

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ ANALYTICAL REVIEWS OF LITERATURE

УДК 616.12-07

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ – НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ТЕНДЕНЦИИ (по материалам on-line издания *Cardiac Interventions Today*)

А. Л. МУРАШКОВСКИЙ, В. И. ГАНЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В обзоре материалов, опубликованных в on-line издании «*Cardiac Interventions Today*» за 2015 год (Vol. 9), рассматриваются такие актуальные вопросы интервенционной кардиологии, как оказание помощи при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком, и стратегия антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, кардиогенный шок, коронарная реперфузия, остаточная реактивность тромбоцитов.

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY – NEWS, EVENTS AND TRENDS («*Cardiac Interventions Today*»)

A. L. MURASHKOVSKY, V. I. GANYUKOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

In the review of publications in the «*Cardiac Interventions Today*» on-line edition (2015; Vol. 9) have been discussed such topical issues in interventional cardiology as treatment of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and the strategy of antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention.

Key words: myocardial infarction, STEMI, cardiogenic shock, antiplatelet medication, platelet function tests, high on-treatment platelet reactivity.

«От времени «дверь – баллон» к времени «дверь – разгрузка» – так озаглавлено сообщение **N. Kapur** (Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts), в котором обсуждается проблема оказания неотложной помощи при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI), осложненном кардиогенным шоком.

Является ли немедленное выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (PCI) лучшим выбором для этой категории пациентов? Незыблемая парадигма современной терапии STEMI – достижение коронарной реперфузии. В качестве основного критерия при этом используется время «дверь – баллон» (DTB) <90 минут. Это время определяют как интервал между записью первой кардиограммы, выявившей элевацию ST, и реперфузией окклюзированной коронарной артерии. Вместе с тем данные последних исследований показывают, что DTB <90 минут не дает существенных преимуществ при переднем STEMI или при кардиогенном шоке. Более того, несмотря на своевременность реперфузии, около 10 % больных умирают в течение госпитализации,

а у выживших прогрессирует хроническая сердечная недостаточность. Из них 39 % умирают в течение 5 лет [1–4]. Все это заставляет пересмотреть терапевтические приоритеты при STEMI, осложненном кардиогенным шоком. Несмотря на то что коронарная реперфузия, безусловно, необходима, возможно, интервенционист должен направить усилия на снижение кислородной потребности миокарда и поддержку системной гемодинамики прежде, чем добиваться реперфузии.

Braunwald и Kloner назвали реперфузию миокарда «обоюдоострым мечом» вследствие того факта, что восстановление кровотока способствует гибели кардиомиоцитов в результате реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда [5].

В зависимости от длительности ишемии (артериальной окклюзии), миокард может быть либо оглушен, либо перейти к стадии необратимого повреждения. Реперфузия эффективно восстановит миокардиальный кровоток и станет пусковым механизмом клеточного некроза и увеличения размеров инфаркта [6].

Для того чтобы представить себе распространенность резидуального повреждения после успешной и своевременной реперфузионной терапии при STEMI передней локализации, следует ознакомиться с результатами исследования CRISP-AMI, которые показали, что через неделю после успешной реперфузионной терапии около 40 % миокарда было некротизировано [7].

Следовательно, необходимо использовать стратегию, которая позволила бы ограничить реперфузионное повреждение миокарда. Исходя из этой предпосылки, была пересмотрена парадигма DTV и исследовано предположение, что первоочередное снижение потребности миокарда в кислороде путем разгрузки левого желудочка и намеренно отсроченная коронарная реперфузия (что, конечно же, противоречит стремлениям любого истинного интервенциониста) приведут к уменьшению размеров зоны инфаркта.

Новыми научными аспектами этой работы являются, во-первых, сама концепция, что разгрузка левого желудочка и отсроченная реперфузия позволяют добиться уменьшения зоны инфаркта, несмотря на тяжесть ишемии, и, во-вторых, использование левопредсердно-бедренного обхода как метода разгрузки левого желудочка.

