

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи

Чернигина Татьяна Петровна

**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА
СЕКМЕНТА ST**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Шугушев Заурбек Хасанович

Москва 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST: КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....13	
1.1. Эпидемиологические аспекты лечения ОКС в Российской Федерации.....	13
1.2. Патологические особенности развития ОКСбпST.....	14
1.3. Варианты поражения коронарных артерий у больных ОКСбпST.....	17
1.4. Стратификация риска больных ОКСбпST.....	17
1.5. Современная стратегия лечения больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла.....	22
1.6. Диагностика симптом-связанной артерии у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла.....	27
1.7. Антиагрегантная терапия у больных ОКСбпST: проблемы и поиск оптимальных схем лечения.....	29
1.8. Выбор артериального доступа для выполнения ЧКВ у больных ОКСбпST.....	33
1.9. Фармакологическое сопровождение ЧКВ у больных ОКСбпST.....	36
1.10. Длительность ДАТТ у больных ОКСбпST после реваскуляризации миокарда.....	42
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Дизайн исследования.....	50
2.2. Критерии оценки результатов исследования.....	52
2.3. Методы обследования и лечения.....	54
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	69

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОКСбпST	
3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	71
3.2. Непосредственные результаты лечения.....	74
3.3. Отдаленные результаты.....	87
3.4. Клинические примеры.....	91
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	105
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из главных причин смертности в развитых странах, что создает значительные проблемы для общественного здоровья в целом, и сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование организационных, терапевтических, эндоваскулярных и хирургических подходов к ее решению [1,9,21,25].

В клинической практике наиболее часто встречаются больные ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), доля которых составляет 60% от общего числа госпитализированных пациентов по поводу ОКС [21].

Приоритетной стратегией лечения значительной доли больных ОКСбпST является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ). При этом следует отметить, что такие больные отличаются разнородностью клинической и ангиографической картины в сочетании с тяжелым коморбидным фоном [85].

Пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, которое по литературным данным встречается более чем у 50% больных ОКСбпST, относятся к одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения. У данной когорты больных часто не представляется возможным определить симптом-связанную артерию, особенно при наличии пограничных стенозов (30-60%), «старых» коллатерализованных окклюзий, поражений ствола ЛКА, что осложняет выбор тактики лечения и отрицательно влияет на прогноз заболевания [129].

Существуют сведения о том, что ранняя инвазивная стратегия лечения больных ОКСбпST ассоциируется с лучшими отдаленными результатами независимо от пола пациентов [42,122]. Однако, исследования LIPSIA-NSTEMI TRIAL, RITA-3, FRICS II, ICTUS, не подтвердили данных выводов, а, наоборот, показали отсутствие достоверных различий между ранней и

поздней инвазивной стратегиями лечения по частоте развития серьезных сердечно – сосудистых событий в отдаленном периоде [49,62,79,135]. При этом следует отметить, что в указанных исследованиях не акцентировалось внимание на стратегии лечения больных с многососудистым поражением коронарных артерий, что до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий.

Большинство существующих отечественных и зарубежных работ посвящены определению сроков инвазивной диагностики и выбору способа реваскуляризации миокарда у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла [4,15,17,143], тогда как в отношении объема эндоваскулярного вмешательства, единого мнения не существует. Это, в свою очередь, приводит к тому, что чаще всего полная реваскуляризация миокарда у таких пациентов выполняется отсрочено, по мере повторного обращения в клинику, а порой и не выполняется вовсе.

Увеличение количества чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных ОКСбпСТ стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику эффективных антитромбоцитарных препаратов (блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и средств, влияющих на предотвращение процесса коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X фактора) [64]. Однако, агрессивные режимы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ у больных ОКС, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным различных авторов, встречаются у 3—20% пациентов [53,103,142]. В то же время известно, что клинически значимые кровотечения являются независимым прогностическим фактором смерти больных ОКС и ассоциируются с увеличением частоты инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что приводит к удлинению сроков госпитализации и стоимости лечения [56,103].

В связи с этим, определяющее значение в профилактике развития геморрагических осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде, имеет выбор артериального доступа для выполнения ЧКВ и антитромботических препаратов для фармакологического сопровождения эндоваскулярного вмешательства [15,37,41].

Большинство экспертов утверждают, что трансрадиальный доступ является более безопасным по количеству послеоперационных кровотечений в послеоперационном периоде и, вследствие этого, у данной когорты пациентов отмечаются лучшие показатели выживаемости в отдаленном периоде, в отличие от больных, которым ЧКВ выполняется трансфеморальным доступом [86,92,148]. Однако, согласно результатам рандомизированных исследований, таких как RIVAL и SAFE-PCI, напротив, показатели общей летальности, ИМ, инсульта и кровотечений у больных ОКСбпST достоверно не различались в группе трансрадиального и трансфеморального доступов [87,115].

Достоверные различия по частоте геморрагических осложнений между трансрадиальным и трансфеморальным доступом у больных ОКС получены в исследовании MATRIX. Однако, это исследование также не показало преимуществ того или иного доступа по влиянию на первичные конечные точки (смерть, ИМ, повторные вмешательства) через 30 дней после ЧКВ [140].

Тем не менее, результаты указанных исследований следует интерпретировать с осторожностью, из-за ряда ограничений, главным из которых являются влияние опыта хирурга на результаты исследования, а также включение двух разных групп пациентов – с подъемом и без подъема сегмента ST [82].

Учитывая индивидуальные особенности больных ОКС в плане развития геморрагических осложнений и экстренный характер проводимого вмешательства, задачей эндоваскулярного хирурга является обеспечение

максимальной безопасности проводимого вмешательства в каждом конкретном случае, что во многом становится возможным благодаря правильному выбору антикоагулянтного препарата для сопровождения ЧКВ.

Несмотря на широкий спектр антитромботических препаратов для сопровождения ЧКВ, влияние их на прогноз у больных ОКС до конца не изучено. Это связано с тем, что в большинстве крупных рандомизированных исследований, препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом, что на фоне агрессивных режимов антитромбоцитарной терапии, дополнительно повышало риск развития кровотечений [53,103,116]. Кроме того, активно обсуждаются вопросы целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии у больных ОКСбпСТ после ЧКВ, а также механизмы влияния используемых антикоагулянтов на развитие серьезных сердечно – сосудистых осложнений [93,125].

Таким образом, с учетом изложенного становится очевидным, что вопрос выбора тактики эндоваскулярного лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в настоящее время остается до конца не изученным. Отсутствует единое мнение в отношении целесообразности выполнения полной реваскуляризации миокарда во время первоначального ЧКВ. Существующая доказательная база в отношении артериального доступа и антикоагулянтного препарата, используемого для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпСТ остается весьма неубедительной. Кроме того, не определены показания для пролонгированного использования антикоагулянтов после ЧКВ, что представляет данную проблему актуальной и требует дальнейшего изучения.

Научная гипотеза исследования. Совершенствование тактики эндоваскулярного лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, основанное на четком определении объема и сроков реваскуляризации миокарда в сочетании с использованием безопасного артериального доступа и современных антикоагулянтов во

время ЧКВ, позволит повысить эффективность эндоваскулярного лечения и улучшить отдаленный прогноз больных.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось определение оптимальной тактики эндоваскулярного лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.

Достижение указанной цели предусматривало решение следующих задач:

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, в зависимости от объема и сроков эндоваскулярного вмешательства.
2. Провести анализ безопасности ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, выполненных трансрадиальным и трансфemorальным доступом в ближайшем послеоперационном периоде.
3. Сравнить безопасность различных антикоагулянтов, используемых во время ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в ближайшем послеоперационном периоде.
4. Оценить частоту развития сердечно - сосудистых осложнений, возникающих в отдаленном периоде у больных ОКСбпСТ после многососудистого стентирования коронарных артерий, в зависимости от используемого антикоагулянта и артериального доступа для ЧКВ.
5. Уточнить показания к продленной инфузии антикоагулянтов после многососудистого стентирования коронарных артерий у больных ОКСбпСТ.

Научная новизна

Впервые у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла:

- доказано, что выполнение полной реваскуляризации миокарда целесообразно во время первоначальной (индексной) госпитализации по поводу ОКС, и имеет достоверные преимущества перед отсроченной стратегией многососудистого стентирования коронарных артерий.
- Показано положительное влияние на отдаленный прогноз заболевания прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, используемого для фармакологической поддержки ЧКВ, по сравнению с НФГ.
- Доказана возможность безопасного использования трансрадиального доступа, как при одномоментном, так и этапном многососудистом стентировании, основанная на анализе частоты развития геморрагических событий и связанных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде.
- Изучены отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства, в зависимости от используемого антикоагулянтного препарата и артериального доступа во время ЧКВ, выполненного в период индексной госпитализации.
- Определены показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии после ЧКВ.

