация при ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI)

Основой лечения больных со STEMI является сегодня восстановление кровотока в ранне окклюзированной тромбом артерии, что позволяет сократить зону инфаркта. Исторически первым, использовавшимся с этой целью методом, был фибринолизис или, как его еще не совсем корректно называют, тромболизис. По мере развития методик чрескожных интервенций применение фибринолизиса ограничилось ситуациями, когда PCI невыполнимо по тем или иным техническим причинам или может быть проведено позже оптимального времени. На рисунке 1 изображена тактика лечения пациентов с STEMI на догоспитальном и госпитальном этапе, стрелочками

указаны наиболее оптимальные пути движения пациента.

Здесь необходимо добавить, что при STEMI первичное вмешательство должно сводиться к PCI инфаркт-связанной артерии, а коррекцию других гемодинамически значимых стенозов целесообразно отложить на несколько дней, а лучше, недель после первичного стентирования. При этом предпочтение следует, безусловно, отдавать имплантации DES нового поколения, используя, по возможности, трансрадиальный доступ. У больных с признаками сохраняющейся ишемии при невозможности проведения PCI следует рассмотреть вопрос о проведении экстренного КШ.

Кардиогенный шок при инфаркте миокарда

При неэффективности первоначальной терапии, включая реперфузию и реваскуляризацию для стабилизации гемодинамики, необходимо использовать средства временной механической поддержки гемодинамики — ВАБК, экстракорпоральную мембранную окси-

Рисунок 1. Организация помощи пациентам со STEMI и стратегия реперфузии в течение первых 12 часов от первого контакта с врачом

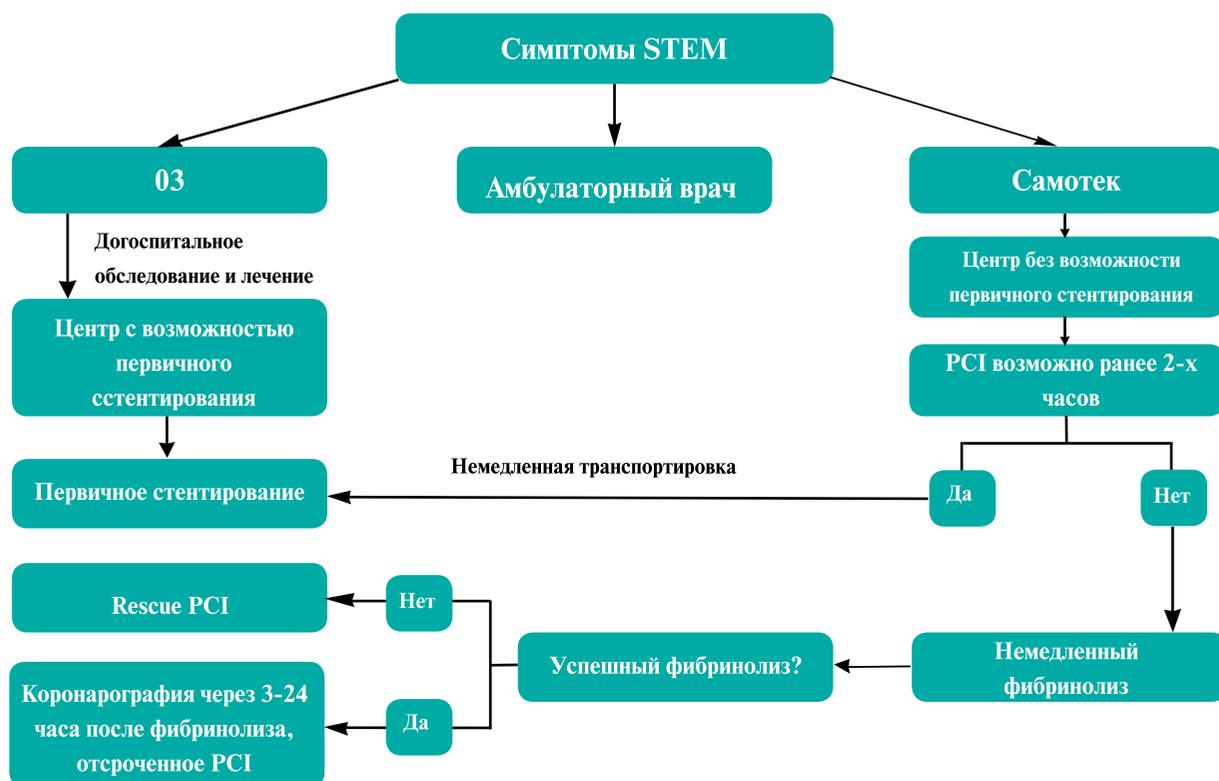


Таблица 11. Рекомендации по реваскуляризации при ОКС без подъема ST (NSTEMI)

	Класс	Уровень
Пациентам с очень высоким риском (рефрактерная стенокардия, сердечная недостаточность, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, гемодинамическая нестабильность, кардиогенный шок) показана экстренная коронарография (в течение двух часов)	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (< 24 часов) показана при GRACE-score > 140 или наличии хотя бы одного другого первичного критерия высокого риска	I	A
Отсроченная инвазивная стратегия (в течение 72 часов) показана пациентам с GRACE-score < 140 при наличии хотя бы одного вторичного критерия высокого риска или при наличии рецидивирующих симптомов	I	A
Пациентам с низким риском осложнений и без рецидивирующих симптомов необходимо верифицировать ишемию при стресс-тесте для решения вопроса о проведении коронарографии	I	A
Принятие решения о стратегии реваскуляризации (PCI или АКШ) и ее сроках должно быть принято НТ исходя из клинического состояния больного, тяжести поражения коронарных артерий (SYNTAX score) и коморбидного фона	I	C
Показана постановка DES нового поколения	I	A

Таблица 12. Рекомендации по стратегии реперфузии у пациентов со STEMI

	Класс	Уровень
Организация хорошо взаимодействующей сети, основанной на догоспитальной диагностике и быстрой транспортировке в ближайший центр с возможностью первичного PCI	I	B
Центры с возможностью первичного PCI должны быть доступны 24 часа в сутки, семь дней в неделю, должны быть в состоянии начать эндоваскулярную процедуру как можно скорее в течение часа от момента телефонного контакта	I	B
При наличии адекватно оборудованной бригады, оказывающей догоспитальную помощь, целесообразно догоспитальное начало тромболизиса с введением полной дозы	IIa	A
Пациенты, поступающие в стационар для проведения PCI, должны поступать непосредственно в рентген-операционную, минуя отделение реанимации	IIa	B
Во всех отделениях, которые участвуют в лечении больных со STEMI, должен быть написан протокол по ведению таких пациентов, который должен обновляться в соответствии с новыми рекомендациями	I	C

генацию (ЭКМО). Если отключение от ЭКМО приводит к сердечной недостаточности, пациентам показана имплантация LVAD/BiVAD или трансплантация сердца при отсутствии стойкого неврологического дефицита.

Заключение

Современные методы реваскуляризации миокарда позволяют помочь абсолютному большинству пациентов с ИБС как при острых состо-

Таблица 13. Рекомендации по PCI при STEMI

Показания	Время от первого медицинского контакта	Класс	Уровень
Первичное PCI			
Абсолютно показано пациентам с продолжительностью болей до 12 часов + персистирующим подъемом ST или остро возникшей (ранее не документированной) БЛНПГ	Как можно скорее, до двух часов от первого медицинского контакта	I	A
Рекомендовано пациентам с болями, продолжающимися более 12 часов, жизнеугрожающими аритмиями + персистирующим подъемом ST или остро возникшей (ранее не документированной) БЛНПГ.	Как можно скорее	I	C
Может быть выполнено пациентам с болями в анамнезе > 12 часов и < 48 часов + персистирующим подъемом ST или остро возникшей (ранее не документированной) БЛНПГ	Как можно скорее	IIa	B
Показано при выраженной сердечной недостаточности или кардиогенном шоке независимо от того, сколько времени прошло от начала болей	Как можно скорее	I	B
Первичное PCI предпочтительнее фибринолиза, если выполняется опытными специалистами и в должном временном интервале		I	A
PCI после фибринолиза			
Рутинное срочное PCI показано после успешного фибринолиза	В течение 3–24 часов	I	A
Rescue PCI показано при безуспешном фибринолизе	Как можно скорее	IIa	A
Плановое PCI или АКШ			
Показано после документированной стенокардии/положительных стресс-тестов	До выписки из стационара	I	B
Не показано пациентам с развитием полноценного зубца Q на ЭКГ и отсутствием симптомов/признаков ишемии в бассейне инфаркт-связанной артерии	Если пациент доставлен > 24 часов	III	B

Рисунок 2. Алгоритм лечения острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока



Таблица 14. Рекомендации по лечению острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока при остром инфаркте миокарда

	Класс	Уровень
Пациенты с NSTEMI или STEMI с нестабильной гемодинамикой должны быть немедленно направлены на инвазивное обследование и реваскуляризацию симптом-связанной артерии		
Немедленная реперфузия показана при острой сердечной недостаточности с продолжающейся ишемией		
Эхокардиография показана для оценки функции ЛЖ и для исключения механических осложнений		
Экстренная ангиография и реваскуляризация всех критически значимых артерий посредством PCI/АКШ при возможности показаны пациентам с кардиогенным шоком		
ВАБК показана пациентам с нестабильной гемодинамикой (в том числе при кардиогенном шоке, механических осложнениях)		
Лечение пациентов с механическими осложнениями ОИМ должно быть незамедлительно обсуждено НТ		
По решению НТ может быть рассмотрен вопрос о постановке окклюдера для закрытия постинфарктного ДМЖП		
Неотложное АКШ после безуспешного PCI или фибринолиза показано только при кардиогенном шоке		
При кардиогенном шоке может быть решен вопрос о постановке устройств для кратковременного вспомогательного кровообращения (ЭКМО)		
Рутинное использование ВАБК при кардиогенном шоке не рекомендовано		

яниях, так и в плановом порядке. При этом в открытой кардиохирургии отчетливо прослеживается тренд в пользу мини-инвазивности: КШ на работающем сердце, применение методик мини-инвазивного ИК, проведение операций из мини-доступа. Эндovasкулярные вмешательства, напротив, тяготеют к большей агрессивности: стентирование ствола ЛКА, многососудистых поражений, ретроградное восстановление кровотока при хронических окклюзиях. В то же время существует небольшая когорта пациентов, у которых в связи с тяжестью поражения коронарного русла хирургические методы лечения неприменимы. Такие больные должны получать максимально возможную ОМТ, которая также позволяет существенно улучшить прогноз и качество жизни даже в самых тяжелых клинических ситуациях. ■

Литература

1. *Stephan Windecker, Philippe Kolh, Fernando Alfonso, Jean-Philippe Collet, Jochen Cremer, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Christian Hamm, Stuart J. Head, Peter Junjuni, A. Pieter Kappetein, Adnan Kastrati, Juhani Knuuti, Ulf Landmesser, Gu'nther Laufer, Franz-Josef Neumann, Dimitrios J. Richter, Patrick Schauerte, Miguel Sousa Uva, Giulio G. Stefanini, David Paul Taggart, Lucia Torracca, Marco Valgimigli, William Wijns, Adam Witkowski. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619.*
2. *Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years. Eur Heart J 2013; 34(37): 2862–2872.*
3. *Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet 1978; 1(8058): 263.*
4. *Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa B, Rutjes AW, di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen P, Collet JP, Cremer J, Falk F, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa-Uva M, Taggart D, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. BMJ. 2014 Jun 23; 348: g3859.*
5. *Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr., Leon MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34(32): 2510–2518.*
6. *Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A,*

- Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003.
7. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK, Investigators C. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol* 2013; 111(4): 479–485.
 8. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014; 35(10): 633–638.
 9. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213–224.
 10. Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP, Investigators S. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(6): 618–625.
 11. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, Ross DB. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2006; 22(8): 679–683.
 12. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1994.
 13. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(3): 862–869.
 14. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, Cosgrove DM. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 657–662.
 15. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(1): 90–98.
 16. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grunenfelder J, Falk V, Salzberg SP. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(6): 1499–1506.
 17. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA, Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(2): e11–e17.
 18. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S, Investigators C. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 1179–1188.
 19. Diegeler A, Walther T, Metz S, Falk V, Krakor R, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of MIDCAP vs. conventional CABG surgery

- regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum* 1999; 2(4):290–295; discussion 295–296.
20. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366(16): 1489–1497.
 21. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Riess FC, Veeckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M. Off-pump vs. on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 1189–1198.
 22. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006; 37(11): 2759–2769.
 23. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009; 109(2): 320–30.
 24. McIlroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2009; 102(2): 168–178.
 25. Joel A. Kaplan, MD, David L. Reich, MD and Joseph S. Savino, MD. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*. Elsevier, 2011. P. 1216.
 26. Siregar S, Groenwold RH, de Mol BA, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(5): 875–883.
 27. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, Schomig A. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(5): 616–623.
 28. Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C, Clementy N, Saint Etienne C, Banerjee A, Naudin D, Angoulvant D. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2013; 110(3): 560–568.
 29. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10): 998–1008.
 30. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9591): 937–948.
 31. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1663–1674.
 32. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, Serruys PW, Stone GW. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(10): 1104–1115.
 33. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310(14): 1462–1472.
 34. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A

- bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371(9616): 899–907.
35. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1478–1492.
36. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007; 334(7594): 617.
37. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293(23): 2908–2917.
38. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348(9030): 771–775.
39. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for , 12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J* 2009; 30(11): 1322–1330.
40. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007; 116(2): e68–e72.
41. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(23): e652–e735.
42. Lindholm MG, Køber L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J, Trandolapril Cardiac Evaluation study group. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J* 2003; 24(3): 258–265.
43. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, LeJemtel T, Hochman JS, Investigators S. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003; 24(9): 828–837.
44. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203(2): 113–118.

ЭВОЛЮЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И СТАБИЛЬНОЙ ИБС



Е. З. ГОЛУХОВА, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения ФГБУ «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», главный консультант по разделу «терапевтические науки» МЕДСИ

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в большинстве стран. В России этот показатель достигает 56%. На первое место выходят ИБС, инсульты и артериальная гипертензия. Всего же от заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире ежегодно умирают около 17,6 млн человек. По данным последней статистики, общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выросла за период с 1990 по 2013 годы по демографическим показателям 188 стран на 41%! Основными глобальными причинами являются значительное старение и увеличение численности населения [1]. Истинное же снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается в основном в странах Центральной и Западной Европы.

