

УДК 616.127-007.62-036

## Старые проблемы и новые технологии в лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией

2 июня 2016 г. на базе ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) состоялась вторая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии», на которой ведущие украинские специалисты и зарубежные гости обсуждали инновации в сфере интервенционных вмешательств, хирургической болезни сердца и сердечной недостаточности.

**Директор ГУ «Институт сердца МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров** рассказал о современных возможностях экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

В Украине ежегодно возникает около 50 тыс. случаев ОИМ, и каждый седьмой случай становится фатальным. Даже своевременная госпитализация в специализированный кардиоцентр с возможностью выполнения экстренной коронарографии и чрескожной ангиопластики не гарантирует спасения всех тяжелых больных. В некоторых случаях стентирование не эффективно из-за многососудистого поражения венечных артерий (ВА), а иногда процедуру невозможно выполнить в связи со сложной локализацией окклюзии (на уровне бифуркации, передней межжелудочковой ветви левой ВА – ЛВА). В то же время без экстренной реваскуляризации эти больные обречены. Открытое аортокоронарное шунтирование (АКШ) по жизненным показаниям в первые часы ОИМ – сложная операция с высоким риском. Летальность в лучших клиниках мира составляет от 12 % (А. Assmann, 2013, Германия) до 17 % (М. Saceres, 2012, США). Профессор Б.М. Тодуров доложил об опыте проведения таких операций в Институте сердца.

С 2011 по 2015 г. были экстренно прооперированы 129 пациентов с ОИМ (средний возраст  $(62,0 \pm 12,5)$  года; 87 мужчин) в пределах 12 ч от начала симптомов. Докладчик отметил низкую осведомленность населения об ОИМ, поэтому остается актуальной проблема поздней обращаемости: относительно небольшое количество больных поступают в пределах окна терапевтических воз-

можностей. У 100 (77,5 %) пациентов диагностировали ОИМ с элевацией сегмента ST, у 29 (22,5 %) – ОИМ без элевации сегмента ST; 9 больных имели критически сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – меньше 25 %. У большинства пациентов ( $n = 114$ ) во время ангиографии выявлено самое неблагоприятное – поражение трех ВА, в 69 % случаев – с поражением ствола ЛВА. У 9 пациентов диагностирована острая митральная недостаточность.

У 15 (11,7 %) больных до операции предпринимали попытки коронарного стентирования, но в связи с неэффективностью данной процедуры принимали решение о выполнении экстренного АКШ. В 13 случаях пациентов направляли на операцию в состоянии кардиогенного шока.

Поддержание гемодинамики для выполнения сложного стентирования или АКШ у столь тяжелых больных делает возможным применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Аппарат ЭКМО обеспечивает до 100 % кровообращения и позволяет пациенту пережить критический период. После внедрения ЭКМО в Институте сердца удалось снизить госпитальную летальность при ОИМ до 4,2 %, в основном за счет спасения пациентов с кардиогенным шоком, стволыми и бифуркационными поражениями КА, у которых ранее проведение реваскуляризации миокарда считалось невозможным.

В 35 (27,2 %) случаях применяли внутриаортальную баллонную контрпульсацию – метод поддержки насосной функции ЛЖ путем введения в аорту специального баллона, который раздувается синхронно с пульсовой волной, создавая дополнительное давление. Баллонная контрпульсация добавляет к сердечному выбросу всего 10–15 %, но для некоторых больных в состоянии кардиогенного шока с критически сниженной ФВ ЛЖ эта небольшая поддержка становится решающей.

У 107 из 129 пациентов с ОИМ выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. У 9 больных одновременно проводили пластику митрального клапана. В 22 случаях операцию выполняли на работающем сердце без аппарата искусственного кровообраще-

ния, что было продиктовано наличием у пациентов цереброваскулярного заболевания и высоким риском ишемического поражения головного мозга.

Только у 9 больных АКШ выполняли с использованием в качестве шунта *a. mammaria*, что было обусловлено дефицитом времени для ее выделения. В остальных случаях применяли венозные шунты с целью как можно быстрее возобновить кровоснабжение миокарда.

В результате у 105 (81,4 %) пациентов была достигнута полная реваскуляризация миокарда (шунтированы не менее трех ВА). Госпитальная летальность составила 12,4 % (умерли 16 из 129 пациентов), что соответствует результатам, полученным в лучших зарубежных клиниках.