Практическая значимость

- Показано, что использование трансрадиального доступа для выполнения ЧКВ у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла позволяет достоверно снизить количество кровотечений и связанных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде наблюдения, что позволяет

рассматривать его в качестве приоритетного доступа при выполнении многососудистого стентирования у таких пациентов.

- Доказано, что прямой ингибитор тромбина – бивалирудин позволяет достоверно предотвратить риск развития кровотечений после многососудистого стентирования, независимо от артериального доступа, и положительно влияет на выживаемость таких пациентов в отдаленном периоде наблюдения, что обуславливает целесообразность его широкого применения в клинической практике для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпСТ.
- Уточнены показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии после ЧКВ, основанные на анализе осложнений, возникающих у больных ОКСбпСТ в послеоперационном периоде, на фоне использования современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, что способствует повышению эффективности ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.
- Выявлены факторы и группы риска больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, которым противопоказано выполнение отсроченной полной реваскуляризации миокарда, в связи с развитием серьезных сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде наблюдения.

Основные положения, выносимые на защиту

- Доказано, что полная реваскуляризация миокарда, выполненная больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в период индексной госпитализации по поводу ОКС, отличается меньшей частотой сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде, по сравнению реваскуляризацией, выполненной в отдаленном периоде.
- Выявлено, что при наличии у больного ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла недостаточности кровообращения III

класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях, сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровня холестерина крови > 6,5 ммоль/л, выполнение отсроченной полной реваскуляризации миокарда ассоциируется с высокой частотой сердечно – сосудистых осложнений.

- Показано, что трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве приоритетного при выполнении многососудистого стентирования у больных ОКСбпСТ, так как отличается меньшей частотой больших и малых кровотечений и ассоциированных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде.
- Использование прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, в сравнении с НФГ, во время ЧКВ, способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, не оказывая влияния на показатели частоты острого тромбоза стента, и положительно влияет на отдаленный прогноз больных ОКСбпСТ после многососудистого стентирования коронарных артерий.
- Сочетание трансрадиального доступа с использованием бивалирудина в качестве фармакологической поддержки ЧКВ, достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.
- Абсолютными показаниями к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла являются: диссекция коронарной артерии, возникшая после выполненного стентирования и потребовавшая имплантации дополнительного стента, протяженность поражения в симптом-связанной артерии более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

Проведение диссертационного исследования одобрено этическим комитетом Российского университета дружбы народов.

Автор выражает благодарность научному руководителю - заведующему кафедрой сердечно – сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН, д.м.н. Шугушеву Заурбеку Хасановичу, а также всему коллективу кафедры, за помощь в выборе темы диссертации, предоставленную возможность выполнения диссертационной работы и ценные советы по ее написанию. Искреннее признание всему коллективу отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» и ГАУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутов», за оказанную практическую помощь в выполнении данной диссертационной работы.

ГЛАВА I

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST: КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические аспекты лечения ОКС в Российской Федерации

ОКС является одной из главных причин смертности в развитых странах, что создает значительные проблемы для общественного здоровья в целом, и сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование организационных, терапевтических, эндоваскулярных и хирургических подходов к ее решению [1,9,21,25].

В клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с ОКСбпST, на долю которых приходится более 60% случаев от общего числа госпитализированных больных ОКС [21]. При этом тактика лечения и отдаленный прогноз таких больных принципиально отличаются от больных ОКСпST. Аналогичная тенденция прослеживается и в США, где ежегодно госпитализируются 1,24 млн. больных ИМ без подъема сегмента ST и 0,33 млн. больных ИМ с подъемом сегмента ST [72].

Одним из приоритетных направлений государственной политики РФ в области здравоохранения является снижение смертности от сердечно – сосудистых заболеваний и, в частности, от ИМ [35]. Предпринимаемые мероприятия по оснащению клиник современной ангиографической аппаратурой, создание первичных сосудистых отделений, региональных сосудистых центров, позволили в настоящее время существенно снизить количество смертельных исходов у данной группы больных. Так, если в 2013 году этот показатель составлял 66 тысяч, то уже к 2015 году он снизился до 63 тысяч, на фоне роста количества эндоваскулярных вмешательств, выполненных по поводу ОКС, которые в 2015 году на 44,9% превысили аналогичные показатели 2014 года [9, 16, 18].

Однако, несмотря на отчетливую тенденцию к снижению показателей смертности от болезней системы кровообращения в целом, смертность от ИМ в РФ, остается на уровне 17-27%. При этом от повторного ИМ она увеличилась в период с 2000 по 2011г. на 33,7%, что в 2-3 раза выше аналогичных показателей в странах Северной Америки и Европы [8,24,36]. Также, сохраняется высокая больничная летальность, которая составляет 15-16%, а в первые сутки после поступления в стационар достигает 40,4% [25].

Высокую частоту летальности от ИМ можно объяснить тем, что в некоторых регионах России с отставанием реализуется «Программа по развитию сети первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров», что напрямую влияет на показатели охвата населения эндоваскулярной помощью. Кроме того, часто нарушается этапность оказания медицинской помощи больным ОКС, особенно в части маршрутизации и своевременной доставки пациентов в профильные центры, отсутствует возможность передачи телемедицинских данных, что ухудшает качество оказываемой помощи пациентам [35].

Таким образом, возрастающий уровень распространенности ОКС и тяжесть наносимого им ущерба определяют высокую медико-социальную и экономическую значимость данной патологии. Все это обуславливает актуальность и практическую важность усовершенствования протоколов оказания помощи больным ОКС, основанных на современных Национальных и Международных рекомендациях и подразумевающих своевременное выполнение эндоваскулярных вмешательств с использованием эффективных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, а также стентов с лекарственным покрытием.

1.2.Патофизиологические особенности развития ОКСбпST

В последние годы принято считать, что ключевым звеном патогенеза атеросклероза и коронарной болезни сердца является иммунное воспаление в

сосудистой стенке [7,19,95]. При этом мощным стимулом асептического воспаления фиброзной капсулы при развитии нестабильности атеросклеротической бляшки считают цитокины [6,26].

Повреждение атеросклеротической бляшки в результате ее воспаления и разрыва с последующей агрегацией тромбоцитов и тромбообразованием является основным механизмом развития ОКС [91,120].

В зависимости от выраженности разрыва атеросклеротической бляшки, ее локализации в коронарном русле, тяжести обструктивного тромботического процесса, дистальной эмболизации и наличия коллатерального кровотока, клиническая картина ОКС отличается различными проявлениями [15].

Механизм образования тромба на поверхности атеросклеротической бляшки происходит двумя различными путями. Менее частый механизм, который встречается приблизительно у 25% пациентов, заключается в поверхностном повреждении интимы с образованием пристеночного тромба. При этом главной особенностью этого механизма является то, что бляшка остается интактной – разрыв фиброзной капсулы отсутствует, липидное ядро не повреждается [123,127]. Как правило, в этом случае проходимость артерий сохраняется, а тромболитические средства в устранении данного препятствия кровотоку неэффективны [15].

Другой механизм развития ОКС заключается в глубоком повреждении интимы, когда липидное ядро бляшки контактирует с кровью, вследствие чего формируется богатый тромбоцитами тромб. Липидные массы высоко тромбогенны, за счет присутствия в них тканевых факторов свертывания крови [43]. В результате этого возникает типичная ангиографическая картина стеноза с неровными контурами и дефектами наполнения, обусловленными наличием тромба. В этом случае красный тромб является объектом эффективного воздействия тромболитических агентов [15]. В дальнейшем тромб может реабсорбироваться или расти в просвет сосуда и даже вызывать

его окклюзию. Данный механизм имеет место примерно у 75% пациентов [123].

Тем не менее, активация тромбоцитов и формирование тромбоцитарного тромба в месте разрыва атеросклеротической бляшки — это лишь одно из звеньев развития острой коронарной недостаточности. При этом следует обратить внимание на то, что большинство разрывов бляшек протекает бессимптомно и обнаруживается на аутопсийном материале у погибших от некардиальных причин больных [77,129].