Если говорить о заболеваниях сердца, то первым и самым грозным «киллером» является

острый коронарный синдром (ОКС). Этот рабочий диагноз относится к состояниям, связанным с развитием острой ишемии миокарда, дестабилизацией коронарного кровоснабжения с развитием острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (при остром тотальном атеротромбозе с полной окклюзией соответствующего коронарного сосуда) или ОКС без подъема сегмента ST. В данной ситуации речь может идти об остром инфаркте миокарда или нестабильной стенокардии (в последнем случае не наблюдается повышения уровня тропонина — специфического маркера некроза миокарда). Большинство случаев приходится на ОКС без подъема сегмента ST.

Отметим, что определение острого инфаркта миокарда подразумевает развитие некроза кардиомиоцитов, в клинической практике это сопровождается развитием острой ишемии и повреждением миокарда. Таким образом,

диагностика острого ИМ подразумевает сочетание нескольких критериев — определенной динамики маркеров повреждения миокарда и наличия, по крайней мере, одного из следующих событий:

- симптомов ишемии миокарда;
- новых значимых изменений ST-T на ЭКГ (или появления новой блокады левой ножки пучка Гиса);
- появление патологического Q на ЭКГ;
- по данным методов визуализации — новых признаков дисфункции миокарда;
- признаков внутрисосудистого тромбоза по данным ангиографии или аутопсии.

нарушения. В данной ситуации необходимо как можно раньше начать мониторинг ЭКГ.

Согласно европейским рекомендациям, в течение 10 минут от первого контакта с пациентом необходимо выполнить ЭКГ. Электрокардиограмма может быть неизменной. Спектр наиболее вероятных нарушений включает депрессию сегмента ST, подъем ST, появление блокады левой ножки п. Гиса, а также изменения волны T. Атипичными изменениями ЭКГ, затрудняющими постановку диагноза и выполнение лечебных мероприятий, являются наличие предшествующей блокады левой ножки п. Гиса, стимуляция желудочков, наличие

В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ ТРОПОНИН. ТАКОЙ ПОДХОД ОБЯЗАТЕЛЕН КО ВСЕМ БОЛЬНЫМ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ОИМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST.

При первом типе ИМ происходит разрыв атеросклеротической бляшки, ее изъязвление, трещины, эрозии, диссекции, приводящие к тромбозу коронарной артерии и, как следствие, снижению коронарного кровотока, дистальной эмболизации и последующему некрозу сердечной мышцы. При втором типе ИМ в основе лежит не разрыв или нестабильность коронарной бляшки, а состояния, приводящие к дисбалансу между поступлением кислорода к миокарду и потребностью в нем. Такие ситуации могут возникать при тахи- или брадиаритмиях, анемии, дыхательной недостаточности, выраженной гипер- или гипотензии, а также коронарораспазме или выраженной коронарной эндотелиальной дисфункции. Стоит напомнить, что подобные ситуации могут развиваться у крайне тяжелых больных, в том числе при выполнении внесердечных операций, в том числе и при назначении кардиотоксичных препаратов.

Типичная клиническая картина острого коронарного синдрома хорошо известна и характеризуется развитием загрудинных болей, чувства давления и распирания, появлением «грудной жабы» с иррадиацией в левую руку (иногда в обе руки), плечо, челюсть, шею, а также развитием тревоги, страха смерти и других симптомов, отражающих имеющиеся гемодинамические

изолированного инфаркта задней стенки ЛЖ, подъем сегмента ST в отведении avR. У больного с соответствующими симптомами обнаружение персистирующей элевации сегмента ST свидетельствует о наличии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Важно помнить, что это состояние требует немедленной реперфузии.

В качестве маркера повреждения миокарда предпочтительно использовать высокочувствительный сердечный тропонин. Такой подход обязателен ко всем больным с предполагаемым ОИМ без подъема сегмента ST. Что касается больных с ОИМ с подъемом ST, у них также необходимо исследование биомаркеров повреждения миокарда, однако ожидание результатов не должно увеличивать время начала реперфузии [2]. Внедрение высокочувствительных тропонинов позволило существенно улучшить диагностическую надежность метода (в первую очередь за счет высокой негативной предсказательной ценности), уменьшить период времени, когда обычный тропониновый тест «не работает». Сегодня современные высокочувствительные тесты выполняют при поступлении, а также через 1-3 часа наблюдений, что позволяет исключить диагноз ОИМ без подъема сегмента ST. Уровень повышения высокочувствительного тропонина должен быть интерпретирован как

количественный маркер повреждения кардиомиоцитов (чем выше соответствующие значения, тем вероятнее наличие ИМ). Так, пятикратное повышение выше референсных значений имеет высокую диагностическую надежность (свыше 90%) в диагностике ОИМ, а при трехкратном подъеме уровня высокочувствительного тропонина диагностическая надежность составляет около 50–60%. Кроме того, динамика уровня высокочувствительного тропонина позволяет дифференцировать острую коронарную катастрофу от хронического процесса.

Внедрение в клиническую практику высокочувствительного тропонина — высокочувстви-

менее, полагаю, что для наших врачей и больных в первую очередь очень важно знать именно об острой ишемии миокарда как причине затяжного приступа грудной жабы, не терпеть эту боль и вовремя обращаться за медицинской помощью. Сокращение сроков обращения пациента за медицинской помощью — один из важнейших этапов в оптимизации логистики и результатов лечения ОИМ.

Первоначальное лечение должно включать нитраты, способные успокоить боль и снизить АД. Больного необходимо обезболить, для чего при ОИМ часто используют опиоиды (морфин). После проведения клинического осмотра и

ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА — ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И НАДЕЖНОГО МАРКЕРА — ПОЗВОЛИЛО СУЩЕСТВЕННО СОКРАТИТЬ ВРЕМЕННОЙ ИНТЕРВАЛ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ИЛИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ОИМ.

тельного и надежного маркера — позволило существенно сократить временной интервал для верификации или исключения ОИМ. Вместе с тем, важно помнить о наличии целого ряда состояний, симулирующих клинику ОКС, в том числе расслоение аорты, тромбоэмболия легочной артерии и другие. Кроме того, повышением тропонина сопровождается целый ряд других состояний — в частности, тахикардии, гипертонический криз, тяжелая застойная сердечная недостаточность, мио- и перикардиты, синдром Тако-Тцубо, почечная недостаточность, острый инсульт или субарахноидальное кровоотечение, рабдомиолиз и др.

Можно ожидать, что среди больных, попадающих в БИТы по поводу загрудинных болей, в 5–10% случаев будет диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, в 15–20% — ОИМ без подъема ST, 10% составят больные с нестабильной стенокардией, 15% случаев придется на другие кардиальные причины, а в 50% случаев в качестве возможных причин будет выступать некардиальная патология. К состояниям, с которыми необходимо незамедлительно проводить дифференциальный диагноз, в первую очередь относят диссекцию аорты, эмболию легочной артерии и напряженный пневмоторакс — опасные, но потенциально курабельные заболевания. Тем не

снятия ЭКГ у больного с ИМ без подъема сегмента ST после исключения другой острой патологии (диссекции аорты и пр.) необходимо назначение антитромботических препаратов — простейшая рекомендация состоит в назначении некишечнорастворимой формы аспирина (300 мг). При наличии ОИМ, особенно у больных с относительно невысоким риском кровотечения, тикагрелор имеет преимущества перед клопидогрелем, при этом оптимальные сроки приема нагрузочной дозы препарата до конца не установлены. Кислород показан больным с гипоксемией (при SaO₂ менее 95–90%), при выраженной одышке или острой сердечной недостаточности.

В своей медицинской практике врачи-кардиологи наиболее часто имеют дело с так называемым инфарктом миокарда I типа — спонтанным инфарктом миокарда. История лечения этого грозного заболевания является, по образному выражению классика кардиологии Евгения Браунвальда, «сагой XX века» [3]. В этой саге было несколько глав — эволюция в лечении ОКС прошла путь от рекомендаций «соблюдения строго постельного режима» (первые десятилетия XX века) до концепции создания отделений интенсивной терапии (60-е годы XX века), где были сосредоточены системы мониторинга жизненно-важных функций, предложены

методы сердечной реанимации, лечение жизнеугрожающих аритмий, использование аспирина, гепарина и других подходов, что позволило снизить смертность на 15–30%. Развитие тромболитической терапии, позволившее осуществлять реперфузию миокарда, стало настоящим прорывом в лечении ОКС и сделало возможным снизить летальность примерно еще на 25%. В 90-е годы новой революционной главой «саги» стало внедрение эндоваскулярных методов лечения, а позже — использование стентов и современных дезагрегантов.

Современные подходы в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

для тромболитической терапии также ограничено первыми 12 часами от начала симптомов, однако ее эффективность стремительно падает со временем. Помимо незамедлительного начала, предпочтительно использование фибринспецифических агентов (тенектаплаза, альтеплаза) в течение первых 12 часов от начала симптомов. При его неэффективности единственным выходом является проведение спасительной ЧКВ как можно в более ранние сроки. Отметим также, что преимуществами ТЛБАП является возможность выполнения процедуры при наличии противопоказаний к тромболитису. Абсолютными противопоказаниями являются

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST (ИМСПСТ) СВЯЗАНЫ С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭКСТРЕННОЙ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В ЦЕНТРЕ, РАСПОЛАГАЮЩЕМ СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ.

(ИМспСТ) связаны с необходимостью выполнения экстренной реперфузии миокарда — раннего первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (предпочтительно в первые 60 минут) в центре, располагающем соответствующими возможностями. По данным хорошо известного метаанализа Keely и соавт. [4], анализирующего результаты рандомизированных исследований, ангиопластика при остром ИМспСТ имеет несомненные преимущества перед тромболитисом по снижению летальности, частоте повторных ИМ, развитию инсульта, другим важнейшим точкам. В организации медицинской помощи больным с ОИМспСТ очень важное значение принадлежит логистике и организации догоспитальной помощи: помимо незамедлительной записи ЭКГ (в течение первых 10 минут первого медицинского контакта), время до начала тромболитиса не должно превышать 30 минут, а до проведения первичного ЧКВ — не более 90 минут. Пациенты, поступающие для проведения ЧКВ, должны, минуя БИТ, непосредственно поступать в рентгеноперационную.

Если при первом контакте с врачом специалист понимает, что возможности выполнения ЧКВ в ближайшие 120 минут нет, необходимо срочно провести тромболитис, желательно, на догоспитальном этапе. Терапевтическое окно

наличие внутрикраниального кровотечения или инсульта, ишемического инсульта в последние шесть месяцев, повреждений, мальформаций или опухолей ЦНС, недавних больших травм, хирургических вмешательств (в предшествующие три недели), гастроинтестинальных (в течение последнего месяца) и других кровотечений, диссекции аорты, пункций в последние 24 часа. К относительным противопоказаниям к проведению тромболитиса относятся транзиторные ишемические атаки (в предшествующие 6 месяцев.), прием пероральных антикоагулянтов, наличие рефрактерной гипертензии (систолическое АД свыше 180 мм рт. ст.; диастолическое АД свыше 110 мм рт. ст.), беременность и ранний (1 неделя) послеродовой период, выраженные заболевания печени, острая пептическая язва, инфекционный эндокардит, пролонгированная или травматичная реанимация. Кроме того, ЧКВ позволяет незамедлительно определить коронарную анатомию, уменьшает число внутривенных кровотечений, а самое главное, как мы уже упоминали, — обеспечивает лучшую выживаемость пациентов группы высокого риска. Как правило, первичное ЧКВ ограничивается коррекцией критического поражения инфаркт-зависимой артерии (за исключением случаев с развитием кардиогенного шока или персисти-

рующей ишемии миокарда после вмешательства). Радиальный доступ предпочтительнее трансфеморального, а стенты с лекарственным покрытием имеют преимущества над голометаллическими.

Подчеркнем, что для больных с ОИМ с подъемом сегмента ST первостепенное значение имеют правильная диагностика, временная логистика процесса и как можно более ранняя реперфузия миокарда! Очень важным является и тот факт, что даже «успешный» тромболитический, как правило, не позволяет восстановить кровоток в инфаркт-зависимой артерии до необходимого уровня. Вот почему пациенты после незамедлительного проведения тромболитического (при отсутствии возможности первичной ЧКВ) должны быть переведены в клинику, где им в течение ближайших 3–24 часов будет выполнена коронарография и соответствующее вмешательство. Если же тромболитический неэффективен — пациент нуждается в немедленном проведении спасительного ЧКВ в соответствующем центре.

Иногда нам кажется, что все изложенное относится к какой-то «другой, нездешней жизни». Однако описываемые технологии прочно входят в нашу повседневную клиническую практику. Так, по данным Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекяна [5], частота первичной коронарной ангиопластики при ОИМспST в расчете на 1 млн населения в 2013 году составила 363 — в среднем по Европе и 202 в России. В Москве, по данным Шпектора В. Ю., Васильевой Е. Ю., частота выполнения данного вмешательства за период с 2013 по 2014 годы возросла с 33% до 77,3%, что сопровождалось значительным снижением летальности (с 16,1% до 9,5%).

Как мы уже отмечали, успехи в лечении острых коронарных событий связаны с внедрением новых антиагрегантов и антикоагулянтов. После завершения исследования CURE [6] стало понятным значение двойной антиагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином при ОКС, особенно у больных после ЧКВ. Поскольку клопидогрель является пролекарством и подвергается метаболическим трансформациям, зависящим в том числе и от генетических особенностей, на арену «антитромботиков» стали выходить новые «игроки» — в первую очередь доступный в нашей стране тикагрелор.