Летальность была обусловлена в основном кардиогенным шоком у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, в 2 случаях – острой митральной недостаточностью. Она, как правило, развивается при инфарктах с поражением огибающей ветви ЛВА, что вызывает некроз папиллярных мышц вплоть до их отрыва и острой несостоятельности клапана.

В послеоперационный период у 103 (79,8 %) пациентов сохранялась сердечная недостаточность (СН), которая требовала инотропной поддержки дольше 48 ч. У 7 больных развилась почечная недостаточность, что обусловило необходимость проведения диализа. У 9 пациентов в связи с развитием легочной гипертензии наблюдали дыхательную недостаточность. В 9 случаях наблюдали энцефалопатию, связанную с острым падением гемодинамики или с мультифокальным атеросклеротическим поражением с вовлечением мозговых сосудов.

Таким образом, опыт Института сердца подтверждает целесообразность и эффективность выполнения экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОИМ и нестабильной гемодинамикой, в состоянии кардиогенного шока или в случаях неэффективного эндоваскулярного вмешательства. Летальность 12,4 % можно считать приемлемой, учитывая, что без операции практически все пациенты этой группы не имели шансов выжить.

**Заведующий отделением эндоваскулярной хирургии и ангиографии ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Андрей Валерьевич Хохлов** прокомментировал возможности интервенционных и аппаратных методов лечения ишемической кардиомиопатии (ИКМП) с дисфункцией ЛЖ.

ИКМП – патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, которые развиваются в результате хронической ишемии и эпизодов острой ишемии. Основными проявлениями ИКМП являются дилатация камер сердца и симптомокомплекс хронической СН (ХСН). Соответственно, два основных направления лечения таких больных

включают восстановление перфузии гибернированного миокарда и лечение ХСН, которое в свою очередь состоит из оптимальной медикаментозной терапии и аппаратных методов.

Из современных аппаратных методов лечения СН доказано положительное влияние на прогноз имплантации кардиовертера-дефибриллятора и устройств ресинхронизирующей терапии. К сожалению, в связи с высокой стоимостью они очень редко применяются в Украине. По этой же причине практически не используются механические устройства помощи желудочкам сердца. За рубежом они широко применяются в качестве моста к трансплантации сердца, а также пожизненной терапии у пациентов, которым трансплантация противопоказана или при длительном ожидании донорского органа.

В повседневной практике часто приходится принимать решение о проведении хирургической реваскуляризации или продолжении консервативного ведения пациентов с ИКМП и тяжелой дисфункцией ЛЖ. В научном сообществе продолжается обсуждение преимуществ того или иного подхода и роль предикторов риска. Периоперационные риски необходимо сопоставлять с потенциальной долгосрочной пользой от восстановления кровоснабжения жизнеспособной части миокарда. На выбор тактики влияет множество факторов. Как отметили в недавнем обзоре, посвященном этой теме, американские авторы (E.J. Velazquez, R.O. Bonow, 2015), генетика, биомаркеры, ишемия, оценка жизнеспособности миокарда, наличие митральной недостаточности не имеют такого влияния на решение о выполнении АКШ, как риск внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда (ИМ), оценка функциональной способности миокарда, наличие многососудистого поражения ВА и тяжесть ремоделирования ЛЖ (конечносистольный объем ЛЖ  $\geq 79$  мл/м<sup>2</sup>). С другой стороны, наличие тяжелой почечной недостаточности, меньшие значения конечносистольного объема ЛЖ (< 79 мл/м<sup>2</sup>), ФВ ЛЖ > 28 %, однососудистое поражение венечного русла и ограниченная функциональная способность (< 300 м в тесте 6-минутной ходьбы) считаются факторами в пользу медикаментозного ведения пациентов.

Современные технологии делают возможной реваскуляризацию миокарда даже у тяжелых пациентов с критической дисфункцией ЛЖ и в состоянии кардиогенного шока. В Институте сердца при выполнении АКШ и катетерной реваскуляризации для поддержки циркуляции успешно применяются технология ЭКМО и внутриаортальная баллонная контрпульсация. К зарубежным разработкам последних лет относятся аксиальные катетерные насосы типа Impella, которые перекачивают кровь из ЛЖ в восходящий отдел аорты, обеспечивая циркуляцию от 2,5 до 5 л/мин. Устройство устанавливается эндоваскулярно

но – через феморальный или аксиллярный доступ, для временной (до 6 ч) поддержки кровообращения при эндоваскулярных вмешательствах, сопряженных с высоким риском у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением ВА и низкой ФВ ЛЖ. Также устройство Impella может применяться для более длительной (до 4 дней) разгрузки ЛЖ у пациентов с кардиогенным шоком в результате ОИМ или после открытых операций на сердце.