Помимо непосредственного разрыва бляшки, в патогенезе ОКС важную роль играют такие факторы как замедление тока крови по сосуду, соотношение между активностью систем свертывания крови и фибринолиза, состояние тромбоцитов, выделение тканевого фактора, который в комплексе с активной формой VII фактора является активатором внешнего пути коагуляции. При этом концентрация VII фактора во время разрыва бляшки оказывает во многом определяющее влияние на стабилизацию раннего тромбоцитарного тромба с помощью фибрина и дальнейшее развитие коронарного тромбоза, и, как следствие, формирование симптомокомплекса острого инфаркта миокарда [48,77,124].

Важным аспектом при возникновении клинических проявлений ОКС является наличие исходной гиперкоагуляции к моменту разрыва атеросклеротической бляшки. Активация процесса свертывания в конечном результате может привести к тромботической окклюзии сосуда, что, в свою очередь, приводит к необратимым повреждениям миокарда, вследствие недостатка коронарного кровотока.

Определяющим фактором для развития мелкоочагового или крупноочагового инфаркта миокарда являются исключительно количественные характеристики процесса тромбообразования (продолжительность и степень тромбоза коронарной артерии). При этом внутрисосудистый рост тромба может быть окклюдующим или

неокклюзирующим, который чаще всего наблюдается при ОКСбпСТ и во многом определяет стратегию лечения таких пациентов.

1.3. Варианты поражения коронарных артерий у больных ОКСбпСТ

Больные ОКСбпСТ относятся к одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения [28,85].

Неблагоприятный отдаленный прогноз в группе ОКСбпСТ, по сравнению с ОКСпСТ, обусловлен более тяжелым коморбидным фоном и многососудистым поражением коронарного русла, которое наблюдается более чем у 50% пациентов [129].

По данным различных исследователей вариабельность ангиографической картины можно представить таким образом, что около 20% больных ОКСбпСТ не имеют обструктивного поражения, при этом у 34% выявляется трехсосудистое поражение, у 28% - двухсосудистое, а у 26% - однососудистое. Каждый третий пациент имеет атеросклеротическое поражение ствола ЛКА [55]. При этом у женщин и пациентов, не являющихся представителями европеоидной расы, сложные поражения коронарного русла встречаются редко [145].

Стеноз ПНА наблюдаются примерно у 40% больных и чаще всего являются ответственными за развитие симптомов ОКС. Атеросклеротические бляшки локализуются преимущественно в проксимальных и средних сегментах крупных эпикардальных ветвей и выглядят на ангиографии чаще всего, как эксцентричные стенозы с зубчатыми или нависающими краями и узкой шейкой, при этом контуры повреждения обычно нечеткие [83].

1.4. Стратификация риска больных ОКСбпСТ

Оценка вероятности неблагоприятного течения заболевания у больных ОКСбпСТ должна проводиться в ранние сроки заболевания и основываться на совокупном анализе клинических данных, ЭКГ, результатов определения

сердечных тропонинов в крови и выявлении ишемии миокарда с помощью визуализирующих методик [136]. При этом следует отметить, что риск неблагоприятного течения заболевания наиболее высок в момент обращения пациента за медицинской помощью и остается высоким в ближайшие несколько дней, а затем обычно быстро уменьшается со временем.

Во время нахождения больного в стационаре важную роль играет постоянный мониторинг его состояния, оценка ответа на антиишемическую и антитромботическую терапию. Больные с сохраняющейся или возобновляющейся ишемией миокарда нуждаются в тщательном наблюдении и срочной коронарной ангиографии [28].

Анализ ЭКГ заслуживает особого внимания во время проявления симптомов заболевания [60]. Преходящие отклонения сегмента ST (от 0,05 мВ), которые регистрируются во время ангинозной боли в покое и проходят после прекращения симптомов, являются достоверным симптомом острой ишемии и высокой вероятности тяжелого поражения коронарного русла. Депрессия сегмента ST от 0,2 мВ увеличивает риск смерти в 6 раз, по сравнению с депрессией 0,1 мВ, а депрессия в двух и более отведениях, особенно в сочетании с преходящим подъемом сегмента ST, указывает на еще более высокий риск [80].

Прогностическое значение изолированной инверсии зубца «Т» сомнительно, за исключением возникновения глубоких отрицательных зубцов «Т» в отведениях V_1 — V_4 , что может говорить о локализации симптом-связанного поражения в ПНА или в стволе ЛКА [60].

Важно учитывать, что динамическое изменение сегмента ST и зубца «Т» наряду с повышением уровня тропонинов и индексом GRACE более 140, являются ключевыми факторами, наличия одного из которых достаточно для срочного направления больного в рентгенооперационную [143].

Среди биохимических маркеров некроза миокарда самым ранним является миоглобин. Однако специфичность данного теста невысока.

Тропонин Т и I — более поздние маркеры (повышение через 2—4 ч от начала симптомов), они обладают большей специфичностью, но меньшей чувствительностью для диагностики в интервале времени менее 6 ч от начала симптомов. При отрицательном результате тропонинового теста в ранние сроки (менее 6 ч) измерение должно проводиться повторно в период от 8 до 12 часов [108].

Существенным недостатком стандартных тропониновых тестов является относительно позднее нарастание концентрации данных маркеров в плазме после ИМ, и решением данной проблемы может быть использование высокочувствительного теста на тропонин — его чувствительность к повреждению миокарда проявляется в первый час заболевания.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ОКСбпST 2015 года, предлагаются одночасовые и трехчасовые алгоритмы диагностики, цель которых — подтвердить или опровергнуть некроз миокарда в короткие сроки. Проводится серийная оценка высокочувствительного тропонина (Т или I) при поступлении и через 1 или 3 часа соответственно. Такой стандарт позволяет в короткие сроки стратифицировать пациентов по риску осложнений ОКС и реализовать раннюю инвазивную стратегию лечения [117].

Следует отметить, что кардиоспецифичные тропонины продолжительное время присутствуют в крови (от 10 до 14 дней). Если в эти сроки у больного развивается рецидив ИМ, повторное определение тропонина оказывается малоинформативным. В такой ситуации полезна оценка менее специфичного, но более чувствительного маркера некроза — миоглобина. Высокий уровень тропонина свидетельствует о недавнем (менее 10—14 дней) некрозе миокарда. Чем выше уровень сердечного тропонина при первом определении, тем более выраженное повреждение кардиомиоцитов и выше риск смерти [28].

У каждого больного ОКСбпСТ должна быть определена функция почек (уровень креатинина в крови с расчетом СКФ или клиренса креатинина), которая является одним из ключевых показателей шкалы оценки риска GRACE [15].

Несмотря на прогностическую важность оценки ЭКГ и определения кардиоспецифичных тропонинов, современные рекомендации предлагают специальные индексы и шкалы, такие как GRACE и TIMI, позволяющие более точно охарактеризовать вероятность неблагоприятного исхода заболевания [класс I, уровень B] [117, 129].

Стратификация риска развития сердечно – сосудистых событий по шкале TIMI акцентирует внимание на следующих факторах: возраст, приступы стенокардии в покое (не менее двух за последние 24 ч), депрессия сегмента ST, повышенный уровень кардиоспецифических ферментов, наличие трех факторов риска ИБС, прием АСК в течение последних 7 дней, наличие стеноза более 50% на предшествовавшей ангиографии коронарных артерий. Количественное сочетание перечисленных факторов риска от 0 до 7 оказалось прямо пропорционально количеству связанных с риском неблагоприятных исходов.

Было показано, что смерть или ИМ, или тяжелая рецидивирующая ишемия, требующая реваскуляризации в последующие 14 дней, развивались у 4,7 % больных при отсутствии факторов риска или наличии только одного фактора из вышеперечисленных. Сочетание двух факторов приводило к увеличению числа случаев комбинированной конечной точки до 8,3%, трех — до 13,2%, четырех — до 19,9%, пяти — до 26,2%, а при одновременном наличии шести или семи факторов — до 40,9% [45].

Индекс GRACE позволяет на основании данных, полученных при поступлении в стационар, точнее стратифицировать риск смерти и/или повторного ИМ как в период госпитализации пациента, так и на протяжении ближайших 6 месяцев после выписки [44,60,132].

Стратификация риска по шкале GRACE основана на: 1) клинических характеристиках (возраст, частота сердечных сокращений, САД); 2) степени сердечной недостаточности по классификации Т. Killip; 3) наличии остановки сердца на момент поступления пациента; 4) оценке изменений на ЭКГ; 5) оценке биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, креатинин сыворотки).

Уровень индекса GRACE более 140 отражает неблагоприятный прогноз и должен рассматриваться в качестве определяющего фактора проведения ранней инвазивной стратегии наряду с повышением уровня тропонина и динамическим изменением ЭКГ [117].