Это активное лекарство, не зависящее от особенностей генетического полиморфизма CYP2Y12, по механизму действия также блокирует P2Y12 рецепторы тромбоцитов. Однако если клопидогрель делает это необратимым путем (на весь срок жизни тромбоцита), то тикагрелор действует обратимо, а начало действия составляет всего 30 минут (это важно, когда проводится экстренная ЧКВ, а пациент не насыщен антитромботическими средствами). Вот почему после завершения исследования PLATO [7], в котором было продемонстрировано снижение общей летальности и частоты достижения первичных точек («больших ишемических событий»), препарат был включен в европейские, а затем и американские рекомендации по лечению больных с ОКС. Тем не менее, не стоит забывать и о «цене успеха» — несколько большей частоте развития кровотечений и возникновения одышки, требующей иногда отмены препарата. Для пациентов, которым проводится только тромболитическая терапия, в дополнении к аспирину показано назначение клопидогреля. Всем больным рекомендована также антикоагулянтная терапия, при этом выбор антикоагулянта должен основываться на сопоставлении риска ишемических событий и возможных кровотечений. С точки зрения соотношения показателя «эффективность-безопасность» предпочтение имеет фондапаринукс (Ф). При его использовании для предотвращения внутрикатетерных тромбозов во время проведения ЧКВ необходимо болюсное введение нефракционированного гепарина. При отсутствии фондапаринукса возможно использование эноксапарина (Э). В отсутствие Ф и Э показано использование нефракционированного гепарина с целевыми значениями АЧТВ 50–70 секунд. Отметим также общий принцип — переход с одного вида гепарина на другой не рекомендован. Введение бивалирудина в качестве альтернативы назначения нефракционированного гепарина показано больным с высоким риском кровотечений. Кроме того, это один из вариантов выбора режима антикоагулянтной терапии при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Отметим также необходимость как можно более раннего назначения статинов (при отсутствии противопоказаний или непереносимости,

независимо от исходного уровня ЛПНП) для стабилизации атеросклеротической бляшки. Рутинная терапия включает также пероральный прием В-блокаторов (IIa класс показаний у всех больных с ОИМ и Ia класс — у больных с сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией; внутривенное введение этой группы препаратов показано больным с высоким АД, тахикардией в отсутствие сердечной недостаточности). Всем больным с ОИМ, а особенно при наличии признаков сердечной недостаточности, левожелудочковой дисфункции, сахарным диабетом или передним ОИМ, в первые 24 часа рекомендуют назначение ингибиторов АПФ (Ib класс показаний) или, как альтернатива, ингибиторов рецепторов АПФ (предпочтение отдается валсартану). Антагонисты альдостерона (предпочтительно эплеренона) показаны больным с ФВ ЛЖ менее 40% и признаками сердечной недостаточности или при наличии сахарного диабета (при отсутствии хронической сердечной недостаточности или гиперкалиемии).

Лечение инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, как правило, не сопровождается тотальным атеротромбозом коронарной артерии, предусматривает несколько клинических сценариев. Отметим необходимость использования в диагностике высокочувствительных тропонинов, а также возможность выполнения КТ-ангиографии в сомнительных случаях, у больных с низкой вероятностью наличия ИБС — для исключения этого диагноза. Использование эхокардиографии у больных с загрудинными болями позволяет исключить альтернативный патологический процесс — диссекцию аорты, перикардиальный выпот, или острую дилатацию правых отделов сердца как возможный маркер острой тромбоэмболии легочной артерии. В целом ряде случаев для исключения указанных состояний целесообразно выполнение компьютерной томографии, определение D-димера.

Лечебная тактика при ОИМ без подъема сегмента ST определяется стратификацией риска пациента — характером изменений ЭКГ, динамикой тропонинов, степенью нарушений сердечной гемодинамики, наличием сердечной недостаточности, ранним возвратом стенокардии, наличием сахарного диабета и других признаков. В клинической практике целесо-

образно руководствоваться рекомендациями Американского колледжа кардиологов [8] и последними рекомендациями Европейского общества кардиологов [9]. Оба эти руководства были долгожданнами. Длительный период их ожиданий был связан с большой клинической неоднородностью и разнообразным прогнозом у больных с ОИМ без подъема сегмента ST. Если пациенты с тотальной окклюзией коронарной артерии, наблюдаемой при ОИМ с подъемом сегмента ST, нуждаются в экстренной реперфузии миокарда (предпочтительно ЧКВ), то для больных без окклюзирующих поражений коронарной артерии возможны разные тактические сценарии. Последние предусматривают немедленное (в течение двух часов) коронарное вмешательство (при очень высоком риске); раннюю инвазивную тактику (в течение 24 часов при высоком риске) или инвазивный подход (в течение 72 часов при промежуточном риске). Что определяет необходимость «немедленного коронарного вмешательства»? Наличие по крайней мере хотя бы одного из приведенных признаков: гемодинамической нестабильности или кардиогенного шока, рецидива стенокардии, несмотря на проводимое медикаментозное лечение, наличие жизнеугрожающих аритмий, механических осложнений ИМ, острой сердечной недостаточности, негативной динамики ЭКГ — ST, T, особенно эпизодов преходящего подъема ST.

Отметим, что все указанные состояния относятся по данным последних международных рекомендаций к I классу показаний для применения немедленной инвазивной стратегии. В ранней инвазивной стратегии (до 24 часов) нуждаются пациенты с наличием хотя бы одного из приведенных факторов риска — динамике тропонина, динамике ST/ T на ЭКГ (независимо от клинических проявлений), а также более 140 баллов по шкале GRACE. Действительно, в клинической практике часто используется шкала GRACE, в которой каждый клинический, инструментальный или лабораторный показатель оценивается в балльной системе, где показатель 140 баллов и выше свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода. Пациенты, оцененные подобным образом, требуют проведения экстренной коронарографии (в сроки до двух часов — по американским рекомендациям и

до 24 часов — по европейским). Как правило, это больные с рефрактерной стенокардией, признаками СН или впервые выявленной митральной регургитацией, нестабильной гемодинамикой, возвратом стенокардии или стенокардией покоя, несмотря на интенсивную терапию, жизнеугрожающими аритмиями.

Таким образом, лечебная стратегия, определяемая тяжестью ишемии, — именно такой подход отличают современные рекомендации по ведению ОИМ без подъема ST. Он пришел на смену «ранней инвазивной тактики» или «начального консервативного лечения». Согласно принятой сегодня тактике, ранняя

олога, эндоваскулярного и сердечно-сосудистого хирургов. Не рекомендовано выполнение ЧКВ незначимых поражений.

Ключевые рекомендации для больных, перенесших ОИМ и выписанных из стационара, включают прекращение курения, соблюдение диеты и контроль массы тела, регулярную физическую активность. Риск больших кардиальных осложнений и неблагоприятных исходов наиболее высок в ранние фазы лечения, однако, как хорошо известно, сохраняется повышенным в течение нескольких месяцев. Включение больных в реабилитационные программы повышает их приверженность к лечению, а также модификации

ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ТЯЖЕСТЬЮ ИШЕМИИ, — ИМЕННО ТАКОЙ ПОДХОД ОТЛИЧАЮТ СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ОИМ БЕЗ ПОДЪЕМА ST. ОН ПРИШЕЛ НА СМЕНУ «РАННЕЙ ИНВАЗИВНОЙ ТАКТИКИ» ИЛИ «НАЧАЛЬНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ».

инвазивная стратегия (менее 24 часов) рекомендована больным с баллами более 140 по шкале GRACE или, как минимум, с одним из критериев высокого риска. У больных с низким риском без возврата клиники стенокардии рекомендована неинвазивная диагностика ишемии миокарда до принятия решения о ЧКВ (менее 109 по шкале GRACE) — здесь можно учесть предпочтение пациента и врача (для вычисления риска по шкале GRACE удобно использовать калькулятор на сайте <http://www.gracescore.org>). Отсроченная инвазивная стратегия (в сроки от 25 до 72 часов) выбирается в следующих ситуациях: ничего из вышперечисленного, но при наличии СД, почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/м²); дисфункции ЛЖ (ФВ менее 40%); ранней постинфарктной стенокардии; ЧКВ в предыдущие 6 месяцев; АКШ в анамнезе; шкала GRACE — от 109 до 140, состояние кровотока по TIMI равно 2 или больше.

Выбор метода реваскуляризации (стентирование инфаркт-зависимой артерии/много-сосудистое стентирование/АКШ) должен основываться на клинических проявлениях, а также на тяжести заболевания с учетом коронарного поражения по данным ангиографии (в т. ч. SYNTAX score), согласно локальному протоколу сердечной команды (Heart Team) в составе карди-

факторов риска. Аспирин должен быть рекомендован всем пациентам для вторичной профилактики. Двойная антиагрегантная терапия (аспирин + тикагрелор или клопидогрель), как полагает большинство авторов, должна быть продолжена до 12 месяцев, в том числе и после тромболитической терапии. Как можно ранее следует начинать высокоинтенсивную терапию статинами (1А класс показаний Европейского общества кардиологов, 2015 г.) (9). Ингибиторы АПФ рекомендованы больным с ФВ ЛЖ менее 40% (их альтернативой являются ингибиторы рецепторов АПФ). Тот же класс рекомендаций — 1А — относится и к В-блокаторам (особенно при снижении ФВ ЛЖ менее 40%). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются больным с выраженным снижением ФВ ЛЖ (менее 35%) при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии; преимущества, по мнению наших европейских коллег, остаются за эплереноном.

Казалось бы, ОКС и стабильная коронарная болезнь являются одним заболеванием, в основе которого, как правило, лежит атеросклероз коронарных артерий. Однако по сути своей эти заболевания существенно отличаются. Если ОИМ — это всегда сосудистая катастрофа, обусловленная дестабилизацией уязвимой бляшки, то в основе стабильной

ИБС лежит эволюция стабильной атеромы. Этот процесс приводит к сужению сосуда, что, собственно, нарушает динамическое равновесие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Как правило, эти стабильные бляшки редко сопровождаются разрывом капсулы, эрозией и развитием атеротромбоза — т. е. не столь часто являются причиной острого инфаркта миокарда. Вот почему идеальным методом исследования явился бы тот инструментальный подход, который позволил бы диагностировать степень нестабильности имеющихся бляшек даже при их относительно небольшом объеме. Такие исследования прово-

димости выполнения ненужных тестов и видов лечения. Основными направлениями лечения больных стабильной ИБС являются:

1. Модификация факторов риска (адекватный контроль артериальной гипертензии, сахарного диабета, исключение курения, контроль веса тела, правильная диета) и разумные режимы физической активности.
2. Назначения аспирина (избегать высоких доз!) или клопидогреля (при непереносимости или противопоказании к аспирину).
3. В-блокаторы.
4. Ингибиторы АПФ.
5. Статины.

В ОСНОВЕ ОКС И СТАБИЛЬНОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ, КАК ПРАВИЛО, ЛЕЖИТ АТЕРОСКЛЕРОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ОДНАКО ПО СУТИ СВОЕЙ ЭТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ СУЩЕСТВЕННО ОТЛИЧАЮТСЯ. ЕСЛИ ОИМ — ЭТО ВСЕГДА СОСУДИСТАЯ КАТАСТРОФА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ УЯЗВИМОЙ БЛЯШКИ, ТО В ОСНОВЕ СТАБИЛЬНОЙ ИБС ЛЕЖИТ ЭВОЛЮЦИЯ СТАБИЛЬНОЙ АТЕРОМЫ.

дятся как с использованием неинвазивных (КТ, МРТ), так и инвазивных технологий (внутрисосудистый ультразвук, оптическая когерентная томография и др.). Однако сегодня можно лишь с большой натяжкой говорить об их внедрении в широкую клиническую практику. Вот почему мы, кардиологи, пытаемся сместить акцент с «уязвимой бляшки» к «уязвимому больному» и ориентируемся на такие показатели, как уровень С-реактивного белка, другие признаки активного воспаления как возможные маркеры и предвестники неблагоприятных событий.

По данным статистики Европейского общества кардиологов, стабильной ИБС страдает около 6% взрослого населения. При этом развитие неблагоприятных исходов (летальных, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов) можно ожидать примерно в 4,2% случаев. Однако, учитывая распространенность заболевания у населения в целом, масштабы проблемы огромны. Основными задачами лечения этой категории больных являются: во-первых, предотвращение преждевременной сердечно-сосудистой смертности и возможных осложнений (сердечная недостаточность и ОИМ), улучшение выживаемости; во-вторых, поддержание качества жизни пациентов, в том числе снижение частоты повторных госпитализаций, необхо-

Назначение комплекса указанных медикаментозных средств позволило драматически (примерно в 2 раза) снизить летальность от ИБС. Особо скажем о назначении статинов. Как правило, их рекомендуют в недостаточной дозе для целевого снижения атерогенного холестерина ЛПНП. Согласно европейским рекомендациям по лечению дислипидемий, целевые значения холестерина низкой плотности у больных очень высокого риска — 1,8 ммоль/л; высокого риска — 2,5 ммоль/л; среднего риска — 3,0 ммоль/л [10]. При невозможности достижения указанных значений уровень ЛПНП следует снизить не менее чем на 50%. Как правило, для достижения указанных целей необходимо назначение адекватных доз статинов (40–80 мг аторвастатина, не менее 20 мг розувастатина и т. д.).

Между тем в настоящее время активно разрабатываются и новые классы препаратов для снижения ЛПНП, в частности, блокаторы PCSK-протеина, играющего ведущую роль в разрушении рецепторов ЛПНП, что приводит к снижению захвата и дальнейшего катаболизма циркулирующих ЛПНП и, как результат, к повышению их содержания в сыворотке крови. Эти препараты должны применяться при наличии строгих показаний.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных со

стабильной ИБС [11] особо отмечено, что при лечении данного заболевания важно помнить не только о профилактике сердечно-сосудистых осложнений и улучшении выживаемости больных, но и облегчении симптомов стенокардии, т. е. повышении качества жизни. С этой целью показано назначение нитратов (они не увеличивают продолжительность жизни, но облегчают симптомы) в сочетании с β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов («1 линия»), а при недостаточной эффективности можно добавить или перейти на прием ивабрадина, пролонгированных нитратов, ранолазина, триметазидина («2 линия»).

в показателях выживаемости и частоте развития ИМ. Чем же отличались эти группы? В группе ЧКВ в первые три года наблюдения достоверно чаще отсутствовала стенокардия. Кроме того, у больных в группе ОМТ чаще выполняли незапланированные процедуры реваскуляризации миокарда (21,1% в группе ЧКВ и 32,6% в группе ОМТ, p менее 0,001). Итак, результаты оказались достаточно скромными и внушили терапевтам дополнительные надежды в отношении возможностей ОМТ. У специалистов по эндоваскулярным вмешательствам были свои доводы, определяющие столь скромный «выигрыш» — недостаточное использование стентов, в том

В ПОСЛЕДНИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВЕ КАРДИОЛОГОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС ОСОБО ОТМЕЧЕНО, ЧТО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВАЖНО ПОМНИТЬ НЕ ТОЛЬКО О ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И УЛУЧШЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ, НО И ОБЛЕГЧЕНИИ СИМПТОМОВ СТЕНОКАРДИИ.