Похожее по принципу и показаниям устройство TandemHeart представляет собой портативный экстракорпоральный насос, который перекачивает оксигенированную кровь из левого предсердия в одну или обе бедренные артерии. Система также имплантируется через катетерный доступ и обеспечивает циркуляцию до 5 л/мин в течение нескольких часов – 14 дней.

Еще одна инновация в интервенционной кардиологии связана с использованием биодеградирующих стентов. Идея заключается в том, что каркас для восстановления просвета сосуда необходим временно, а биодеградирующий стент восстанавливает кровоток по КА, не оставляя после себя никаких следов. Теоретически обоснованы следующие преимущества биодеградирующих стентов перед традиционными металлическими:

- исключение постоянного источника раздражения и воспаления;
- сосуд остается свободным для повторных вмешательств;
- позволяют использовать неинвазивные методы обследования сосудов (компьютерную томографическую коронарную ангиографию).

Вместе с тем доказательная база в поддержку этой новой технологии эндоваскулярного лечения еще не накоплена, поэтому о клинических преимуществах говорить рано.

Таким образом, золотым стандартом лечения пациентов с ИКМП остается оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной кардиальной смерти и выполнении хирургической реваскуляризации (АКШ). Но в отдельных случаях, например при наличии тяжелой сопутствующей патологии, повышающей операционный риск, интервенционная реваскуляризация с применением современных технологий может быть эффективной альтернативой открытому хирургическому вмешательству.

**Кардиохирург ГУ «Институт сердца МЗ Ук-раины», кандидат медицинских наук Олег Валерьевич Зеленчук** продолжил тему хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в свете данных доказательной медицины и рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК).

На современном уровне кардиохирургии прямая реваскуляризация миокарда является достаточно безопасной операцией с госпитальной летальностью 1–3 %. Низкая ФВ ЛЖ отрицательно влияет на эффективность АКШ, летальность в этой подгруппе больных достигает 10 %. Тем не менее хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) с тяжелой ХСН по сравнению с медикаментозным в большей мере повышает качество жизни и выживаемость больных, что было показано в исследовании STICH. По результатам анализа базы данных университета Дюка (США) с 25-летним опытом хирургического лечения ИКМП, 5-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 61 против 37 % в группе консервативной терапии (С.М. О'Сонпог и соавт., 2002).

Выявление дисфункциональных, но жизнеспособных сегментов миокарда, функция которых может быть восстановлена после успешной реваскуляризации, имеет решающее значение в определении тактики ведения пациентов. В современных европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда рекомендуется выполнять АКШ у пациентов с ФВ ЛЖ < 35 % только при наличии жизнеспособного миокарда. В рекомендациях ЕОК по лечению пациентов с СН не рекомендуется выполнение АКШ у пациентов с дисфункцией ЛЖ без симптомов стенокардии и без наличия жизнеспособного миокарда.

Перспектива восстановления насосной функции сердца и насколько это восстановление будет клинически значимым – главный вопрос, стоящий перед кардиологами и кардиохирургами. Для корректного решения вопроса о прогностическом преимуществе АКШ у больных с ИБС и хронической дисфункцией ЛЖ необходимо проведение дополнительных исследований, включая стресс-эхокардиографию и миокардиосцинтиграфию. Докладчик продемонстрировал клинические примеры, когда ФВ ЛЖ не соответствует жизнеспособности миокарда: у больного с ФВ ЛЖ 35 % радионуклидный метод выявил 30 % жизнеспособного миокарда, и, наоборот, при ФВ ЛЖ 18 % – более 60 % жизнеспособного миокарда.

Также в ходе доклада были представлены результаты исследования, выполненного на базе Института сердца, в котором на достаточно большой выборке пациентов с ИКМП и сниженной ФВ ЛЖ (n = 179) было показано, что процент жизнеспособного миокарда является решающим предиктором эффективности АКШ и долгосрочных исходов. Трехлетняя выживаемость в группе АКШ у больных с 30–100 % жизнеспособного миокарда составила 81 %, в группе АКШ у пациентов с < 30 % жизнеспособного миокарда – 8,3 %, что меньше, чем у больных, которые получали только медикаментозную терапию (22 %).