Шкалы оценки риска TIMI и GRACE не только позволяют оценить прогноз заболевания, но и выделить категории больных, нуждающихся в более активном антитромботическом и инвазивном лечении. При этом индекс TIMI по точности уступает индексу GRACE, так как при его расчете не учитываются такие серьезные факторы риска, как класс недостаточности кровообращения по Killip, частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление [45,60,132].

Новая шкала GRACE 2,0 характеризует прогноз заболевания на протяжении ближайших 3 лет без предварительного подсчета суммы баллов. Еще одной особенностью этой шкалы является возможность применения ее у больных с неизвестным уровнем креатинина в крови и классом недостаточности кровообращения по Killip [28,67].

Таким образом, всем больным ОКСбпСТ абсолютно показано проведение стратификации риска (класс I, уровень достоверности A), которая выполняется на основании оценки реакции тропонинов (класс 1, уровень достоверности A), динамики изменений ЭКГ (класс I, уровень достоверности C), расчета риска по шкалам TIMI или GRACE (класс I, уровень достоверности A) и комплексной оценки клинической картины заболевания [117].

Прогностические сведения, полученные в результате стратификации риска, особенно важны для больных ОКСбпСТ высокого и очень высокого риска развития осложнений, так как они являются основанием к своевременной целенаправленной госпитализации в стационары, позволяющие оказать современную адекватную помощь, включающую выполнение ЧКВ.

1.5. Современная стратегия лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла

Несмотря на впечатляющую доказательную базу по эффективности ОМТ при различных формах ИБС, включающей применение различных β – адреноблокаторов, антагонистов кальция, статинов, у больных ОКС наиболее рациональной стратегией лечения является ее сочетание с различными методами реваскуляризации миокарда [34,118].

Приоритетной стратегией лечения значительной доли больных ОКСбпСТ является эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, в связи с чем, оказание помощи таким пациентам должно предусматривать возможность обеспечения срочной госпитализации или перевода в стационары, выполняющие экстренные ЧКВ в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю [28,117].

Накопление достаточного опыта выполнения эндоваскулярных вмешательств у больных ОКСбпСТ, в том числе с использованием современных инструментов и техник стентирования, а также доказательной базы по эффективности данных методов лечения, привело к сокращению показаний к АКШ у таких пациентов [99, 143].

Тем не менее, разнородность контингента больных ОКСбпСТ по клинической и ангиографической картине диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению, особенно в отношении сроков

выполнения инвазивного обследования, что до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий.

Согласно данным шведского регистра, включающего более 46 тысяч больных ОКСбпST, ранняя инвазивная стратегия лечения ассоциируется с лучшими отдаленными результатами независимо от пола пациентов [42].

Однако, результаты крупных рандомизированных исследований LIPSIA-NSTEMI TRIAL, RITA-3, FRICS II, ICTUS, наоборот, демонстрируют отсутствие достоверных различий между ранней и поздней инвазивной стратегиями лечения по частоте развития серьезных сердечно – сосудистых событий в отдаленном периоде. На основании этих результатов исследователи пришли к единому мнению о том, что сроки выполнения ЧКВ у больных ОКСбпST не оказывают влияние на отдаленный прогноз [62,79,135].

Особый интерес представляют результаты исследования Vadings E.A. и др. (2013), в котором показано отсутствие достоверных различий по частоте отдаленных сердечно – сосудистых событий у больных высокого риска фатальных осложнений [49].

В литературе существуют работы, в которых изучалась взаимосвязь между сроками выполнения инвазивных методов лечения больных ОКСбпST и возрастом пациентов [11,94,97]. Так, имеются сведения о том, что у пациентов старше 75 лет частота осложнений, возникших в период госпитализации по поводу ОКС, достоверно не различается как при ранней инвазивной стратегии, так и при консервативном лечении [122]. Однако, у пациентов старше 80 лет, инвазивное лечение ОКС ассоциируется с меньшей частотой серьезных сердечно – сосудистых событий (ИМ, инсульт и экстренные повторные вмешательства) в раннем послеоперационном периоде [10,134].

Важное место в принятии решения о тактике лечения у больных с ОКСбпST отводится специализированному врачебному консилиуму –

сердечной команде (Heart Team), в работе которого при экстренной необходимости должны участвовать кардиолог, курирующий данного больного, кардиохирург и специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. Кроме этих лиц, к обсуждению тактики лечения и совместному принятию решений могут привлекаться специалисты по имеющимся у больного сопутствующим заболеваниям [28,117].

При определении сроков инвазивного лечения особое внимание должно уделяться стратификации риска больных [117]. При этом во внимание следует принимать локальные алгоритмы и протоколы лечения, с учетом имеющихся ресурсов и наличия опыта в выполнении экстренных вмешательств, а также клиническое состояние больного, его возраст и сопутствующие заболевания.

Пациенты самого высокого риска, с рефрактерной стенокардией, тяжелой сердечной недостаточностью и шоком, жизнеугрожающими аритмиями, гемодинамической нестабильностью обычно не включаются в рандомизированные исследования, чтобы не создавать угрозы неприменения спасающих жизнь методов лечения. Поэтому таким пациентам на основании мнения экспертов в течение 2 часов выполняют инвазивную диагностику, независимо от изменений на ЭКГ и биомаркеров [117].

Кардиогенный шок, встречается примерно у 3% больных ОКСбпСТ и является самой частой причиной смерти в период госпитализации. Оптимальным методом реваскуляризации миокарда у больных с шоком считается ЧКВ с восстановлением полноценного кровотока по всем измененным и доступным для ЧКВ артериям. При невозможности выполнить ЧКВ следует рассматривать выполнение АКШ, которое является методом выбора при наличии механических осложнений ИМ.

Значение баллонной контрпульсации у этих больных в настоящее время оспаривается, но считается оправданным при механических осложнениях ИМ. У отдельных больных для стабилизации состояния могут быть

применены экстракорпоральная мембранная оксигенация и имплантируемые вспомогательные устройства для левого желудочка [11,15,28,117].

Выполнение КАГ больным имеющим признаки умеренного риска с повторением симптомов или признаками ишемии по результатам неинвазивного обследования должно быть не позднее 72 часов. При этом целесообразность одномоментного выполнения ЧКВ по итогам КАГ не вызывает сомнений при обнаружении острой/подострой окклюзии, признаков пристеночного коронарного тромбоза или других критериев «осложненного» стеноза, при условии, что данное поражение подходит для ЧКВ [28].

У больных с критериями низкого риска сердечно – сосудистых осложнений и без повторения симптомов окончательное решение об инвазивной тактике диагностики и лечения должно быть принято до выписки из стационара на основании стресс-тестов в сочетании с визуализацией миокарда или оценкой его сократимости [44, 117].

Выбор тактики лечения у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарных артерий является сложной задачей для специалистов, оказывающих помощь таким пациентам, так как довольно часто у них не представляется возможным определить симптом-связанный стеноз. Кроме того, выбор стратегии лечения усложняют наличие поражений ствола ЛКА, пограничных стенозов (30-60%), «старых» коллатерализованных окклюзий, когда результаты ангиографии должны стать основанием для взвешенного выбора сроков и метода реваскуляризации миокарда.

Большинство существующих отечественных и зарубежных работ, в которых изучались результаты лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла посвящены определению сроков инвазивной диагностики и выбору способа реваскуляризации миокарда [4,15,17,143]. Исследователи сходятся во мнении о том, что

лечение таких пациентов должно проводиться в несколько этапов, при этом, в первую очередь, необходимо выполнять вмешательство в бассейне симптом-связанной артерии, тогда как в отношении сроков и способа выполнения полной реваскуляризации миокарда возникают многочисленные дискуссии.

Отсутствие единого мнения в отношении тактики лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла приводит к тому, что полная реваскуляризация миокарда у таких пациентов, чаще всего выполняется отсрочено, по мере повторного обращения в клинику, а порой и не выполняется вовсе.

Целесообразность одномоментного многососудистого стентирования у больных ОКСбпСТ во время первоначального эндоваскулярного вмешательства изучалась лишь в единственном рандомизированном двуцентровом исследовании SMILE, в которое были включены 542 больных. Частота развития серьезных сердечно – сосудистых осложнений в течение 12 месяцев при одномоментном стентировании была достоверно ниже, чем при многоэтапном стентировании и составила 13,6 и 23,2% соответственно ($p=0,04$). Аналогичная тенденция отмечалась и по частоте развития послеоперационных кровотечений [121].

Известно, что примерно у 10% пациентов с ОКСбпСТ в период индексной госпитализации может потребоваться выполнение операции АКШ [99]. Однако, иногда такие пациенты получают отказ в реваскуляризации. Причинами отказа от АКШ являются пожилой возраст, низкая фракция выброса, тяжелый коморбидный фон, активная антиагрегантная терапия, которые по данным EuroSCORE II относятся к категории крайне высокого риска периоперационной смерти [89].