Целесообразно обсуждение вопросов выполнения коронарографии с возможностями в дальнейшем чрескожных вмешательств или аортокоронарного шунтирования.

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) или реваскуляризация миокарда? Этот, казалось бы, простой вопрос вызывает в аудитории, собирающей кардиологов, терапевтов, кардиохирургов и эндоваскулярных специалистов, много вопросов и споров. А начались они в «цивилизованную» эру использования стентов при ЧКВ с исследования COURAGE [12], вернее, до настоящего исследования ни одна из ранее проведенных научных работ не вызвала столь бурных обсуждений. В рандомизированное исследование COURAGE вошло 2 287 больных (средний возраст 61 год) из 50 центров США и Канады. Сроки наблюдения составили от 2,5 до 7 лет, в среднем 4,6 года. Большинство пациентов имели стенокардию 2 ФК ССС. При этом примерно у 1/3 больных было проксимальное поражение ПМЖВ, а у 39% больных — двухсосудистое поражение. При выполнении СПЕКТ у 65% больных выявлены множественные дефекты перфузии. Каковы же были результаты? В обеих группах у пациентов, которым выполнялись чрескожные вмешательства и которые получали только оптимальную медикаментозную терапию, не было различий

числе стентов с покрытием. В 2012 году Brown D. опубликовал данные мета-анализа семи рандомизированных контролируемых исследований, в которых сопоставляли результаты ЧКВ и только изолированной ОМТ [13]. В этот анализ вошли, в частности, результаты исследования BARI2D [14], в котором стенты с лекарственным покрытием были имплантированы у 35% пациентов. И вновь результаты оказались сопоставимыми в группе изолированной ОМТ и ЧКВ и по показателям выживаемости, и по частоте развития ИМ, и по наличию стенокардии. Даже по показателям внеплановой реваскуляризации результирующие данные оказались сопоставимыми (исключениями явились BARI2D, JSAP и все тот же COURAGE).

Так нужна ли реваскуляризация миокарда (ЧКВ или АКШ) больным со стабильной ИБС? Нужно ли дожидаться, когда больной дестабилизируется или у него разовьются серьезные осложнения — нарушения ритма сердца или сердечная недостаточность? Ответ очевиден — необходимо выделить группу больных стабильной ИБС, имеющих высокий риск развития «больших» кардиальных осложнений. Такими факторами являются данные клинического обследования и наличие сопутствующей патологии (в частности, сахарного диабета), функциональное состояние

миокарда левого желудочка (по данным ультразвуковых методов исследования, МРТ и результатов стресс-проб), а также анатомия поражения коронарного русла. Таким образом, задача обследования состоит в определении больных высокого риска развития «больших» осложнений без избыточных исследований. К группе «высокого риска» (с предполагаемой трехлетней летальностью свыше 3%) относятся больные со следующими показателями [15]:

- выраженной дисфункцией левого желудочка в покое или при нагрузке (ФВ ЛЖ менее 35%);
- высокими показателями индекса тредмил-теста (более 10);

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА НЕ ПОКАЗАНА БОЛЬНЫМ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС С ОДНИМ ИЛИ БОЛЕЕ АНАТОМИЧЕСКИ ИЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО НЕЗНАЧИМЫМ СТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ ОВ И ДРУГИХ МЕЛКИХ ВЕТВЕЙ.

- значительными объемами стресс-индуцируемых дефектов перфузии (особенно при передней локализации);
- множественными дефектами перфузии (при умеренных их размерах);
- значительными, фиксируемыми в покое дефектами перфузии (особенно при дилатации ЛЖ);
- выявляемыми при стресс-эхокардиографии выраженными аномалиями движения стенки ЛЖ, включающими два и более сегментов, развивающиеся при использовании низких доз добутамина (менее 10 мг/кг/мин.) или при низкой ЧСС (менее 120/мин.);
- выявляемые при стресс-ЭХОКГ признаки распространенной ишемии миокарда ЛЖ.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильной ИБС показано, что при значимых дефектах перфузии (10% и более) больные, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, имели существенно лучшие показатели выживаемости, нежели пациенты, получающие только ОМТ [10]. Эти данные позволили по-иному взглянуть на результаты исследований, в частности, ранее цитированного нами исследования COURAGE. Так, пациенты, имеющие значимые дефекты перфузии при проведении

радиоизотопных исследований и больные без таковых имели значимые различия в выживаемости и частоте развития «больших» кардиальных осложнений [16].

Хорошо известно, что частота летальных исходов у пациентов, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, существенно зависит от состояния коронарного русла. Так, при трехсосудистом поражении с субтотальным стенозом ПМЖВ годовая летальность достигает 8,2%, при двухсосудистом с субтотальным стенозом ПМЖВ — около 4%, при однососудистом поражении — 1,4–3,4% (в зависимости от состояния ПМЖВ).

Каким же больным стабильной ИБС в свете всего сказанного показаны инвазивные исследования? Ответ прост и логичен даже с общечеловеческих позиций — больным, у которых преимущества их выполнения «перевешивают» возможные риски (измеряемые долями процента, особенно при выполнении трансрадиального доступа) и в тех случаях, когда результаты исследования могут привести к изменению тактики лечения и улучшить прогноз.

Для улучшения выживаемости реваскуляризация миокарда показана больным:

- с поражением ствола ЛКА (при неблагоприятной анатомии и «незащищенном» стволе ЛКА вариантом выбора является операция АКШ);
- со значимым стенозом (более 70%) трех главных коронарных артерий или проксимальным поражением ПМЖВ;
- перенесшим внезапную сердечную смерть, вероятно, обусловленную ЖТ вследствие ишемии, связанной с поражением одной из главных коронарных артерий.

Реваскуляризация для улучшения прогноза не показана больным со стабильной ИБС с одним или более анатомически или функционально незначимым стенозом коронарных артерий (менее 70% диаметра — за исключением ПМЖВ,

FFR более 0,8 — при отсутствии или умеренно выраженной ишемии), при изолированном поражении ОВ и других мелких ветвей.

В крупных рандомизированных исследованиях и при анализе соответствующих регистров результаты ЧКВ и АКШ вполне сопоставимы, но отличаются по частоте повторных реваскуляризации миокарда в пользу АКШ; при ЧКВ их существенно больше [17, 18]. В то же время операции на открытом сердце чаще осложняются развитием периоперационных неврологических осложнений (инсультов). Хотя и данное ограничение в значительной степени удается преодолеть, когда АКШ выполняется на работающем сердце. В конечном итоге, при выборе метода реваскуляризации миокарда необходимо учитывать и характер анатомического поражения коронарного русла (т. н. Syntax score), и наличие сопутствующей патологии (в частности, сахарного диабета, когда предпочтительно выполнение АКШ), и наличие сопутствующих неврологических нарушений, заболеваний органов дыхания и др. По данным одного из крупнейших исследований Syntax trial, включившего больных с многососудистым поражением коронарных артерий и поражением ствола ЛКА, АКШ следовало выполнить у 71% больных, ЧКВ — у 7% пациентов, а в 22% врачи и их пациенты могли выбирать. В реальной жизни рост числа процедур ЧКВ опережает практически все другие виды вмешательств, используемых в кардиологии и кардиохирургии. Так, соотношение числа процедур АКШ и ЧКВ в США составляло в 2008–2009 году 1:5, в Европе 1:3. Одновременно страховые компании выявляют случаи, когда вмешательства делаются не по показаниям (особенно часто у больных стабильной ИБС) — когда ангиография и стентирование выполняются как одна процедура (за один сеанс). Вот почему возникло понятие «heart team» — сердечной команды, определяющей оптимальную тактику ведения пациентов и включающего кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и специалиста по эндоваскулярным вмешательствам. С позиций врачебной логики и этики это совершенно оправдано, поскольку все мы вместе отвечаем за жизнь больного.

Отдельная и часто вызывающая оживленные дискуссии тема — как долго следует принимать

антитромбоцитарные препараты после выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Согласно большинству действующих сегодня рекомендаций, — около года (кроме специальных клинических ситуаций, например, наличия у больного с ИБС и факторами риска тромбоемболических осложнений мерцательной аритмии, а также при наличии показаний к оперативным вмешательствам). При этом важно понимать, что оценка агрегации тромбоцитов по данным световой агрегометрии, или методики VerifyNow, хотя и позволяют ориентироваться в действенности антитромботических средств, но не рекомендуются в широкой рутинной практике. Тем не менее, сахарный диабет, высокая реактивность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии и соответствующие генетические паттерны (носительство аллеля CYP2C19*2) могут в совокупности становиться причиной неблагоприятных исходов после ЧКВ в отдаленном периоде [19].

В заключение отметим, что снижение сердечно-сосудистой смертности, наблюдаемое в течение последних сорока лет, связано с активным внедрением мер, направленных на совершенствование лечебных технологий и модификацию факторов риска. Так, примерно 47% успеха связано с эволюцией современных лечебных технологий (оптимальная медикаментозная терапия, лечение ОИМ, использование методов реваскуляризации), а 44% — с популяционно-ориентированным снижением факторов риска. Таким образом, и тот, и другой подходы являются крайне привлекательными и эффективными в лечении столь обширного контингента больных. ■

Литература

1. Roth G. A. et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med.* — 2015; 372:1333–1341.
2. Gabriel S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *AMI-STEMI guidelines.* — 2012.
3. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Tenth Edition. Douglas L. Mann et al. 2015.
4. Keeley E. C. et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
5. Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекян. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2013. 2014/ 180с. ISBN: 978–5–7982–0329–1.
6. Yusuf S. Et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7): 494–502.
7. Wallentin L. et al. for the PLATO Investigators Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
8. E. A. Amsterdam et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(24): e139–e228. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017.
9. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
10. Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
11. Montalescot G. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003 doi: 10.1093/eurheartj/ehv296.
12. Boden W. E. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
13. Stergiopoulos K., Brown DL. Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312–319.
14. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. The BARI 2D Study Group. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515 June 11, 2009 DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
15. Gibbons R. J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16; 40(8): 1531–40.
16. Shaw L. J. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008. Mar 11; 117(10):1283–91. doi:10.1161/Circulationaha.107.743963.
17. Bangalore S. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015 Mar 16.
18. Park S-J et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015 Mar 16.
19. Голухова Е. З. и др. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. *Креативная кардиология.* 2014; 3: 39–47.

СОВРЕМЕННАЯ МР-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ



*А. Г. ШИН, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики
Клинико-диагностического центра МЕДСИ на Белорусской*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) благодаря техническому прогрессу, совершенствованию оборудования и программного обеспечения продолжает развиваться и находить новые сферы применения, в частности, в диагностике болезней сердца и сосудов. В настоящее время этот метод становится достаточно важной частью программы обследования пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза [1].

Первые сообщения о применении МРТ для диагностики заболеваний сердца датируются началом 90-х годов. Главным недостатком метода в то время была статичность изображений и, как следствие, невозможность оценки функции сердца [3]. В последующие годы с развитием МРТ-технологий стали расширяться возможности программно-аппаратного комплекса для исследования сердца. Появилась техника

синхронизации сканирования с сердечным ритмом для исключения артефактов от сердечных сокращений, а также для выполнения функциональных исследований. Были внедрены сверхбыстрые программы, позволяющие проводить сканирование на задержке дыхания для устранения артефактов от экскурсии грудной клетки [6].

Практическая медицина на сегодняшний день располагает достаточно большим арсеналом эффективных методов диагностики сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем доказано, что при правильно выбранных показаниях к исследованию и грамотном методическом подходе магнитно-резонансная томография может существенно повысить информативность диагностики заболеваний сердца [1]. МРТ сердца обладает уникальной способностью одновременного получения не только анатомических и функциональных характеристик заболеваний

сердца, но и возможностью получения данных для оценки жизнеспособности миокарда [12]. С конца 90-х годов XX века этот метод стал все шире и шире использоваться для изучения перфузии и жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС, а также для изучения кардиомиопатий и других некоронарогенных болезней миокарда [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается значительная роль МРТ в диагностике различных видов кардиомиопатий (КМП) [1].

К достоинствам МРТ традиционно относят неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, многоплоскостное сканирование с возможностью постобработки данных, отображение движущейся крови с функцией оценки скорости и характера кровотока, высокую контрастность мягких тканей. Основные недостатки метода: длительное время исследования, невозможность уверенного выявления кальцинатов, высокая себестоимость процедуры. Также следует упомянуть ограничения при исследовании тяжелых больных, артефакты от медицинских металлических имплантов, невозможность обследования пациентов с искусственными водителями ритма, объектами из немедицинских металлов [1]. МРТ сердца требует от пациента активного участия в диагностическом процессе, которое заключается в необходимости сохранять неподвижное положение и четко выполнять команды по задержке дыхания. С учетом этого, обследование больных с выраженной одышкой, нарушенным сознанием, болевым синдромом будет затруднено или невыполнимо. Еще одним ограничением применения МРТ сердца является нарушение ритма. Так как сканирование всегда синхронизируется с ЭКГ и запускается по зубцу R, обследование пациентов с аритмиями приводит к снижению качества проводимого исследования и, как следствие, к затруднению трактовки полученных данных [6].

Показания для выполнения МРТ сердца достаточно обширны: диагностика и динамическое наблюдение врожденных и приобретенных пороков сердца, в том числе пороков клапанного аппарата, помощь в планировании операций и послеоперационный контроль, обследование больных с кардиомиопатиями, заболеваниями перикарда и средостения, диагностика опухолей сердца, оценка состояния миокарда при ишеми-

ческой болезни сердца, диагностика заболеваний аорты (отслоение интимы, аневризма, тромботические массы), а также оценка количественных параметров (хорошо согласовывается с данными Эхо-КГ), дообследование при неопределенных данных Эхо-КГ [6].

МРТ-исследование пациентов с врожденными заболеваниями сердца направлено на определение морфологических особенностей сердечных камер, их взаимоотношения с магистральными сосудами, а также на выявление особенностей изменения кровотока в камерах сердца (рис. 1, 2). Обычно оно дополняет Эхо-КГ как в педиатрической практике, так и у взрослых пациентов [16].

Методика исследования перфузии и жизнеспособности миокарда является одной из самых информативных в оценке состояния миокарда при ишемической болезни сердца.

С помощью болюсного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами имеется возможность наблюдать за интенсивностью контрастного усиления миокарда практически в режиме реального времени. Наблюдая за динамикой контрастирования, можно определить зону, запаздывающую с накоплением контрастного препарата, что указывает на снижение перфузии в конкретном участке. Также имеется возможность оценки сократительной способности в зоне интереса. Благодаря этому в США данная методика входит в стандарты диагностики ишемии миокарда [18].

МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием стала широко применяться в клинической практике с 1999–2000 годов. Ее методология заключается в том, что через 10–30 минут после внутривенного введения контрастного препарата (0,1–0,2 ммоль/кг) выполняется T1-взвешенная МР-импульсная последовательность с синхронизацией с ЭКГ. Различают раннюю фазу контрастирования, при которой можно выявить гиперваскуляризацию в очагах активного воспаления или очаги микрососудистой обструкции (первые 2–5 минут введения гадолиния) и позднюю фазу (15–20 минут), при которой очень хорошо видны зоны некроза и фиброза.

Самой распространенной и типичной последовательностью для исследования с отсроченным

контрастированием является быстрая градиентная последовательность «инверсия-восстановление» (segmented inversion-recovery-prepared fast gradient-echo sequence). Изображения получаются в течение 9–12 циклов сердца при задержке дыхания.

Последовательность «инверсия-восстановление» применяется для увеличения контраста между здоровым или жизнеспособным

миокардом и пораженной областью, накопившей контрастный препарат. При этой методике подбирается такое значение параметра времени инверсии (TI), которое приводит к обнулению МР-сигнала от нормального миокарда, и тогда более явными становятся зоны его патологического накопления в миокарде [1].

Механизм отсроченного контрастирования миокарда базируется на двух принципах.

Рисунок 1. Дефект межпредсердной перегородки

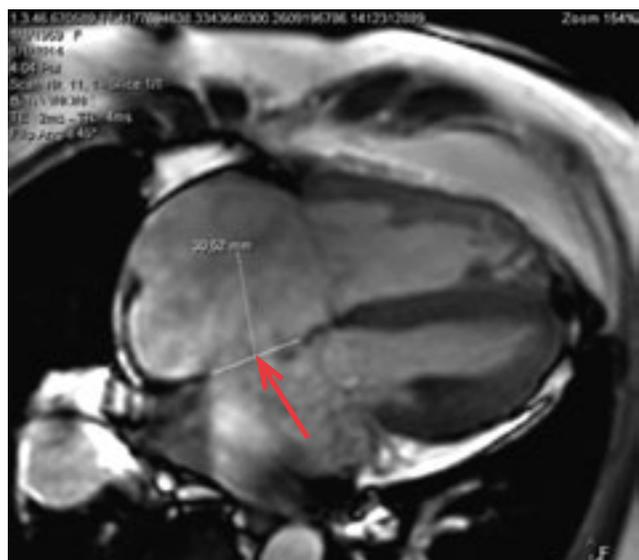


Рисунок 2. Дефект межпредсердной перегородки

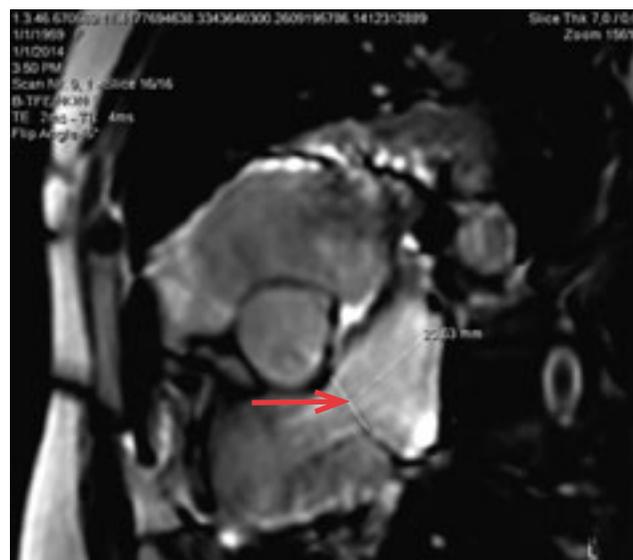
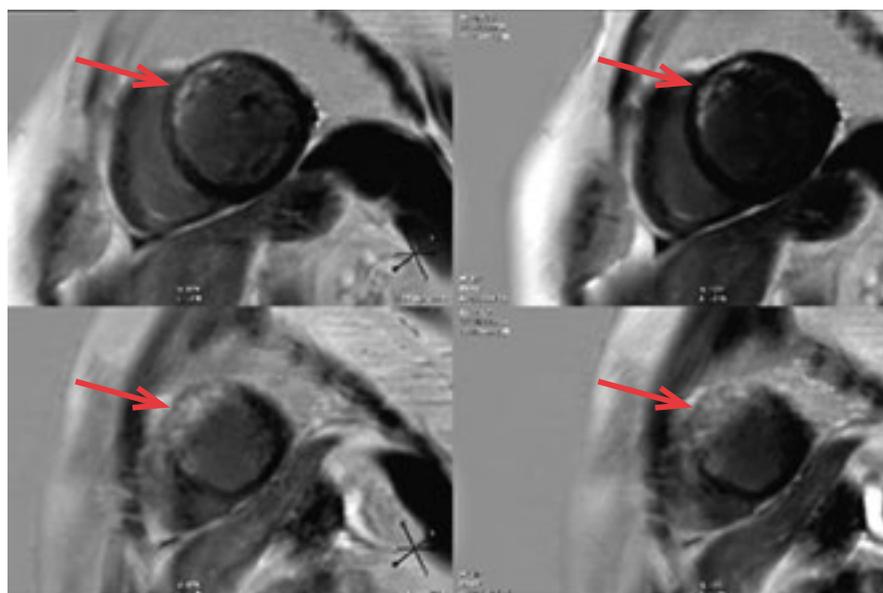


Рисунок 3. Постинфарктный кардиосклероз, эффекты контрастного усиления. Позднее усиление (20 минут после инъекции гадолиния)



Во-первых, хелаты гадолиния являются внеклеточными контрастными агентами, которые по структуре своей инертны и не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. Во-вторых, в неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (85%) составляет внутриклеточное пространство. Согласно вышеописанным принципам, объем возможного распределения

контрастного препарата достаточно мал, соответственно, количество молекул гадолиния, задерживающихся в здоровом миокарде, сравнительно небольшое. При повреждении кардиомиоцитов происходит нарушение целостности клеточных мембран, что позволяет контрастному препарату диффундировать в то пространство, которое ранее было внутриклеточным [7, 15, 19]. Ключом к дифференциальному диагнозу

Рисунок 4. Гипертрофическая кардиомиопатия. Раннее усиление (3 минуты после инъекции гадолиния)

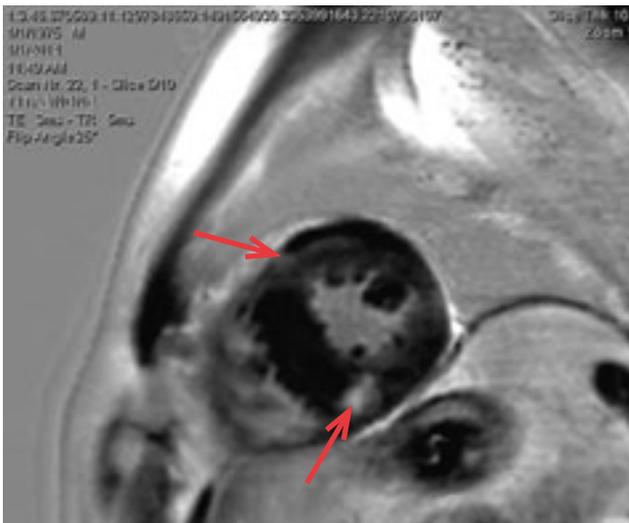


Рисунок 5. Гипертрофическая кардиомиопатия. Позднее усиление (20 минут после инъекции гадолиния)

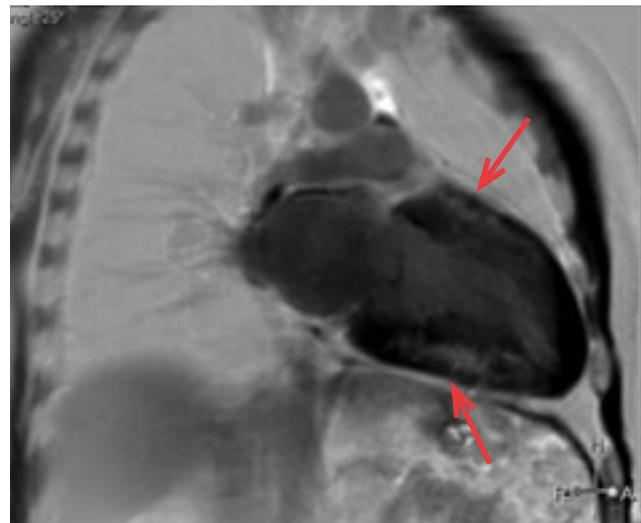
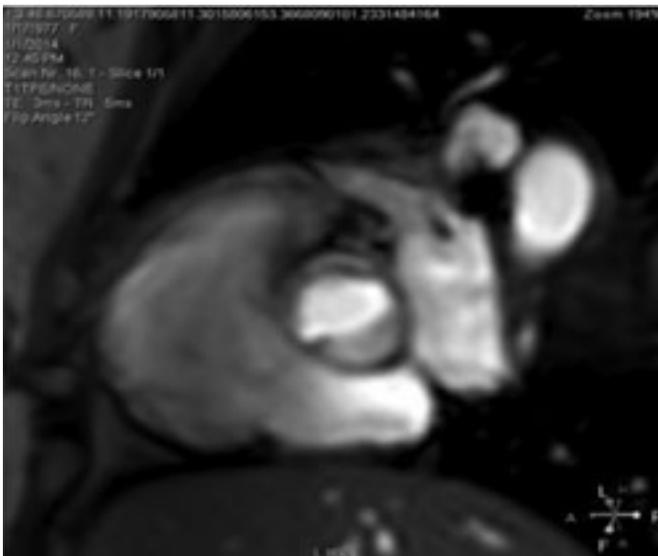
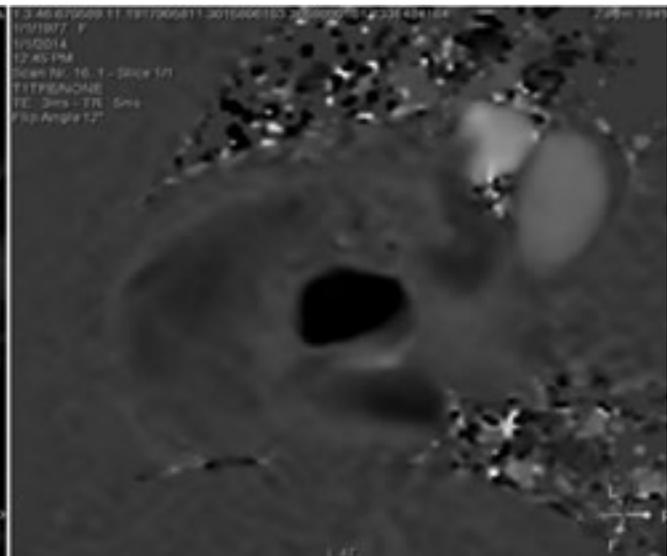


Рисунок 6. Аномалия клапана (двустворчатый аортальный клапан)

Анатомическая визуализация



Потоковая визуализация



является анализ характера трансмиокардиального распределения препарата. При острых или хронических ишемических поражениях очаги имеют субэндокардиальную или трансмуральную локализацию (рис. 3). В любом случае у больных ИБС отмечается отчетливая тенденция распространения контрастирования от эндокарда к эпикарду, что, как известно, соответствует динамике развития коронарогенных некрозов сердечной мышцы. В отличие от ИБС, отсроченное контрастирование при неишемическом характере поражения не соответствует какой-либо конкретной области коронарного кровоснабжения и чаще всего бывает интрамуральным или субэпикардиальным (рис. 4). Еще одним характерным отличием коронарогенных и некоронарогенных очагов контрастирования является тот факт, что при исследовании перфузии миокарда по первому прохождению контрастного вещества при неишемическом генезе очага отсроченного контрастирования чаще всего не отмечается локальных дефектов перфузии, соответствующих бассейну стенозированной коронарной артерии [17].

Наиболее изученной областью является применение контрастной МРТ сердца с гадолинием у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Данная патология характеризуется локальным или диффузным утолщением стенки левого желудочка. При гипертрофической кардиомиопатии утолщение

межжелудочковой перегородки может вызывать обструкцию выносящего тракта левого желудочка. Установлено, что при МРТ с отсроченным контрастированием участки контрастирования миокарда, морфологически соответствующие участкам фиброза, выявляются примерно у 80% пациентов с ГКМП (рис. 5). Выявление фиброзных изменений при ГКМП является важной проблемой в связи с более высоким риском развития внезапной сердечно-сосудистой смерти из-за аритмий (ВСС) у этой категории больных. Существующая в настоящее время классификация факторов риска ВСС при ГКМП пока не включает оценку фиброзных изменений в миокарде, выявленных при МРТ. Тем не менее некоторые группы исследователей полагают, что результаты МРТ с отсроченным контрастированием необходимо учитывать при оценке степени риска ВСС. Это в первую очередь связано с тем, что, по данным ряда авторов, у пациентов с ГКМП объем контрастируемого миокарда в отсроченную фазу коррелирует со степенью нарушения систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса и гипокинез миокарда) и со степенью гипертрофии. Кроме того, по данным некоторых опубликованных работ, отмечается связь объема контрастирования с развитием желудочковых тахикардий и их тяжестью. Наличие и объем участков отсроченного контрастирования коррелируют с толщиной миокарда, систоличе-

Таблица 1. Критерии диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка

Исходные	Пересмотренные
Большие критерии	
Острая дилатация правого желудочка и снижение ФВПЖ (при нормальной ФВЛЖ) Или локальная аневризма Острая локальная (segmental) дилатация ПЖ	Региональный акинез/дискинез свободной стенки ПЖ КДР ПЖ/BSA > 110 мл/м ² (м) > 100 мл/м ² (ж) ФВПЖ < 40%
Малые критерии	
Умеренно выраженная дилатация ПЖ Уменьшение ФВПЖ Регионарный гипокинез стенки ПЖ или средней выраженности сегментарная дилатация	Регионарный дискинез/акинез или диссинхрония сокращения правого желудочка КДР ПЖ/BSA > 100 мл/м ² (м) > 90 мл/м ² (ж) ФВПЖ < 45%

ской дисфункцией и наличием желудочковых аритмий [1].