В завершенной серии экспериментов было получено 43 %-ное уменьшение размеров зоны инфаркта.

«Дверь – разгрузка» – новые реалии или фикция?» – таким вопросом N. Кариг завершает свое сообщение. Первичная разгрузка сердца при помощи устройств циркуляторной поддержки и реперфузия, выполненная лишь тогда, когда она станет безопасной, – эта концепция не должна вызывать у нас отторжения. Во-первых, нам известно, что перфузия миокарда управляется соотношением нескольких факторов, таких как коронарное перфузионное давление и давление наполнения левого желудочка, потребность миокарда в кислороде и его доставка. Эффект неотложной циркуляторной поддержки может сместить баланс этих факторов в пользу оптимальной перфузии миокарда. Во-вторых, следует учесть опыт хирургов, которые при лечении STEMI начинают с кардиопульмонального обхода, затем проходит некоторое время, в течение которого целевая артерия остается окклюзированной, прежде чем с пуском кровотока по шунту будет достигнута реперфузия. В-третьих, результаты анализа регистра USPELLA показали, что имплантация устройства Impella перед выполнением PCI при STEMI, осложненном шоком, улучшает выживаемость [8].

Полученные в эксперименте преคลินิกские данные убеждают, что «механическое кондиционирование» миокарда с использованием стратегии первичной разгрузки активирует механизмы защиты миокарда, уменьшающие зону инфаркта.

Более широкое использование циркуляторной поддержки позволит лучше понять коронарную физиологию и гемодинамику и прийти к оптимальной терапии кардиогенного шока при STEMI. Будем ли мы в конечном счете использовать стратегию «дверь – разгрузка» взамен стратегии «дверь – баллон»? Необходимо получить ответы еще на многие вопросы, прежде чем эта концепция станет клинической реальностью.

Полемическое сообщение **David J. Schneider** (University of Vermont Health Network in Burlington, Vermont) «Исследование функции тромбоцитов – индивидуализация лечения?» посвящено обсуждению клинического применения исследований остаточной реактивности тромбоцитов с целью оптимального выбора антитромбоцитарной терапии у пациентов после коронарной интервенции.

Повышенные показатели остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии (HTPR) позволяют уже во время выполнения интервенционного вмешательства идентифицировать пациентов с высоким риском последующего развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В работе N. J. Breet et al. [9] приведены результаты исследования, в котором функция тромбоцитов была изучена более чем у 1 тыс. пациентов. Применялись световая трансмиссионная агрегометрия (LTA) и VerifyNow P2Y12 (Accriva Diagnostics). Несмотря на очень сильную корреляцию HTPR и последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, оказалось, что предсказательная ценность отрицательного результата теста (NPV) значительно выше (>90 %) предсказательной ценности положительного результата (PPV) (<15 %).

В исследовании GRAVITAS, которое изучало влияние терапии клопидогрелем в дозах, определенных на основании информации, полученной с помощью VerifyNow, на основные сердечно-сосудистые события после имплантации стентов с лекарственным покрытием, были включены 2 214 пациентов с HTPR [10]. Назначение клопидогреля этим больным в высоких дозах (150 мг) в сравнении с использованием стандартных доз (75 мг) не привело к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, уменьшению частоты развития нефатальных инфарктов миокарда и тромбозов стентов. Таким образом, исследова-

ние не дало аргументов в пользу выбора терапии на основании исследования остаточной реактивности тромбоцитов.

Однако клиническая значимость результатов GRAVITAS ограничивалась рядом обстоятельств. Порог для определения НТТРв исследовании был слишком высок. Фармакодинамическая эффективность высоких доз клопидогреля не тестировалась, и, возможно, они не приводили к снижению реактивности тромбоцитов. Кроме того, малое количество неблагоприятных клинических событий само по себе ограничивало значимость результатов и выводов.