Отсутствие четких рекомендаций о сроках выполнения полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, а также критериев, определяющих

указанные сроки, показывает актуальность и целесообразность проведения новых клинических исследований, направленных на улучшение прогноза таких пациентов.

1.6. Диагностика симптом-связанной артерии у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла

Определение симптом-связанной коронарной артерии, ответственной за развитие ОКСбпСТ при многососудистом поражении коронарного русла часто не представляется возможным, особенно в условиях ограниченных временных и материальных ресурсов и в целом затрудняет принятие правильного решения о реваскуляризации миокарда.

Информативность ЭКГ у больных с ОКСбпСТ ограничена тем, что помогает диагностировать ишемические изменения у 40-60% пациентов.

Распространенная депрессия сегмента ST в грудных отведениях с максимумом в отведениях V_4 - V_6 косвенно указывает на поражение среднего сегмента ПНА, тогда как наибольшее смещение ST вниз в отведениях V_2 - V_3 позволяет предполагать локализацию «ответственного» стеноза в ОА. Диффузная депрессия ST во всех отведениях (грудных и отведениях от конечностей) в сочетании с подъемом сегмента ST в отведении aVR обычно указывает либо на значимое поражение ствола ЛКА, либо на проксимальную окклюзию ПНА [73].

Однако описанные соотношения между изменениями ЭКГ и локализацией поражения в коронарных артериях не столь очевидны при левом типе кровоснабжения миокарда, многососудистом поражении и дистальной локализации «симптомного» стеноза.

Видимые ангиографические признаки, такие как внутрисосудистый дефект наполнения, изъязвление бляшки, неровность контуров бляшки, диссекция артерии, замедленный кровоток, существенно упрощают ситуацию с верификацией симптом-связанной артерии. Однако, у половины

больных ОКСбпST кровотоков по «подозреваемой» артерии не носит окклюзирующего характера, тогда как у другой половины пациентов, наоборот, наблюдаются признаки коллатерализации миокарда, кровоснабжаемого данной ветвью, что не позволяет отличить острую/подострую окклюзию от хронической. [83,129].

В случае недостаточно информативной ЭКГ и/или отсутствия повышения уровня сердечного тропонина в крови, в качестве альтернативы коронарной ангиографии следует рассмотреть измерение ФРК, способного наиболее точно определить гемодинамическую значимость стеноза [111].

Было показано, что отказ от стентирования при ФРК-негативных стенозах на фоне оптимальной медикаментозной терапии был безопасным и имел хороший долгосрочный прогноз. Напротив, у больных с выявленным ФРК-позитивным стенозом, улучшение прогноза и уменьшение массы ишемизированного миокарда наблюдается только при выполнении реваскуляризации [112].

Однако, следует отметить, что данные утверждения не вызывают сомнений в отношении больных со стабильным течением ИБС, тогда как у больных ОКС отрицательные результаты ФРК и, соответственно, консервативная стратегия лечения, ассоциируются с более высокой частотой сердечно – сосудистых событий в отдаленном периоде, что указывает на определенные ограничения метода у таких пациентов [76].

Причиной завышения показателя ФРК и недооценки тяжести стеноза в коронарных артериях у больных ОКС может служить невозможность достижения максимальной вазодилатации и гиперемии на уровне микроциркуляторного русла коронарных артерий, чего не наблюдается у пациентов со стабильным течением ИБС [144]. Кроме того, отрицательный результат ФРК может быть следствием снижения общей массы жизнеспособного миокарда в зоне симптом-связанной артерии, что может говорить о наличии возможной взаимосвязи такого результата ФРК с

размером зоны ИМ, а это, в свою очередь, может существенно изменить тактику лечения больного ОКС. Однако чаще всего этот факт связывают с низкой чувствительностью метода [98,112,144].

Преимущество метода измерения ФРК для оценки гемодинамической значимости нецелевых стенозов коронарных артерий при многососудистом поражении коронарного русла у больных ОКСбпСТ не вызывает сомнений, так как помогает принять правильное решение о необходимости дополнительной реваскуляризации миокарда в период госпитализации [107,109,144]. При этом оснований для рутинной оценки ФРК у больных ОКС, особенно в острую фазу ИМ к настоящему времени нет [28,117].

1.7. Антиагрегантная терапия у больных ОКСбпСТ: проблемы и поиск оптимальных схем лечения

Одним из важнейших подходов к лечению больных ОКС является воздействие на систему гемостаза, направленное на подавление различных звеньев тромбообразования, что возможно благодаря раннему назначению ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов нового поколения перед ЧКВ и использованию эффективных антикоагулянтов во время эндоваскулярного вмешательства [14,40].

Поскольку все имеющиеся антиагрегантные средства обладают различными механизмами подавления агрегации тромбоцитов их совместное использование оправдано у пациентов, которым планируется выполнение ЧКВ (АСК+ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов), либо у пациентов с нарушениями коагуляционной системы крови, когда ДАТТ дополняется инфузией ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [117]. При этом доказано, что назначение ДАТТ (АСК+ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) перед стентированием коронарных артерий имеет преимущество перед монотерапией АСК или варфарином в снижении

частоты неблагоприятных сердечно – сосудистых и геморрагических осложнений [63].

К различным аспектам, касающимся режимов ДАТТ у отдельных категорий пациентов, в последние годы было приковано особое внимание исследователей, так как именно это звено комплексного лечения больных ОКС претерпело наиболее серьезные изменения.

Необходимо отметить, что при лечении антиагрегантными препаратами часто отмечаются индивидуальные нестандартные эффекты, причиной которых может быть резистентность к тому или иному препарату. Об этом свидетельствуют высокие цифры тромботических осложнений на фоне продолжающейся длительной терапии, а также отсутствие ожидаемых сдвигов по данным различных лабораторных тестов [14].

Учитывая, что общепризнанного определения резистентности к антиагрегантным препаратам не существует, данное состояние диагностируется у 5-60% больных, получающих АСК и клопидогрел [68].

Тестирование эффективности АСК путем определения уровня метаболитов тромбоксана-А₂ в плазме крови является сложной методологической задачей, так как содержание метаболитов в моче подвержено перекрестному влиянию воспаления, что ведет к переоценке состояния и получению ложного результата о резистентности к АСК [52].

Несмотря на то, что в литературе имеются указания на влияние резистентности к АСК на риск развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий [52,133], результаты крупных рандомизированных исследований и регистров такой зависимости не выявили при условии, что АСК входила в состав ДАТТ [104,130]. Кроме того, указанная взаимосвязь не прослеживалась и при увеличении дозы АСК [104], в связи с чем, лабораторное тестирование АСК при выполнении ЧКВ в настоящее время не рекомендуется [46].

Изменение активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогрела, в частности, Р-гликопротеина, кодируемого геном ABCB1, и белков системы цитохрома P450, особенно CYP2C19, является одной из причин неэффективности терапии клопидогрелом, способствующей развитию тромбоза стента после ЧКВ [100]. Кроме того, факторами, потенциально влияющими на механизм резистентности к клопидогрелу, являются расовые особенности, взаимодействие между различными лекарственными средствами, вариабельность P2Y₁₂ рецепторов по количеству и сродству к антиагрегантам, увеличение внутреннего АДФ и др.

Тестирование на резистентность к клопидогрелу в настоящее время осуществляется с помощью стандартизованных аппаратов, таких как «VerifyNow» и «Multiplate» [47]. Однако существующая доказательная база по эффективности данных методик не показала каких-либо существенных преимуществ [51,59,113], в связи с чем, рекомендаций к их рутинному использованию в настоящее время не существует [117].

Применение указанных методик может быть обосновано у больных с высоким риском неблагоприятных клинических событий, возникающих после ЧКВ. К такой категории относятся больные после осложненного стентирования, с диагностированным тромбозом стента на фоне проводимой терапии клопидогрелом, а также в случае выполнения ЧКВ единственного работающего сосуда или незащищенного ствола ЛКА [46,117].

Тем не менее, важно учитывать, что у больных ОКС высокая реактивность тромбоцитов, это только фактор риска возможного тромбоза стента, но не его диагностический маркер. В свою очередь, тромбоцитарный ответ на лечение клопидогрелом складывается из реакции на ингибитор P2Y₁₂ рецепторов и влияющих на этот процесс нозологической формы ИБС, коморбидного фона пациента и процедурных особенностей ЧКВ [63].