Уже давно МРТ рассматривается как один из наиболее информативных методов диагностики аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (АДПЖ). Диагноз АДПЖ может быть достоверно установлен на основании структурных, гистологических, электрокардиографических, аритмических и генетических факторов [6].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка характеризуется замещением нормального миокарда наружной стенки правого желудочка жировой или фиброзно-жировой тканью. Области, наиболее часто подверженные указанным изменениям, включают в себя верхушку сердца, а также субтрикуспидальное пространство. Пораженный миокард может вызывать вентрикулярную аритмию, с которой связывают около 5% внезапных смертей в США [11].

В 1994 году Европейским кардиологическим обществом, а также Международной федерацией кардиологов был принят рекомендации по диагностике АДПЖ, куда были включены большие и малые критерии, в том числе на основании данных МРТ. Данные критерии являются высокоспецифичными, однако их чувствительность, согласно анализу существующих публикаций, оказалась недостаточно высокой [1]. В 2010 году группой исследователей под руководством J. McKenna были предложены пересмо-

тренные критерии диагностики АДПЖ (Task Force Criteria 2010 (TFC, 2010) [9, 13], основанные преимущественно на количественной оценке объема правого желудочка, а также его функции, что позволило повысить их специфичность в диагностике АДПЖ (табл. 1).

При АДПЖ также описан феномен отсроченного контрастирования миокарда. МРТ с Гд выявляет участки миокардиального фиброза в стенках левого и правого желудочков. Но этот признак пока не входит в критерии диагностики АДПЖ [1].

Показания для назначения МРТ сердца при подозрении на острый миокардит суммированы в таблице 2.

Уникальная роль МРТ сердца при миокардитах, а также при КМП состоит в возможности оценки тканевых характеристик миокарда [17]. Для миокардита характерно наличие внутриклеточного и интерстициального отека, капиллярной инфильтрации, гиперемии и, в более тяжелых случаях, гибель кардиомиоцитов с последующим замещением фиброзной тканью [10, 14]. Следует отметить, что контрастирование при миокардитах имеет более распространенный и мультифокальный характер, чем при инфарктах. Контрастирование при остром миокардите может быть не столь интенсивным, как при остром инфаркте миокарда, из-за меньшего объема поражения. По мере выздоровления некротизированные миоциты замещаются зоной

Таблица 2. Показания для проведения МРТ сердца у пациентов с предполагаемым диагнозом миокардита

Жалобы пациента	Изменения в лабораторных анализах и/или в данных инструментальных методов обследования	Подозрение на вирусную этиологию заболевания
Диспноэ	Желудочковая дисфункция	Вирусное заболевание или перенесенный миокардит в анамнезе
Ортопноэ	Изменения на ЭКГ	Отсутствие факторов риска ИБС или возраст < 35 лет
Сердцебиение	Повышение уровня тропонина	Симптомы, не характерные для стеноза коронарных артерий
Снижение толерантности к физической нагрузке		Отрицательный нагрузочный тест на ишемию миокарда
Боли за грудиной		

фиброзной ткани. Именно по этой причине отсроченное накопление контрастного препарата может отмечаться и в хроническую стадию заболевания [5, 8].

МРТ диагностика клапанных пороков решает следующие задачи:

- выявление пораженного клапана;
- определение анатомических особенностей исследуемого клапана (рис. 6);
- оценка клапанной функции (степень стеноза или регургитации);
- определение влияния клапанной дисфункции на структуры и функцию сердца [6].

В настоящее время МРТ считается наиболее предпочтительным методом диагностики опухолей сердца. Основные преимущества МРТ — высокое пространственное разрешение, широкое поле исследования, высокое отличие МР-сигнала между движущейся кровью и камерами сердца без необходимости применения контрастных агентов, возможность мультипланарной реконструкции. С помощью применения контрастных агентов возможно четкое определение границ опухоли (в том числе при выходе за пределы стенки миокарда) и степени ее васкуляризации.

Внутрисердечные тромбы возникают у пациентов с локальным или глобальным нарушением сократимости стенок сердца, например, после перенесенного инфаркта миокарда, в случае дилатационной кардиомиопатии или фибрилляции предсердий. Своевременная диагностика внутрисердечных тромбов имеет особое значение из-за риска возникновения смертельных осложнений в случае их отрывов. Тромбы левого желудочка часто соединены с верхушкой сердца или дискинетичной стенкой желудочка, а также могут находиться внутри аневризматической полости [6].

Заключение

Востребованность МРТ сердца продолжает расти, прежде всего, благодаря уникальным возможностям программно-аппаратного комплекса:

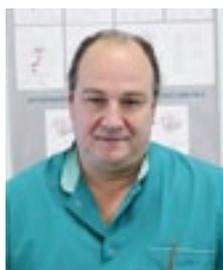
- неинвазивно и без лучевой нагрузки осуществлять диагностику и динамическое наблюдение пациентов с различной патологией сердца;

- получать данные как об анатомии, так и о функции сердца за одно исследование;
- давать количественную оценку желудочковой функции и клапанной недостаточности;
- дифференцировать физиологические и патологические потоки крови без применения контрастных агентов;
- достоверно оценивать жизнеспособность и перфузию миокарда, применяя динамическое контрастное усиление;
- отображать высокую контрастность мягких тканей, и при необходимости подавлять МР-сигнал от текущей крови или жировой ткани. ■

Литература

1. Беленков Ю.Н., Синицын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М., 1997.
2. Силин А.Ю., Лесняк В.Н. Магнитно-резонансная томография сердца в клинической практике. «Клиническая практика», №1, 2013. с. 67–76.
3. Синицын В. Е., Терновой С. К. Магнитно-резонансная томография в новом столетии. «Радиология-практика», № 4, 2005. с. 17–22.
4. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии. «Клиническая и экспериментальная хирургия», № 1, 2014. с. 54–63.
5. Синицын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.М., Терновой С.К. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. «Креативная кардиология», № 1, 2008. с. 66–73.
6. Терновой С.К., Шария М.А. Становление и развитие томографии в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе. «Кардиологический вестник», №1, 2010. с. 66–71.
7. Abdel-Aty H. et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, N 11. — P. 1815–1822.
8. Ammann P. et al. Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 89, N 2–3. — P. 217–222.
9. Bohl S. et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* — 2008. — Vol. 24, N 6. — P. 597–607.
10. Boxt L.M, Rozenshtein A. MR imaging of congenital heart disease // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003 Feb;11(1): 27–48.
11. Cox M.G, van der Smagt J.J., Noorman M. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2010. — Vol. 3, N 2. — P. 126–133.
12. De Cobelli F. et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, N 8. — P. 1649–1654.
13. Kim R.J. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 1568–1572.
14. Kirsch Jacacobo, Glockner James F., Araoz Philip A., et al. Clinical indications and sample imaging protocols with case examples // *Mayo Clinic guide to cardiac magnetic resonance imaging*, ed. by Kieran P. McGee, Eric E. Williamson, Paul Julsrud. 2008. P. 39–106.
15. Liu P.P. et al. Advances in the understanding of myocarditis // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, N 9. — P. 1076–1082.
16. Mahrholdt H. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non- ischaemic cardiomyopathies // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, N 15. — P. 1461–1474.
17. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 71, N 3. — P. 215–218.
18. Poustchi-Amin M, Gutierrez FR, Brown JJ, et al. Performing cardiac MR imaging: an overview // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003 Feb;11(1): 1–18.
19. Wagner A., Mahrholdt H., Sechtem U. et al. MR imaging of myocardial perfusion and viability. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003 Feb; 11(1): 49–66.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ПРАКТИКЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ХИРУРГА



Д. В. САЛЬНИКОВ, д. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Б. И. МИЛЕНЬКИН, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, В. В. ПОПОВА, врач-анестезиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, К. Ю. НИКЕРОВ, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ЗАО «Группа компаний МЕДСИ», Клиническая больница в Отрадном

Реферат

Осложнения после пункции бедренной артерии являются ведущей причиной экономических затрат и юридических последствий эндоваскулярного вмешательства. Множество пациентов помнят только болевые ощущения при пункции и гемостазе артерии. Пациенты, которым планируется повторное вмешательство, часто не беспокоятся по поводу самой процедуры, но очень обеспокоены продолжительностью того временного промежутка, когда им придется соблюдать постельный режим. Мануальная компрессия является «золотым стандартом» в достижении гемостаза при трансфemorальном артериальном доступе, однако она ограничена многими причинами – в частности, необходим длительный постельный режим, причиняющий дискомфорт пациенту. В настоящее время появился ряд устройств для закрытия

Abstract

Complications of vascular access-site are an important cause of economical waste and legal consequences after intervention procedures. Majority of the patients remember only painful punction and hemostasis. Patients who need a repeat intervention procedure are often worried about the length of time that they they will have to stay in bed afterwards. Manual compression is the “gold standard” in achieving of hemostasis of an arteriotomy site, however, this method is limited by different reasons. Vascular closure devices (VCDs) were introduced to decrease complications and the time of hemostasis and ambulation. There are two types of VCDs: active and passive, and all of them have their advantages and disadvantages. It is important to highlight that it is difficult to compare all the types of VCDs nowadays using contemporary scientific works that are published in medical sources due to the differences

места пункции (VCD) при артериальном доступе. Задача VCD заключается в уменьшении количества осложнений, времени гемостаза и госпитализации, а также в обеспечении комфорта пациента и эффективности лечения. В этом обзоре будут обобщены данные о наиболее распространенных типах VCD, доступных для использования интервенционными хирургами.

Ключевые слова: устройства для закрытия места пункции, трансфemorальный артериальный доступ.

Мануальная компрессия

Мануальная компрессия остается «золотым стандартом» в достижении гемостаза при пункции бедренной артерии. Мануальный гемостаз может быть проведен сразу после извлечения интродьюсера по окончании диагностической процедуры, или проведен отсроченно (через 2–4 часа) после эндоваскулярного вмешательства, пока показатель активированного времени свертывания не снизится до < 170 секунд. Чем больший размер интродьюсера был использован, тем больше времени понадобится для осуществления мануального гемостаза. После гемостаза необходимо соблюдать постельный режим в течение 24 часов. Так же мануальная компрессия незаменима при неудачной попытке установки устройства для закрытия места пункции артериального доступа.

Пассивные устройства для закрытия места пункции

Гемостатические пластыри

Несколько гемостатических пластырей, включая Chito-Seal (Abbott Vascular), Clo-Sur PAD (Scion Cardiovascular), SyvekPatch (Marine Polymer Technologies), Neptune Pad (Biotronik) и D-Stat Dry (Vascular Solutions) должны быть использованы только совместно с мануальной компрессией. Пластыри покрыты разнообразными гемостатическими агентами, и их действие направлено на усиление эффекта коагуляции [1]. Эффективность гемостатических пластырей была проанализирована лишь в небольших рандомизированных исследованиях, включающих пациентов после диагностической проце-

in the quantity of patients, characteristics of the procedure, experience of surgeons and following anti-platelet therapy. This review summarizes the VCD technologies that are available to surgeons who perform interventional procedures.

Keywords: vascular closure devices, percutaneous femoral arterial access

дуры или эндоваскулярного вмешательства [2, 3, 4, 5]. Гемостатические пластыри не сокращают продолжительность постельного режима, по сравнению с мануальной компрессией. Таким образом применение в клинической практике гемостатических пластырей на данный момент сомнительно, так как их влияние на гемостаз незначительное, а их использование не сокращает продолжительность постельного режима.

Устройства для компрессионного гемостаза: FemoStop and Clamp Ease

Устройство FemoStop plus Compression System (Radi Medical Systems) состоит из пояса, который затягивается вокруг пациента, и прозрачного баллона, надуваемого воздухом. Аппликационный гемостатический материал располагается над местом пункции, а баллон позиционируется на 1 см выше места пункции сосуда. Баллон раздувают, после чего удаляют интродьюсер. Гемостаз достигается в течение 2–3 часов, после чего осторожно снимают конструкцию и проверяют эффективность гемостаза [6]. Устройство Clamp Ease device (Pressure Products) состоит из плоской металлической площадки, которую размещают под пациентом для стабильности, и С-образной дуги с полупрозрачной подушкой. Как только удаляется интродьюсер, С-образная дуга с полупрозрачно подушкой опускается таким образом, что подушка локально сдавливает место пункции. Данные типы компрессионных устройств имеют высокие показатели эффективного гемостаза, приближающегося к 100% [7]. Но такие устройства не сокращают времени гемостаза и продолжительность постельного режима, они являются заменой

мануальному гемостазу, проводимого интервенционным хирургом. Основные осложнения связаны с неправильным позиционированием устройства [8,9]. Задача устройств для компрессионного гемостаза направлена в большей степени на освобождение интервенционных хирургов от выполнения мануальной компрессии, что может увеличить пропускную способность отделения.

Активные устройства для закрытия места пункции

Шовные устройства Perclose

Шовные устройства Perclose (Abbott Vascular) начали свою историю с устройства ProStar, разработанного в 1995 году, как первое устройство для закрытия места сосудистого доступа путем наложения швов. Далее оно модифицировалось в устройство TechStar, Closer, Prostar, Perclose AT и ProGlide. Путем захват лигатуры и формированием узла достигается гемостаз в месте пункции сосуда. Шовное устройство ProGlide разработано для процедур с использованием 5–8 Fr интродьюсеров, в то время как Prostar используется для процедур с использованием 8,5–10 Fr интродьюсеров.

При использовании шовного устройства ProGlide успешный гемостаз был достигнут в 94 % у 292 пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства [10, 11]. Успешность осуществления гемостаза при помощи шовного устройства Perclose составила 91–94% у 46 пациентов [12, 13].

Использование шовных устройств является быстрым, надежным и эффективным в обеспечении гемостаза после диагностических процедур и эндоваскулярных вмешательств. Однако остается риск развития сосудистых осложнений в случае, если устройство для закрытия сосуда не срабатывает. Среди возможных осложнений, описанных при применении данного типа шовных устройств, могут быть: инфекция, разрыв сосудистой стенки, а также диссекция стенки сосуда, что может привести к острому или подострому тромбозу сосуда [14].

Клипующее устройство Starclose

Устройство Starclose (Abbott Vascular) позволяет достичь гемостаза при помощи 4 мм нитинолового клипа. Устройство вставляется в просвет

артерии, затем "крылья" устройства располагаются таким образом, что при тракции назад, они плотно прижимаются к внутренней стенке артерии. Затем клип опускается непосредственно над местом пункции стенки сосуда и захватывает края от прокола, тем самым закрывает его. Устройство Starclose используется как после диагностических процедур, так и после эндоваскулярных вмешательств, при использовании интродьюсеров различных размеров 5–8 Fr [15].