В исследовании TRIGGER-PCI были учтены два из этих обстоятельств [11], порог для идентификации НТТР был снижен до 208 единиц реактивности. Пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов рандомизировались в группы, получавшие прасугрель или стандартные дозы клопидогреля (75 мг). Фармакодинамическая оценка демонстрировала эффективное подавление НТТР в группе пациентов, получавших прасугрель. Тем не менее исследование было досрочно прекращено из-за того, что количество неблагоприятных событий было очень низким и различий в обеих исследуемых группах не имело.

В исследовании ARCTIC сравнивались две стратегии антиагрегантной терапии – стандартная и измененная в соответствии с результатами теста VerifyNow [12]. У пациентов с НТТР лечение дополнялось более высокой дозой клопидогреля или празугреля. Исследование включило 2 440 больных. В обеих группах неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечались с одинаковой частотой (34,6 % против 31,1 %; $P=0,10$).

Результаты исследования TRILOGYACS показали, что пациенты, получавшие прасугрель, имели более низкую реактивность тромбоцитов в сравнении с пациентами, получавшими клопидогрель [13]. Несмотря на этот существенный фармакодинамический эффект, в группе пациентов, получавших прасугрель, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не была ниже. Более того, отсутствовала существенная связь между уровнем реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистыми событиями.

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов связана с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарной интервенции. При этом прогностическое значение высокой реактивности тромбоцитов после коронарного стентирования выше, чем у пациентов, получающих только медикаментозную терапию. Несмотря на значимость этой корреляции,

чувствительность и специфичность теста в отношении прогноза последующих ишемических событий весьма скромна – на уровне $60\pm 10\%$. Предсказательная ценность положительного результата низка ($\sim 11\%$), тогда как предсказательная ценность отрицательного результата превышает 90 %. Тест не пригоден для выявления пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. По мнению автора, результаты исследования функции тромбоцитов не должны использоваться для выбора терапии. Несмотря на то что исследование функции тромбоцитов не позволяет индивидуализировать антитромбоцитарную терапию, этот тест полезен для оценки эффекта проводимого лечения.

Высокая реактивность тромбоцитов – это только фактор риска возможного тромбоза стента, но не его диагностический маркер. Тромбоцитарный ответ на терапию клопидогрелем складывается из реакции тромбоцитов на блокатор P2Y₁₂ рецепторов и влияющей на этот процесс совокупности клинических факторов – вариантов течения и сценариев терапии ИБС, а также коморбидного фона. Учет данной совокупности, по-видимому, и лежит в основе индивидуализации антитромбоцитарной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: e78–e140.
2. Menees D. S., Peterson E. D., Wang Y. et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 901–909.
3. Sleeper L. A., Ramanathan K., Picard M. H. et al. SHOCK Investigators. Functional status and quality of life after emergency revascularization for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 266–273.
4. Ezekowitz J. A., Kaul P., Bakal J. A. et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 13–20.
5. Braunwald E., Kloner R. A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1713–1719.
6. Ong S. B., Samangouei P., Kalkhoran S. B., Hausenloy D. J. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 78C: 23–34.
7. Patel M. R., Smalling R. W., Thiele H. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA.* 2011; 306: 1329–1337.
8. O'Neill W. W., Schreiber T., Wohns D. H. et al. The current use of Impella 2,5 in acute myocardial infarction

complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J. Interv. Cardiol.* 2014; 27: 1–11.

9. *Breet N. J., van Werkum J. W., Bouman H. J.* et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303: 754–762.

10. *Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S.* et al. GRAVITAS Investigators. Standard – vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011; 305: 1097–1105.

11. *Trenk D., Stone G. W., Gawaz M.* 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 (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 2159–2164.

12. *Collet J. P., Cuisset T., Rangé G.* et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2100–2109.

13. *Gurbel P. A., Erlinge D., Ohman E. M.* et al. TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA.* 2012; 308: 1785–1794.

Статья поступила 14.07.2015

Для корреспонденции:

Мурашковский Андрей Леонидович
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 34-01-03
E-mail: muraal@kemcardio.ru

For correspondence:

Murashkovsky Andrey
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 34-01-03
E-mail: muraal@kemcardio.ru