Появление новых антитромбоцитарных препаратов — празугрела и тикагрелора существенно изменили подходы к назначению ДАТТ у больных ОКС и во многом способствовали решению проблемы, связанной с резистентностью к клопидогрелу.

В отличие от других ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ тикагрелор обладает обратимостью действия на тромбоциты, после того, как связь препарата с рецепторами разорвется. Важно, что степень подавления агрегации тромбоцитов напрямую зависит от концентрации тикагрелора в плазме, в связи с чем рекомендован двукратный прием препарата [39].

Кроме обратимости действия, важной особенностью тикагрелора является то, что в отличие от тиенопиридинов (клопидогрела и празугрела) он является активно действующим веществом, которое после всасывания из пищеварительного тракта непосредственно, без последующих превращений, соединяется с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов. Именно благодаря этому обстоятельству антиагрегантное действие тикагрелора начинается уже через 30 мин после его приема, а пик концентрации и пик действия фиксируются через 2 ч после приема [74,81].

Клиническая эффективность и безопасность использования тикагрелора у больных ОКС была изучена в рандомизированном исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes) [142], результаты которого стали основанием для включения тикагрелора в клинические рекомендации по лечению больных ОКС, где тикагрелор упоминается в качестве препарата «первой линии» для ДАТТ [41,117]. Кроме того, пациенты, которым проводится ЧКВ, не имеющие высокого геморрагического риска, могут в дополнение к АСК получить празугрел (класс IB). Для тех пациентов, которые не могут получать ни тикагрелор ни празугрел, или тем, кому требуются пероральные антикоагулянты, руководства предлагают использовать клопидогрел (класс IB).

1.8. Выбор артериального доступа для выполнения ЧКВ у больных ОКСбпST

Предпринимаемые мероприятия по модернизации лечебно-профилактических учреждений России, включающие оснащение клиник ангиографической аппаратурой и создание сосудистых центров, работающих в круглосуточном режиме, позволили в настоящее время существенно расширить возможности оказания высокотехнологичной помощи больным ОКС.

Во многом эти изменения стали возможны благодаря внедрению в клиническую практику эффективных антитромбоцитарных препаратов (блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и средств, влияющих на предотвращение процесса коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X фактора) [64]. Тем не менее, агрессивные режимы антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ у больных ОКС, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным различных авторов, встречаются у 3—20% пациентов. Эти осложнения могут возникать как в первые часы, так и через несколько дней после операции [53,103,142]. В то же время известно, что клинически значимые кровотечения являются независимым прогностическим фактором смерти больных ОКС [103]. В связи с этим, определяющее значение в профилактике развития геморрагических осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде, имеет выбор артериального доступа для выполнения ЧКВ.

В последнее время большинство рентгенэндоваскулярных специалистов при выполнении ЧКВ больным ОКС предпочитают использовать трансрадиальный доступ.

Положительное влияние трансрадиального доступа на результаты лечения больных ОКС особенно прослеживается в центрах, отличающихся

достаточной профессиональной подготовкой рентгенэндоваскулярных специалистов, выполняющих большой объем вмешательств с использованием данного доступа [82].

В исследовании Khan R. et al. (2014) отмечено, что результаты ЧКВ, выполненных трансрадиальным доступом, отличаются низкой частотой послеоперационных кровотечений и лучшей выживаемостью в отдаленном периоде, по сравнению с ЧКВ, выполненными трансфemorальным доступом [92].

Напротив, Picollo R. et al. (2014), считают, что низкую частоту смертности в отдаленном периоде у таких больных следует интерпретировать с осторожностью, поскольку данное утверждение имеет не большую доказательную базу [110].

В крупном рандомизированном исследовании RIVAL, в которое были включены 7021 больной ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), показано, что через 30 дней после вмешательства суммарные показатели общей летальности, ИМ, инсульта и кровотечений достоверно не различались в группе трансрадиального и трансфemorального доступов у больных ОКСбпST и составили 3,7 и 4% соответственно ($p=0,5$) [87].

Аналогичные заключения были сделаны по результатам исследования SAFE-PCI, которое было досрочно прекращено, из-за низкой частоты осложнений, связанных с выбором артериального доступа. В исследовании участвовали 1775 пациентов женского пола, среди которых более половины были с ОКСбпST. Частота кровотечений, оцениваемая по шкале BARC (BARC 2, 3 и 5) в течение 72 часов составила 1,2% в группе трансрадиального доступа и 2,9% в группе трансфemorального ($p=0,12$). При этом в общей когорте пациентов, направленных на коронарную ангиографию, получены достоверные различия по частоте осложнений, которые были ниже в группе трансрадиального доступа (0,6 и 1,7% соответственно; $p=0,03$) [115].

Исследователи из Китая утверждают, что ЧКВ трансрадиальным доступом отличаются низкой частотой геморрагических осложнений и меньшими сроками госпитализации у больных ОКС старше 80 лет, которые находятся в группе высокого риска сосудистых осложнений [148]. У данной возрастной группы, трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве альтернативы трансфemorальному [12].

Напротив, результаты крупного британского исследования показали, что результаты ЧКВ у больных ОКС, выполненного трансрадиальным доступом независимо от возрастных групп отличаются низкой частотой сердечно – сосудистых осложнений и больших кровотечений в течение 30 дней после вмешательства, по сравнению с аналогичными показателями при трансфemorальном доступе [86].

Первые результаты крупного исследования MATRIX, где была проведена тройная рандомизация, в зависимости от вида артериального доступа, антикоагулянтного препарата, используемого во время ЧКВ и длительности инфузии антикоагулянтного препарата, продемонстрировало положительное влияние трансрадиального доступа наряду с использованием современных антикоагулянтных препаратов на результаты первичного ЧКВ. В исследование было включено 8404 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Несмотря на отсутствие различий по первичным конечным точкам (частота сердечно – сосудистых осложнений: смерть, ИМ, повторные вмешательства) через 30 дней после ЧКВ, отмечается достоверная разница по частоте кровотечений, которая составила 9,8% в группе трансрадиального доступа и 11,7% в группе трансфemorального ($p=0,009$). Следует особо отметить, что частота тяжелых кровотечений (BARC 3 и 5) была также значительно ниже в группе трансрадиального доступа (1,6% против 2,3%; ОР 0,67 [ДИ 95% 0,49, 0,92], $p=0,013$). При этом отмечается, что выполнение ЧКВ трансрадиальным доступом было ассоциировано с низким риском смерти от всех причин (1,6% против 2,2%; ОР 0,72 [ДИ 95%

0,53, 0,99], $p=0,045$). Указанные группы имели схожие показатели по частоте повторных вмешательств и тромбоза стента, однако по количеству открытых вмешательств в месте доступа, связанных с сосудистыми осложнениями и гемотрансфузий, применяемых на госпитальном этапе лечения, достоверно лидировала группа трансфеморального доступа. Тем не менее, результаты исследования MATRIX следует интерпретировать с осторожностью, из-за ряда ограничений, главным из которых являются влияние опыта хирурга на результаты исследования, а также включение в исследование двух разных групп пациентов – с подъемом и без подъема сегмента ST [140].

Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ОКСбпST 2015 года, трансрадиальный доступ рекомендуется рутинно использовать при наличии достаточного опыта его выполнения в конкретном клиническом центре [117]. При отсутствии достаточного опыта у хирурга, а также в случае необходимости использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, ЧКВ больным ОКС рекомендуется выполнять трансфеморальным доступом [78,139].

Таким образом, анализируя результаты представленных выше исследований, следует отметить, что в настоящее время отсутствуют исследования, которые были бы посвящены изучению безопасности трансрадиального доступа конкретно у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла на фоне использования современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, что диктует необходимость проведения новых исследований, направленных на изучение данной проблемы.

1.9. Фармакологическое сопровождение ЧКВ у больных ОКСбпST

Увеличение количества ЧКВ у больных ОКС не могли не повлиять на показатели осложнений во время вмешательства. Несмотря на то, что успех ЧКВ достигается более чем у 90% больных ОКС, риск тромботических

осложнений, по сравнению с плановыми ЧКВ, остается высоким [15]. При этом показатели летальности, связанной с тромботическими осложнениями процедуры ЧКВ, увеличились со 126 080 случаев в 2014 году до 153 953 случаев в 2015 году [9], в связи с чем, профилактика повторных ишемических событий (ИМ или тромбоз стента) приобретает важное прогностическое значение.

Основную роль в развитии тромбогенных осложнений играет тромбин, который влияет на образование фибрина и непосредственно активирует тромбоциты, усиливает их агрегацию и обладает провоспалительным эффектом. Из-за разностороннего участия тромбина в тромбообразовании ингибирование последнего является основной точкой приложения большинства антикоагулянтов [29].