Успешность в обеспечении адекватного гемостаза при использовании данного устройства отмечалось в 87–97% случаев при использовании интродьюсера 5–6 Fr и в 91% случаев при использовании интродьюсера 7–8 Fr [16]. Количество незначительных осложнений, по данным разных авторов, наблюдались от 4% до 15% [17,18,19]. Серьезные осложнения были зарегистрированы от 1% до 2% (при использовании интродьюсера 5–6 Fr) [20, 21] и в 3,5% (при использовании интродьюсера 7–8 Fr) [22]. Было отмечено, что у некоторых пациентов пропитывание места пункции сохранялось в течение более 24 часов [18]. Через 1 месяц после процедуры, пациентам, которым было установлено устройство Starclose испытывали меньше болевых ощущений, чем пациенты после мануальной компрессии. Осложнения, требующие хирургического вмешательства, были зарегистрированы у 1,3% пациентов [19, 20, 21]. Так же описаны ряд других осложнений, таких как разрыв бедренной артерии [23], окклюзия артерии, вследствие захвата устройства передней и задней стенки артерии [24] и формирование критического стеноза в месте пункции артерии в течение 3 недель после установки устройства [25]. При использовании устройства Starclose повышается уровень комфорта пациента, но использование устройства должно быть ограничено у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию, вследствие продолжительного просачивания крови в месте пункции.

Cardiva Catalyst (Boomerang)

Устройство Cardiva Catalyst (Cardiva Medical) разработано для осуществления гемостаза в месте пункции артерии как после диагностических процедур, так и после эндоваскулярных вмешательств. Максимальный размер интродьюсера должен быть не больше 7 Fr. Устройство

вставляется через интродьюсер. После того, как наконечник выходит в просвет артерии, высвобождается 6,5 мм диск, который имеет форму зонтика, что позволяет ему плотно прилегать к стенке артерии. Затем интродьюсер удаляется, диск слегка подтягивается к артериальной стенке, где прочно закрепляется. Диск временно обеспечивает тампонаду места пункции артерии, и покрыт протамином сульфатом, за счет чего происходит физиологическое сокращение сосуда и надежный гемостаз. После 15 минут ожидания (120 минут в случае эндоваскулярного вмешательства) устройство удаляется и интервенционный хирург должен провести мануальную компрессию в течение нескольких минут. Устройство Cardiva Catalyst успешно способствовало осуществлению гемостаза в 99% случаях у 96 пациентов, перенесших диагностическую процедуру через 5 Fr интродьюсер без серьезных осложнений [26]. Большинство пациентов могут активизироваться через 90 минут после диагностической процедуры с этим устройством. Устройство Cardiva Catalyst не оставляет никакого материала в организме, что сводит к минимуму риск ишемических и инфекционных осложнений и позволяет выполнить повторный сосудистый доступ. Устройство Cardiva Catalyst облегчает гемостаз, уменьшает продолжительность постельного режима, однако мануальная компрессия для осуществления гемостаза все еще необходима.

Коллагеновый герметик — устройство Duett

Устройство Duett (Vascular Solutions) — это устройство, представляющее собой герметик, являющийся комбинацией коллагена и тромбина. Устройство Duett представляет собой небольшой баллонный катетер, который проводят по проводнику после извлечения интродьюсера. Затем устройство раздувают, баллон приобретает форму эллипса и обеспечивает временную тампонаду места пункции сосуда. Баллон небольшого размера и позволяет антеградному току крови в артерии во время раздувания, поэтому симптомов ишемии во время раздувания не возникает. Интервенционный хирург медленно вводит прокоагулянтную смесь, состоящую из коллагена и тромбина, в область выше артериальной пункции через боковое ответвление кате-

тера. Практически немедленно обеспечивается гемостаз. Пациент обычно ощущает сильное жжение в момент введения прокоагулянтной смеси. Баллон сдувают, а затем извлекают катетер. Из-за свойств смеси кровоточивость из места пункции является редким осложнением. Возможно проведение экстренной повторной пункции сосуда, если новое место пункции будет немного проксимальнее [27].

Первоначальные исследования показали успешные результаты в 98–100% случаев использования устройства Duett. Время гемостаза и продолжительность постельного режима у таких больных в целом было значительно снижено в сравнении с группой пациентов, которым выполнялась мануальная компрессия. Наблюдение пациентов, перенесших диагностические процедуры или эндоваскулярные вмешательства, показало, что уровень незначительных побочных эффектов был около 2%, а значимые осложнения возникали в 1% случаев [27]. У такого устройства есть преимущество в виде наименьшего риска воспаления после применения, однако большой недостаток — это возможность развития серьезного осложнения, если смесь тромбина и коллагена попадет в бедренную артерию и распространится дальше. Очень легко идентифицировать это осложнение, так как практически сразу появляются признаки острого ишемического процесса в нижней конечности. Вероятность такого осложнения, которое требует экстренного лечения (тромбоэктомиа, внутриартериальная инфузия тромболитиков, хирургическое лечение) составляет 0,4% [27]. Из-за риска развития таких серьезных осложнений, устройство Duett не имеет высокого рейтинга на рынке подобных устройств.

Коллагеновое устройство Мунх

Устройство Мунх (AccessClosure) представляет собой полиэтиленгликолевый герметик («гидрогель»), которым заполняют пространство над внешней стенкой артерии. Данное устройство вставляется через установленный интродьюсер. На дистальном конце устройства имеется баллон, который располагают в просвете артерии и затем раздувают. После легкой тракции баллона, он плотно прижимается к внутренней стенке артерии. Баллон используют в каче-

стве якоря, для обеспечения надежного и плотного заполнения герметиком пространства над местом пункции сосуда. Герметик располагается в непосредственной близости от наружной стенки артерии, где он расширяется, тем самым обеспечивает гемостаз. Наконец, баллон извлекают, и над стенкой артерии остается лишь «гидрогель» [28]. Применение устройства Mupx показано как после диагностических процедур, так и после чрескожных вмешательств через 5, 6, 7 Fr интродьюсеры.

Устройство Mupx исследовали проспективно на 190 больных (50% эндоваскулярных вмешательств, в 94% случаев использовали 6 Fr интродьюсер) [28] и ретроспективно на 238 пациентах (100% диагностических вмешательств через 6 Fr интродьюсер) [29]. В 91–93% случаев удалось достичь адекватного гемостаза [28, 29]. Среднее время на выполнение гемостаза составило 1,3 минуты, среднее время для активизации пациента составило 2,6 часа. У шести пациентов из 190 (3,2%) образовывалась гематома > 6 см² и серьезные осложнения возникли в 2,1% случаев [28, 29]. Благодаря устройству Mupx удается достичь быстрого гемостаза и сократить длительность постельного режима. Однако для подтверждения безопасности их использования необходимо провести дополнительные исследования.

Коллагеновое устройство Vasoseal

Устройство Vasoseal (Datascope Corporation) представляет собой оригинальный прибор, который первоначально был представлен в 1995 году, и был одним из первых устройств для закрытия места пункции артерии на основе коллагена. При использовании данного прибора специальную губку из бычьего коллагена устанавливают вне сосуда. Коллаген индуцирует образование гемостатического «колпачка» над местом пункции. Коллаген биodeградируется и вызывает агрегацию тромбоцитов, высвобождающиеся факторы свертывания стимулируют продукцию фибрина и формирование тромба. Коллаген реабсорбируется макрофагами и гранулацитами в течение шести недель после установки. Поскольку устройство не предполагает пребывания инородного тела в просвете артерии, оно может быть использовано у больных с забо-

леваниями артерий нижних конечностей. На настоящий момент устройство Vasoseal выпускается в различных модификациях: ES, VHD, Low Profile и Elite ES.

Клинические исследования доказали снижение времени гемостаза по сравнению с мануальной компрессией, в пределах от 5 до 8 минут у пациентов после диагностической процедуры или эндоваскулярного вмешательства. Продолжительность постельного режима также значительно снизилось у пациентов, у которых использовались устройства для закрытия места пункции, по сравнению с мануальной компрессией. Пациенты могут быть безопасно активизированы уже через 1 час после диагностической процедуры. Осложнения, такие как инфекция, могут произойти в случае, если в тканях было оставлено инородное тело. Незначительные осложнения составили приблизительно 8%, тогда как серьезные осложнения возникли приблизительно у 5% пациентов после эндоваскулярного вмешательства [30]. В связи с неуверенностью в эффективности устройства, оно не смогло захватить большую долю рынка, несмотря на свою уникальную особенность, суть которой заключается в отсутствии какого-либо материала в просвете сосуда после завершения процедуры.

Устройство FISH

Устройство FISH (Morris Innovative) представляет собой интродьюсер 5–8 Fr, используемый для диагностической процедуры, и специального биоабсорбируемого внеклеточного матрикса — «патча», сделанного из слизистой тонкого кишечника свиньи. «Патч» вводится и устанавливается в месте пункции артерии. Затем специальным компрессионным швом фиксируется в нужном положении. Однако, многие интервенционные хирурги отмечают сложности в правильном позиционировании «патча», без попадания в просвет сосуда. В рандомизированном исследовании у 297 пациентов (100% диагностические процедуры), успешный гемостаз был достигнут в 98% случаев [31]. Устройство также позволяет отсрочено удалять интродьюсер, после транспортировки пациента из катетеризационной лаборатории. Достаточного количества данных о безопасности использования устрой-

ства FISH недостаточно на сегодняшний день. Устройство одобрено только для проведения диагностических процедур.

Коллагеновое устройство *Angio-Seal*

Устройство *Angio-Seal* (St. Jude Medical) состоит из нескольких компонентов в рамках одной несущей конструкции: биоабсорбируемой коллагеновой губки, биоабсорбируемого полимерного «якоря», соединенные шовной нитью с самозатягивающимся узлом [32]. На данный момент существуют две модификации этого устройства: *Angio-Seal Evolution* и *Angio-Seal VIP*. Дизайн устройства состоит из артериотомического локализатора, доставляющего shaft и несущего устройства. Сначала интродьюсер по проводнику меняют на специально разработанный 6 Fr или 8 Fr доставляющий shaft, с введенным в него артериотомическим локализатором. Гемостаз достигается при помощи введения в просвет сосуда «якоря», который расправляется и плотно прилегает к сосудистой стенке в месте пункции, тем самым закрывая ее. Устройство извлекают, коллагеновая губка размещается над наружной стенкой артерии. Шовная нить с самозатягивающимся узлом обеспечивает механический гемостаз места пункции между «якорем» и губкой. Самозатягивающаяся нить, коллаген и компоненты якоря полностью биоабсорбируются в течение 90 дней. Хотя маркировка *Angio-Seal* обозначает совместимость с 8 Fr или меньшими интродьюсерами, данное устройство успешно используется для закрытия места пункции и после использования 10 Fr интродьюсеров, используя технику «двойного витка» [33]. Эта техника заключается в двойном повороте несущего устройства, после позиционирования «якоря» в просвете сосуда. Используя эту технику в 100% случаев был успешно выполнен гемостаз после использования интродьюсера > 8 Fr (81% интродьюсеров был 10 Fr) [33]. У 4525 пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства (у 89% использовались 8–9 Fr интродьюсеры), успешный гемостаз при установке *Angio-Seal* достигался в 97% случаев [32]. Устройство *Angio-Seal* значительно улучшило комфорт пациента, при сравнении с мануальным гемостазом [34].

Устройство из полигликолевой кислоты *ExoSeal*

Устройство *ExoSeal* (Cordis Corporation) состоит из полигликолевой пробки, размещенной внутри дистального shaft доставочной системы. Биоабсорбируемая пробка из полигликолевой кислоты частично или практически полностью абсорбируется за 30 суток, срок полной абсорбции оставляет от 60 до 90 суток после имплантации [35]. Полигликолевая кислота является надежным неколлагеновым материалом для закрытия места пункции, который преобразуется в двуокись углерода и воду. Устройство *ExoSeal* работает с использованием ключевых технологических разработок, которые обеспечивают более безопасную процедуру закрытия сосуда. Внутренний просвет shaft имеет канал для проводника, фиксирующего устройство в месте пункции. После позиционирования пробки, shaft удаляется, а пробка фиксируется над местом пункции сосуда между наружной стенкой сосуда и фасцией. Система введения устройства *ExoSeal*, которая минимизирует или исключает замену интродьюсера во время процедуры, делает использование устройства более быстрым и удобным для врача. Визуальные индикаторы помогают специалисту правильно установить устройство. Визуализация процедуры создает максимально комфортные условия для пациента, а система блокировки кнопки высвобождения пробки позволяет гарантировать, что процедура экстравакулярной установки пробки будет совершена корректно. Таким образом преимущества устройства заключаются в легкости использования, безопасности биоабсорбируемой технологии, точности внесосудистого расположения.

Благодаря клинической безопасности и легкости использования, данное устройство для закрытия места пункции артерии обеспечивает надежный гемостаз. В рандомизированном исследовании ECLIPSE, включившем 401 пациента (267 пациентам для гемостаза были использованы устройства *ExoSeal* 6F) успешный гемостаз достигалась в 94% случаев [36]. В исследовании ECLIPSE с использованием 7F устройств, успешный гемостаз достигался в 93% случаев [37]. Среднее время на осуществление гемостаза и длительность постельного режима составляют 4,4 минуты и 2,5 часа при использовании 6 Fr устрой-

ства, а при использовании 7 Fg устройств составляет 3,2 минуты и 3,0 часа, соответственно [36, 37]. Особая технология экстраваascularного расположения пробки не повлекла за собой развития эмболии, инфекции или иных осложнений, которые могут быть связаны с проведением мануальной компрессии [36, 37]. Клинические данные исследования подтверждают безопасность применения устройства ExoSeal с точки зрения сосудистых повреждений, кровотечений в месте сосудистого доступа, инфицирования и повреждение нерва и ишемии нижних конечностей. Недавно опубликованные ретроспективные данные показали успешность достижения гемостаза у пациентов при антероградной пункции поверхностной бедренной артерии при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей [38]. Данные анализа подтверждают достижение успешного гемостаза (100%) без риска серьезных осложнений.