Таким образом, пациентам с ИБС и ХСН для решения вопроса о возможности проведения хирур-

гической реваскуляризации необходимо проведение тщательного и полного обследования с оценкой не только степени поражения ВА, но и процента жизнеспособного миокарда. Пациентам с ИБС, клиническими проявлениями стенокардии и СН высоких функциональных классов, множественными гемодинамически значимыми поражениями венечного русла, подходящей для шунтирования анатомией дистальных отделов ВА и сохранением  $\geq 30\%$  жизнеспособного миокарда рекомендуется прямая реваскуляризация.

**Специалист отдела радионуклидной диагностики ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Ирина Васильевна Новерко** рассказала о методах, которые применяются для оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС. В алгоритме оценки жизнеспособности миокарда можно выделить три этапа:

1) фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином;

2) перфузионная сцинтиграфия миокарда с радиофармпрепаратами (РФП);

3) применение других визуализирующих методов – позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии, контрастной эхокардиографии.

Радионуклидная диагностика считается самой надежной: чувствительность и специфичность радионуклидного исследования в оценке наличия участков ишемии и рубцовых изменений миокарда составляет 80–90 %. Принцип миокардиосцинтиграфии заключается в том, что введенный РФП накапливается на мембранах митохондрий кардиомиоцитов, что позволяет с помощью детектора гамма-излучения визуализировать метаболически активные и неактивные (ишемизированные) участки миокарда.

Наиболее часто для миокардиосцинтиграфии применяют препараты, меченные радионуклидами технеция:  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрафосмин. Исследование проводится на двухдетекторной гамма-камере с интегрированной компьютерной томографией. Наиболее распространенная методика оценки жизнеспособности миокарда – однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Количественная оценка жизнеспособности миокарда основана на определении процента включения РФП в 17-сегментной системе координат ЛЖ, при этом жизнеспособной считается ткань с фиксацией 45–50 % препарата и выше.

Метод миокардиосцинтиграфии позволяет определить локализацию и распространенность ишемии миокарда или рубцовых изменений, функциональное значение поражений КА, выявленных при коронарографии, процент жизнеспособного миокарда, а также оценивать эффективность реваскуляризационного лечения в динамике.

Миокардиосцинтиграфия показана пациентам с ИКМП, ФВ ЛЖ  $< 35\%$ , выраженной СН, а также больным после перенесенного ОИМ с обширной областью дисфункции миокарда и тяжелым поражением КА для принятия решений о дальнейшей тактике лечения.

**Профессор кардиологии Джеффри Андерсон (Университет Юта, США)** вызвал живой интерес участников конференции, представив в своей лекции результаты последних исследований в области интервенционной кардиологии, которые способны изменить практику в ближайшем будущем. Одним из них стало исследование ABSORB III, спланированное для подтверждения преимуществ и долгосрочной безопасности биодеградирующих сосудистых каркасов – стентов нового поколения. В этом исследовании пациентов с ИБС рандомизировали в группы стентирования с использованием биодеградирующих каркасов ( $n = 1312$ ) или традиционных металлических стентов с лекарственным покрытием ( $n = 686$ ). Стенты нового типа также покрыты антипролиферативным препаратом (эверолимус), который выделяется в течение 3 мес после стентирования. Биополимерный каркас полностью растворяется в сосудистой стенке в течение 6–24 мес без каких-либо последствий для артерии, что ранее было подтверждено эндоваскулярным ультразвуковым исследованием у пациентов, которых наблюдали в течение 5 лет после стентирования.

В исследовании ABSORB III по результатам однолетнего наблюдения пациентов было показано, что биодеградирующие каркасы не уступают металлическим стентам как по успешности выполнения стентирования, так и по отдаленным результатам. Частота рецидивов стенокардии, тромбоза стентов и повторных реваскуляризаций, а также сердечно-сосудистая смертность не различались между группами. Таким образом, исследование ABSORB III подтвердило безопасность и эффективность биодеградирующих каркасов у пациентов со стабильной стенокардией или стабилизированным острым коронарным синдромом (ОКС) в сроки до 1 года. Более длительные исследования необходимы для подтверждения долгосрочных преимуществ нового типа стентов, которые пока что имеют только теоретическое обоснование.

Следующее исследование, которое прокомментировал профессор Андерсон, повлияло на экспертные рекомендации Американской коллегии кардиологов в отношении длительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после стентирования ВА. В исследовании OPTIDUAL изучали эффективность и безопасность ДАТ клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой в течение 48 мес после интервенционного вмешательства. Получена тенденция к снижению частоты комбинированной

первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, большое кровотечение), не достигшая статистической значимости по сравнению с группой монотерапии ацетилсалициловой кислотой (относительный риск (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,50–1,28;  $p=0,17$ ). В дополнительном анализе частоты ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт) преимущества ДАТ почти достигли порога статистической значимости (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,40–1,02;  $p=0,06$ ). Таким образом, данное исследование подтвердило возможность безопасного продления ДАТ до 48 мес (без значимого повышения частоты кровотечений и смертности) с эффектом пограничного, но статистически не значимого снижения частоты ишемических событий.