Задачей современной антикоагулянтной терапии у больных ОКС является минимизация осложнений разрыва атеросклеротической бляшки при баллонной ангиопластике и стентировании, а также снижение риска образования тромбов на эндоваскулярном инструментарии [116].

В настоящее время доступными для использования в клинической практике антикоагулянтами являются: НФГ, НМГ, синтетические пентасахариды, а также прямой ингибитор тромбина.

Однако, несмотря на широкий спектр антитромботических препаратов для сопровождения ЧКВ, влияние их на прогноз у больных ОКС, до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий. Это связано с тем, что в большинстве крупных рандомизированных исследований, препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом, что на фоне агрессивных режимов антитромбоцитарной терапии, дополнительно повышало риск развития кровотечений [53,103,115]. При этом известно, что кровотечения являются частым некардиальным осложнением ЧКВ и ассоциируются с увеличением частоты ИМ, смерти, ОНМК, а также длительности госпитализации и стоимости лечения [56,102].

Структура летальности таких пациентов связана не только с гиповолемией, анемией или развитием геморрагического шока, но и высокой частотой кардиоваскулярных событий на фоне вынужденной отмены антитромботических препаратов и проведением гемотрансфузии [15].

К независимым предикторам развития геморрагических осложнений у больных ОКС относят пожилой возраст, женский пол, почечную дисфункцию, кардиогенный шок, собственно проведение первичного или спасительного ЧКВ, а также использование внутриаортальной баллонной контрпульсации [101]. Однако знание отдельных факторов риска недостаточно для обеспечения безопасности проводимого ЧКВ.

Учитывая индивидуальные особенности больных ОКС в плане развития геморрагических осложнений и экстренный характер проводимого вмешательства, задачей эндоваскулярного хирурга является обеспечение максимальной безопасности проводимого вмешательства в каждом конкретном случае, что во многом становится возможным благодаря правильному выбору антикоагулянтного препарата для сопровождения ЧКВ.

Необходимость поддержания баланса между профилактикой тромботических осложнений и риском развития возможных кровотечений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки во время ЧКВ у больных ОКС и заставляет прибегать к поиску новых фармакологических комбинаций антикоагулянтов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз больных ОКС [37].

Несмотря на активное внимание кардиологического сообщества к проблеме кровотечений, возникающих после ЧКВ, в реальной клинической практике часто наблюдается низкая настороженность врачей к этой проблеме. Кроме того, отсутствует единая методология стратификации больных ОКС в группы риска до ЧКВ, определения типа кровотечения и ведения в послеоперационном периоде [14].

В настоящее время общим подходом при эндоваскулярном лечении больных ОКС является проведение ЧКВ на фоне болюсного введения НФГ.

К сожалению, за все годы применения НФГ не было найдено доказательств того, что этот препарат способствует снижению смертности больных ОКС, при этом риск развития геморрагических осложнений на фоне его приема остается довольно высоким [65]. Кроме того, парентеральное введение антикоагулянта после успешного ЧКВ, также вызывает много вопросов, так как до сих пор не найдены убедительные свидетельства пользы подобного подхода и реальная опасность возникновения клинически значимых кровотечений при продлении использования антикоагулянта достаточно высока [41].

Для осуществления антикоагулянтного действия НФГ необходим ко-фактор – антитромбин III. При этом следует отметить, что НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином, что, в конечном итоге, приводит не к антикоагулянтному, а к прокоагулянтному действию. Вследствие этого, НФГ не способен адекватно ингибировать активный тромбин, который выделяется в больших количествах внутри самого тромба [53]. Кроме того, известны такие побочные эффекты как «феномен отмены», развитие тромбоцитопении, необходимость постоянного контроля уровня АЧТВ, которые возникают из-за непредсказуемого связывания с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и другими субстратами.

Использование НМГ во многом сократило количество указанных побочных эффектов, тем не менее, убедительных данных о снижении смертности на фоне применения этих препаратов, особенно у больных ОКСбпСТ, не получено [70,102].

Единственным анализом, где эноксапарин сравнивался с НФГ при высокой частоте инвазивного подхода, было исследование SYNERGY. Достоверной разницы по частоте смерти и ИМ через 30 дней, между группами эноксапарина и НФГ не выявлено (14 и 14,5% соответственно;

$p > 0,05$). Отмечена повышенная частота кровотечений в группе эноксапарина, что частично было объяснено дополнительным введением НФГ во время ЧКВ [58].

Преимущества рутинного применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов для фармакологической поддержки ЧКВ были показаны до широкого внедрения в клиническую практику блокаторов P2Y₁₂ рецепторов. Особенностью этих препаратов является длительное, порой необратимое угнетение функции тромбоцитов, сохраняющееся на протяжении нескольких дней после прекращения их введения, что чрезвычайно повышает риск развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде и свидетельствует о сложной управляемости указанных препаратов. В большинстве случаев, развившиеся геморрагические осложнения заставляют прибегать к использованию гемотранфузий, что приводит к удлинению сроков госпитализации и удорожанию стоимости лечения больных ОКС. В связи с этим, согласно современным рекомендациям, ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не должны рутинно применяться во время ЧКВ у больных ОКС, а использоваться, как спасительная терапия в случае тромботических осложнений или феноменов «no/slow-reflow», возникающих во время ЧКВ [44,117].

Широкое применение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, зарегистрированного в России с 2010 года, началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUITY, в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных ОКСбпСТ. По сравнению с комбинацией НФГ и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, применение бивалирудина в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. В

связи с чем, авторы сделали вывод о том, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [101].

Исследование ISAR-REACT4 - современный аргумент в пользу применения бивалирудина при ЧКВ у больных ОКСбпST. Целью его стала проверка гипотезы о том, что абциксимаб и гепарин могут к 30-му дню превзойти бивалирудин в отношении достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, большой повторный ИМ, срочная повторная реваскуляризация целевого сосуда, большое кровотечение).

В исследование были включены 1721 больной, получивших нагрузочную дозу клопидогрела — 600 мг. Все больные были рандомизированы в основную группу (n=861), в которой во время ЧКВ использовали комбинацию НФГ + абциксимаб и контрольную (n=860), где проводилась монотерапия бивалирудином. В итоге исследования бивалирудин не уступал по конечным точкам комбинации НФГ + абциксимаб (суммарная частота смерти, ИМ, повторных вмешательств составили к 30 дню наблюдения 12,8 и 13,4% соответственно, $p=0,76$). При этом бивалирудин во много раз превосходил по геморрагической безопасности, оцененной по частоте крупных кровотечений (2,6 и 4,6% соответственно группам бивалирудина и абциксимаба + НФГ, $p=0,02$). Через 12 месяцев аналогичная тенденция сохранилась (HR 0,99; 95% CI 0,8 – 1,21; $p=0,94$) [90].

Причины влияния бивалирудина на увеличение частоты выживаемости в отдаленном периоде после операции у больных ОКС в настоящее время до конца не изучены. Возможно, это связано с кровотечениями и следующими за ними осложнениями, частота которых при использовании бивалирудина достоверно ниже, по сравнению с другими антикоагулянтами.

В крупном исследовании MATRIX, в которое вошли 7213 пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, также показано снижение кардиальной летальности на 32% в группе бивалирудина, по

сравнению с НФГ. При этом показана четкая взаимосвязь между частотой кровотечений и летальными исходами [138].

В Европейских рекомендациях по лечению ОКСбпСТ 2015 года, препарату бивалирудин присвоен самый высший класс (I) и уровень (A), что делает возможным его применение в качестве альтернативы НФГ и ингибиторам GP IIb/IIIa рецепторов [117].

Одним из активно обсуждаемых направлений антикоагулянтной терапии у больных ОКСбпСТ является пролонгирование инфузии бивалирудина после ЧКВ. Уже известно, что продленная инфузия бивалирудина в дозе 1,75мг/кг/ч снижает риск острого тромбоза стента без увеличения риска кровотечения, однако оптимальная длительность инфузии и четкие показания к ней, до сих пор не определены [93,125].

Таким образом, вопросы эффективности и безопасности различных антикоагулянтных препаратов, используемых для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпСТ особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, и определение более четких показаний для их использования, в том числе, в зависимости от артериального доступа, сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего изучения.

1.10. Длительность ДАТТ у больных ОКСбпСТ после реваскуляризации миокарда

В настоящее время ДАТТ у больных ОКС назначается независимо от способа реваскуляризации миокарда сроком на 12 месяцев с целью снижения риска развития сердечно – сосудистых событий [61,106,119].