Заключение

Мануальная компрессия остается «золотым стандартом» для достижения гемостаза при пункции бедренной артерии. Пассивные устройства FemoStop и Clamp Ease имеют высокие показатели успеха в достижении гемостаза и могут быть безопасно использованы у большинства пациентов. Клиническое применение остальных пассивных устройств на данный момент сомнительно, так как их влияние на гемостаз незначительное, а их использование не сокращает продолжительность постельного режима. Все активные устройства сокращают время гемостаза, уменьшают продолжительность постельного режима, примерно в одинаковой степени. Все исследования не в достаточной мере позволяют оценить эффективности и безопасности использования устройств для закрытия места пункции, в связи с различиями в количестве пациентов, особенностями процедуры, опытом интервенционного хирурга, проводимой антитромботической терапии. В отсутствии установленных факторов риска в месте пункции, в целом устройства для закрытия места пункции не оказывают большого влияния на осложнения.

Пациенты с исходно высоким риском кровотечений также могут получить максимум пользы

от установки данных устройств. Уменьшить риск осложнений при установке данного типа устройств возможно при выявлении факторов риска пункции бедренной артерии.

Значительно снизить риск осложнений в месте пункции позволяет предварительное ультразвуковое исследование бедренных артерий и интраоперационная ангиография места доступа по завершению процедуры для решения вопроса об установке данных устройств. В случае обнаружения факторов риска, выбор интервенционного хирурга должен в пользу мануального гемостаза.

На сегодняшний день в последних модификациях устройств для закрытия места пункции реализованные самые современные технологии, которые позволяют добиться эффективного, безопасного и клинически подтвержденного гемостаза, используя при этом безопасные биоабсорбируемые компоненты устройств, легкость и простоту их использования.

Устройства для закрытия места пункции артерии стали опорой для интервенционных хирургов, проводящих диагностические и эндоваскулярные вмешательства в больших объемах, в связи со способностью уменьшать время гемостаза и длительность постельного режима. Невозможно переоценить и тот факт, что как только отдельная катетеризационная лаборатория привыкнет к конкретному устройству и обучит методике гемостаза интервенционных хирургов на большом количестве устройств, это сможет продемонстрировать низкий уровень сосудистых осложнений, снизить время гемостаза и увеличить пропускную способность отделения. ■

Литература

1. Nguyen N., Hasan S., Caufield L., et al. Randomized controlled trial of topical hemostasis pad use for achieving vascular hemostasis following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2007; 69: 801–807.
2. Mlekusch W., Minar E., Dick P., et al. Access site management after peripheral percutaneous transluminal procedures: Neptune pad compared with conventional manual compression. *Radiology* 2008; 249: 1058–1063.
3. Balzer J.O., Schwarz W., Thalhammer A., et al. Postinterventional percutaneous closure of femoral artery access sites using the Clo-Sur PAD device: Initial findings. *Euro Radiology* 2007; 17: 693–700.
4. Nader R.G., Garcia J.C., Drushal K., et al. Clinical evaluation of Syvek Patch in patients undergoing interventional, EPS and diagnostic cardiac catheterization procedures. *J Invasive Cardiology* 2002; 14: 305–307.
5. Applegate R.J., Sacrinty M.T., Kutcher M.A., et al. Propensity score analysis of vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention using thrombin hemostatic patch-facilitated manual compression. *J Invasive Cardiology* 2007; 19: 164–170.
6. Kunert M., Gremmler B., Schleiting H., et al. Use of FemoStop system for arterial puncture site closure after coronary angioplasty. *J Invasive Cardiology* 2004; 16: 240–242.
7. Pracyk J.B., Wall T.C., Longabaugh J.P., et al. A randomized trial of vascular hemostasis techniques to reduce femoral vascular complications after coronary intervention. *American J Cardiology* 1998; 81: 970–976.
8. Juergens C.P., Leung D.Y., Crozier J.A., et al. Patient tolerance and resource utilization associated with an arterial closure versus an external compression device after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2004; 63: 166–170.
9. Gall S., Tarique A., Natarajan A., et al. Rapid ambulation after coronary angiography via femoral artery access: A prospective study of 1,000 patients. *J Invasive Cardiology* 2006; 18: 106–108.
10. Bhatt D.L., Raymond R.E., Feldman T., et al. Successful “pre-closure” of 7Fr and 8Fr femoral arteriotomies with a 6Fr suture-based device (the Multicenter Interventional Closer Registry). *Am J Cardiology* 2002; 89: 777–779.
11. Lee W.A., Brown M.P., Nelson P.R., et al. Midterm outcomes of femoral arteries after percutaneous endovascular aortic repair using the Preclose technique. *J Vascular Surgery* 2008; 47: 919–923.
12. Gerckens U., Cattelaens N., Lampe E.G., Grube E. Management of arterial puncture site after catheterization procedures: Evaluating a suture-mediated closure device. *American J Cardiology* 1999; 83: 1658–1663.
13. Baim D.S., Knopf W.D., Hinohara T., et al. Suture-mediated closure of the femoral access site after cardiac catheterization: Results of the suture to ambulate and discharge (STAND I and STAND II) trials. *American J Cardiology* 2000; 85: 864–869.
14. Carere R.G., Webb J.G., Ahmed T., et al. Initial experience using Prostar: a new device for percutaneous suture-mediated closure of arterial puncture sites. *Catheter Cardiovascular Diagnostic* 1996; 37: 367–72.
15. Sanborn T.A., Ogilby J.D., Ritter J.M., et al. Reduced vascular complications after percutaneous coronary interventions with a nonmechanical suture device: results from the randomized RACE study. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2004; 61: 327–32.
16. Branzan D., Sixt S., Rastan A., et al. Safety and efficacy of the StarClose vascular closure system using 7-F and 8-F sheath sizes: A consecutive single-center analysis. *J Endovascular Therapy* 2009; 16: 475–482.
17. Hermiller J.B., Simonton C., Hinohara T., et al. The StarClose Vascular Closure System: Interventional results from the CLIP study. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2006; 68: 677–683.
18. Deuling J.H., Vermeulen R.P., Anthonio R.A., et al. Closure of the femoral artery after cardiac catheterization: A comparison of Angio-Seal, StarClose, and manual compression. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2008; 71: 518–523.
19. Chiu A.H., Coles S.R., Tibballs J., et al. The StarClose vascular closure device in antegrade and retrograde punctures: A single-center experience. *J Endovascular Therapy* 2010; 17: 46–50.

20. Williams R.E., Angel C.Y., Bourkaib R., et al. Multicenter safety and efficacy analysis of assisted closure after antegrade arterial punctures using the StarClose device. *J Endovascular Therapy* 2007; 14: 498–505.
21. Gray B.H., Miller R., Langan E.M., et al. The utility of the StarClose arterial closure device in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vascular Surgery* 2009; 23: 341–344.
22. Branzan D., Sixt S., Rastan A., et al. Safety and efficacy of the StarClose vascular closure system. *J Endovascular Therapy* 2009; 16: 470–475.
23. Gonsalves M., Walkden M., Belli A.M. Laceration of the common femoral artery following deployment of the StarClose vascular closure system. *Cardiovascular Intervention Radiology* 2008; 31: 817–820.
24. Stone P.A., Campbell J.E., Andrews K.H., et al. Posterior wall capture and resultant common femoral occlusion complicating StarClose access closure. *J Vascular Surgery* 2008; 48: 469–471.
25. Bent C.L., Kyriakides C., Matson M. Femoral artery stenosis following percutaneous closure using a StarClose closure device. *Cardiovascular Intervention Radiology* 2008; 31: 814–816.
26. Doyle B.J., Godfrey M.J., Lennon R.J., et al. Initial experience with the Cardiva Boomerang vascular closure device in diagnostic catheterization. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2007; 69: 203–208.
27. Mooney M.R., Ellis S.G., Gershony G., et al. Immediate sealing of arterial puncture sites after cardiac catheterization and coronary interventions: initial US feasibility trial using the Duett vascular closure device. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2000; 50: 96–102.
28. Scheinert D., Sievert H., Turco M.A., et al. The safety and efficacy of an extravascular, water-soluble sealant for vascular closure: Initial clinical results for Mynx. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2007; 70: 627–633.
29. Azmoon S., Pucillo A.L., Aronow W.S., et al. Vascular complications after percutaneous coronary intervention following hemostasis with the Mynx vascular closure device versus the Angio-Seal vascular closure device. *J Invasive Cardiology* 2010; 22: 175–178.
30. Sanborn T.A., Gibbs H.H., Brinker J.A., et al. A multicenter randomized trial comparing a percutaneous collagen hemostasis device with conventional manual compression after diagnostic angiography and angioplasty. *J American Cardiology* 1993; 22: 1273.
31. Bavry A.A., Raymond R.E., Bhatt D.L., et al. Efficacy of a novel procedure sheath and closure device during diagnostic catheterization: The multicenter randomized clinical trial of the FISH device. *J Invasive Cardiology* 2008; 20: 152–156.
32. Cremonesi A., Castriota F., Tarantino F., et al. Femoral arterial hemostasis using the Angio-Seal system after coronary and vascular percutaneous angioplasty and stenting. *J Invasive Cardiology* 1998; 10: 464–9.
33. Bui Q.T., Kolansky D.M., Bannan A., et al. “Double wire” Angio-Seal closure technique after balloon aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2010; 75: 488–492.
34. Martin J.L., Pratsos A., Magargee E., et al. A randomized trial comparing compression, Perclose Proglide and Angio-Seal VIP for arterial closure following percutaneous coronary intervention: The CAP trial. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2008; 71: 1–5.
35. Cordis Cordis EXOSEAL Vascular Closure Device. <http://www.cordis.com/emea/il/product/exoseal-vascular-closure-device>
36. Wong S.C., Bachinsky W., Cambier P., et al. A randomized comparison of a novel bioabsorbable vascular closure device versus manual compression in the achievement of hemostasis after percutaneous femoral procedures: The ECLIPSE (Ensure’s Vascular Closure Device Speeds Hemostasis Trial). *JACC Cardiovascular Intervention* 2009; 2: 785–793.
37. Wiemer M., Langer C., Fichtlscherer S., et al. First-in-man experience with a new 7F vascular closure device (EXOSEAL TM): The 7F ECLIPSE study. *J Intervention Cardiology* 2012; 25: 518–525.
38. Rimon U., Khaitovich B., Yakubovich D., et al. The Use of ExoSeal Vascular Closure Device for Direct Antegrade Superficial Femoral Artery Puncture Site Hemostasis. *J. Cardiovascular Intervention Radiology* 2014: 11.

УСЛОВИЯ ПРИЕМА НАУЧНЫХ РАБОТ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК МЕДСИ»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию следует соблюдать следующие правила:

- Статья для публикации должна быть написана на русском языке и иметь реферат на русском языке;
- Статьи предоставляются в редакцию на электронном носителе или по электронной почте на адрес abramov.is@medsigroup.ru в прикрепленном файле в текстовом редакторе Word (не ниже Windows 2000). Текст должен быть оформлен шрифтом Times New Roman 12 кегля с полуторным интервалом и полями: сверху 20 мм, снизу 25 мм, слева 30 мм, справа 10 мм;
- Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней без пропусков и литературных добавлений;
- Объем статьи не должен превышать:
 1. Передовая статья, обзор, лекция – 20 страниц.
 2. Оригинальная статья – 12 страниц.
 3. Рекомендации для врачей – до 10 страниц.
 4. Рецензии, информация, хроника – 3 страницы.
- Статья должна иметь следующие разделы:

Титульный лист – включает название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, из которого вышла работа;

Реферат – не более 200 слов, отражающих цель, основные методы исследования, важнейшие результаты;

Основной текст – включает следующие разделы: введение, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список;

Таблицы – каждая таблица должна иметь номер и название. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер;

Рисунки – должны быть четкими, легко воспроизводимыми. Оригиналы макрофотографий предоставляются в формате tif или jpeg отдельными файлами. Подписи к рисункам (фотографиям) прилагаются на отдельном листе. В тексте необходимо указать место рисунка (фотографии) и его порядковый номер;

Библиографический список – библиографические описания источников в списке литературы располагаются в порядке их упоминания в тексте статьи и нумеруются арабскими цифрами. Библиографический список оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Ссылки на цитируемые работы в тексте указываются в виде их

порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры:

1. Коновалов Г. А. 20-летний опыт применения иммуносорбции и реофереза в клинической практике. // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы научно-практической конференции 23 – 24 мая 2007 г. М., 2007. с. 5.
2. Чучалин А. Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. «Вестник МЕДСИ», №1, 2008. с. 19 – 23.

- Статья должна быть тщательным образом проверена автором;
- Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия;
- Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т. п.); названия лекарственных средств – Государственной Фармакопее, единицы физических величин – международной системе единиц (СИ);
- Данные об авторах (фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города, страны) предоставляются в редакцию с указанием адреса для переписки, номера телефона и e-mail для связи.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Телефон (495) 254-44-36,
факс (495) 254-44-93
E-mail: abramov.is@medsigroup.ru
Учредитель ЗАО ГК МЕДСИ
Тираж 1071 экз.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации СМ И ПИ № ФС77-34959 от 13 января 2009 г.



Одно из самых современных медицинских учреждений Москвы

Мы открылись!

Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Красной Пресне

(495) 7 800 500



КДЦ на Красной Пресне

- ✓ Все виды качественных высокотехнологичных медицинских услуг
- ✓ Самое современное оборудование
- ✓ Прием взрослых и детей
- ✓ Соответствие мировым стандартам обслуживания

Уникальные центры компетенции:

- ✓ Мужского и женского здоровья
- ✓ ЛОР-заболеваний для детей и взрослых
- ✓ Семейного здоровья
- ✓ Персонализированной медицины (новейшие методы диагностики и лечения, основанные на генетических особенностях конкретного человека)

Отделения:

- ✓ Педиатрия
- ✓ Терапия и кардиология
- ✓ Офтальмология
- ✓ Неврология
- ✓ Функциональная диагностика
- ✓ Современная лаборатория
- ✓ **Дневной стационар**
- ✓ Диагностики (рентген, КТ, МРТ и др)
- ✓ Амбулаторной хирургии (с использованием ангиографической установки)
- ✓ Эндоскопии и гастроэнтерологии
- ✓ Стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
- ✓ Центр боли
- ✓ Центр ревматологии



Располагается в самом центре города, в шаговой доступности от метро Краснопресненская.

📍 ул. Красная Пресня, д. 16 стр. 2

(495) 7 800 500

www.meds.ru

И М Е Ю Т С Я П Р О Т И В О К А З А Н И Я
Н Е О Б Х О Д И М А К О Н С У Л Ь Т А Ц И Я С П Е Ц И А Л И С Т А