Профессор Андерсон считает, что если пациент хорошо переносил ДАТ в течение первого года после стентирования, то ее продление может обеспечить умеренную дополнительную пользу. Эта польза, скорее всего, обусловлена профилактикой повторных ИМ, не связанных с местом стентирования. Также лектор отметил тот факт, что клопидогрель по сравнению с другими ингибиторами P2Y12 (prasugrelom и ticagrelorom) реже вызывает кровотечения. В 2014 г. было завершено еще одно исследование, посвященное ДАТ. В исследовании DAPT изучали ДАТ с prasugrelom, продленную до 30 мес у пациентов с ИБС после стентирования. Отмечено статистически значимое снижение частоты тромбозов стентов и связанных с ними инфарктов, но ценой этих положительных результатов было увеличение частоты кровотечений и тенденция к увеличению риска смерти. В исследовании PEGASUS терапия ticagrelorom дополнительно к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ИМ в анамнезе по сравнению с плацебо статистически значимо снижала частоту комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт), но так же, как в исследовании DAPT, ценой положительных эффектов было увеличение риска кровотечений.

По мнению профессора Андерсона, если в первый год приема ДАТ у пациента не было кровотечений, то можно рассмотреть возможность продления терапии, взвешивая потенциальную пользу и риски. В этом помогают специально разработанные шкалы, например шкала DAPT для оценки риска ишемических и геморрагических событий на фоне терапии prasugrelom.

Похожие рекомендации приводятся в недавно обновленном руководстве Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по длительности ДАТ у пациентов с ИБС. Больным, перенесшим стентирование стентами с лекарственным покрытием по поводу стабильной стенокардии, рекомендуется ДАТ с клопидогрелем

в течение как минимум 6 мес после процедуры (класс рекомендаций I, уровень доказательств B). Пациентам с ОКС (нестабильной стенокардией или ОИМ) после стентирования металлическими стентами или стентами с лекарственным покрытием показана ДАТ ингибиторами P2Y12 (клопидогрелем, prasugrelom или ticagrelorom) в течение как минимум 12 мес (класс рекомендаций I, уровень доказательств B). У пациентов, которые хорошо переносили ДАТ в первый год после стентирования по поводу ОКС, у которых не было кровотечений и отсутствуют значимые факторы риска кровотечений, можно рассмотреть возможность продления ДАТ (с клопидогрелем, prasugrelom или ticagrelorom) за пределами 12 мес (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств A).

В сентябре 2015 г. опубликованы результаты исследования LEADLESS II, которые способны произвести революцию в сфере интервенционного лечения аритмий сердца. В этом исследовании изучали эффективность и безопасность беспроводных кардиостимуляторов. Миниатюрное устройство Nanostim по принципу «все в одном корпусе» имплантируется непосредственно в правый желудочек через эндоваскулярный доступ. В отличие от традиционной технологии кардиостимуляции не требуется формировать подкожное ложе для корпуса устройства, и исчезают проблемы, связанные с повреждением проводов и инфицированием. Процедура имплантации занимает менее 30 мин. Кроме того, в активе новой технологии – косметический эффект, комфорт пациента, срок службы батареи более 10 лет и совместимость с МРТ-исследованием.

В многоцентровое нерандомизированное исследование LEADLESS II включали пациентов с фибрилляцией предсердий, атриовентрикулярной блокадой 2–3 степеней или бифасцикулярной блокадой ножек пучка Гиса и медленным желудочковым ритмом. Средний возраст выборки – 76 лет, 37 % составили женщины. У 93 % пациентов ( $n=289$ ) процедура имплантации Nanostim выполнена успешно. Осложнения возникали редко: перфорация сердца – в 1,3 % случаев, сосудистые осложнения – в 1,3 %, миграция устройства – в 1,7 %. Важным преимуществом Nanostim является возможность легкого и быстрого удаления, которое также производится эндоваскулярно.

Перспективы практического внедрения инноваций выглядят многообещающе, но необходимо провести дальнейшие исследования для оценки долгосрочных эффектов. В этом году Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) были одобрены биорастворимые стенты и беспроводные кардиостимуляторы, что открывает им путь в клинику.

*Подготовил Дмитрий Молчанов*