Изменение сроков ДАТТ предполагается у пациентов с высоким риском развития кровотечений, когда возможно сокращение терапии до 1 месяца при использовании голометаллических стентов и до 6 месяцев – при использовании стентов с лекарственным покрытием [44].

Следует отметить, что существуют разногласия между европейскими и американскими рекомендациями в отношении сроков назначения ДАТТ. При этом американские эксперты являются сторонниками обязательного приема ДАТТ в течение 12 месяцев, независимо от стратегии стентирования и вида используемого стента [44].

Многочисленные исследования (CURE, CREDO, PLATO, TRITON-TIMI 38), доказавшие эффективность ДАТТ в снижении частоты ишемических событий, показали другую важную проблему – повышение частоты развития кровотечений, особенно у пациентов, принимавших празугрел и тикагрелор [96,105,128,142,147].

В связи с этим главной тенденцией последнего десятилетия явился поиск аргументов, способствующих сокращению сроков ДАТТ, назначаемой после реваскуляризации миокарда.

Одним из первых исследований, направленных на изучение возможности сокращения длительности ДАТТ без уменьшения ее эффективности, было исследование PRODIGY, в которое были включены 1970 больных ОКС и стабильными формами ИБС, подвергнутых стентированию коронарных артерий [54]. Исследование продемонстрировало отсутствие достоверных различий по частоте ишемических событий при продолжительности ДАТТ в течение 24 месяцев и 6 месяцев, которая составила 10 и 10,1% соответственно, при этом выявлено значимое увеличение частоты геморрагических осложнений в группе пролонгированной ДАТТ.

В последующем были проведены другие исследования и мета-анализы, изучающие данную проблему и показавшие аналогичные результаты [71,75,114]. Однако основным недостатком всех этих исследований является гетерогенность изучаемых групп пациентов, что по всей вероятности отразилось на конечных результатах.

В последние годы также активно обсуждается и противоположная тенденция – целесообразность продления сроков ДАТТ на период более 1 года, что особо актуально в отношении пациентов высокого сердечно – сосудистого риска, так как примерно у 40% таких пациентов повторные ИМ возникают в период 2-5 лет после первого [84]. При этом отмечается, что наивысшие показатели развития сердечно – сосудистых событий наблюдаются у пожилых пациентов к третьему году после перенесенного ИМ.

Кроме возраста, в качестве дополнительных факторов сердечно – сосудистого риска, влияющих на прогноз заболевания и диктующих целесообразность пролонгирования ДАТТ могут выступать ОНМК, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, анемия, госпитализации по поводу кровотечения, сахарный диабет, не проведенные реваскуляризации по поводу индексного события [5,137].

Долгие годы отсутствовали доказательства необходимости приема ДАТТ более 1 года. Однако современные исследования, наоборот, ставят под сомнение вопрос целесообразности прекращения ДАТТ у отдельных категорий больных, перенесших ИМ.

Основу для продвижения концепции о продлении ДАТТ заложили результаты крупного рандомизированного исследования DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study), в которое были включены 9961 пациент, принимавшие ДАТТ после стентирования коронарных сосудов.

В данное исследование вошли преимущественно пациенты, у которых не было ишемических событий и больших кровотечений на протяжении 12 месяцев приема ДАТТ. Рандомизация была в 2 группы: пациентов принимающих ДАТТ в течение 18 месяцев и группу, принимающих АСК. Все пациенты наблюдались в период 12-30 месяцев. Первичной конечной точкой безопасности было развитие умеренных и больших кровотечений. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как

клопидогрел (65%), так и празугрел (35%). Всем больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Так, в группе продленной ДАТТ частота тромбоза стента снизилась на 71% по сравнению с таковой в группе АСК и составила 0,4 и 1,4% соответственно, $p < 0,001$), а все сердечно – сосудистые и цереброваскулярные события – на 53% (4,3 и 5,9% соответственно, $p < 0,001$). При этом частота умеренных и больших кровотечений была достоверно выше в группе тиенопиридинов. Кроме того, в группе пролонгированной ДАТТ отмечено достоверное снижение риска развития ИМ, причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента [146]

Интересными представляются данные субисследования DAPT, в котором показано, что продленная ДАТТ в период до 30 месяцев позволила снизить частоту развития тромбоза стента с 1,9% (группа АСК) до 0,5% и ишемических событий с 6,8% (группа АСК) до 3,9% ($p < 0,001$) у больных, подвергнутых ЧКВ по поводу ИМ [146].

Несмотря на то, что в исследование DAPT входили не только больные ОКС, большая часть которых была представлена ИМ с подъемом сегмента ST (30%), но и пациенты, которым выполнялись плановые ЧКВ, положительное влияние пролонгированной ДАТТ на ишемические события и частоту тромбоза стента доказано у пациентов всех изучаемых групп. При этом особого внимания заслуживает факт снижения ишемических событий не связанных со стентом, что является серьезным обоснованием для изменения сроков ДАТТ у отдельных категорий пациентов [5].

Целесообразность применения длительной ДАТТ показана и при использовании другого антиагреганта — тикагрелора.

PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее

эффекты долгосрочной двойной антитромботической терапии в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз АСК (до 100 мг/сут.) и тикагрелора в различных дозировках (60 и 90 мг, 2 раза в сутки).

В исследование было включено 21 162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении приема препаратов в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 месяца. Доказано, что по сравнению с группой, использующей только АСК применение тикагрелора в обеих дозировках ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты смерти, ИМ или инсульта [50].

В обновленных рекомендациях по ведению пациентов с ОКСбпСТ 2015 года имеются указания на то, что сроки ДАТТ могут быть укорочены до 3—6 месяцев при имплантации стентов с лекарственным покрытием и высоким риском кровотечений (класс II B, уровень доказательности A) или продлены до 30 месяцев (класс II B, уровень доказательности A) у отдельных групп пациентов [117].

Основанием столь осторожного представления позиции продленной ДАТТ, безусловно, явились показатели безопасности, прежде всего — кровотечения. Ведь всякое усиление или продление антиагрегантной терапии ассоциировано с увеличением риска развития кровотечений [5,40].

Особенно актуальна проблема соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем антитромботической профилактики у больных ОКС с многососудистым поражением коронарных артерий, а также сахарным диабетом и почечной дисфункцией. При этом необходимо учитывать, с одной стороны, риск последующих сердечно-

сосудистых событий, а с другой стороны, высокий риск развития кровотечений, в том числе наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов [5].

Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально минимизировать их при проведении ДАТТ.

Однозначных решений по данному вопросу в настоящее время не существует, однако, определенную помощь в выборе сроков ДАТТ у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда могут оказать специальные шкалы риска развития геморрагических осложнений.

Одной из таких методов оценки является шкала DAPT, позволяющая решить вопрос о целесообразности продления сроков ДАТТ более 12 месяцев у каждого конкретного пациента. Шкала подразумевает оценку риска развития ИМ или тромбоза стента в период с 12 по 30 месяцы после проведенного индексного ЧКВ, включая летальные исходы, а также геморрагических событий в этот же промежуток времени.

Выяснилось, что пациенты, набирающие по шкале DAPT < 2 баллов, имеют низкий риск развития ишемических событий, при этом риск геморрагических событий остается высоким. У такой категории пациентов нецелесообразно продление ДАТТ > 1 года, поскольку ее продление не сопровождается снижением риска ишемических событий, но сопровождается повышенной вероятностью развития геморрагических осложнений. Наоборот, пациенты, набравшие ≥ 2 баллов, имеют наибольшую выгоду от продления ДАТТ > 1 года в виде снижения риска ишемических событий, без увеличения вероятности развития геморрагических событий [146].

С учетом изложенного, до сих пор нет однозначного понимания того, какова должна быть продолжительность ДАТТ у больных ОКСБбпСТ из группы высокого сердечно – сосудистого риска, имеющих многососудистое поражение коронарных артерий: 1 год (как в исследовании CURE, PLATO), 30 месяцев (DAPT) или 48 месяцев (PEGASUS-TIMI 54). Указанные

исследования отличаются гетерогенностью пациентов, принимавших в них участие. При этом ни в одном исследовании не изучались пожизненные схемы назначения ДАТТ, что не позволяет сделать каких-либо конкретных выводов по данному вопросу [146].

В связи с тем, что риск развития ишемических событий у различных групп больных ОКСбпСТ различный, становится очевидным, что рутинное назначение ДАТТ сроком на 12 месяцев после ранее выполненной реваскуляризации миокарда не всегда обосновано и целесообразно. Проведение новых клинических исследований, учитывающих особенности конкретной когорты больных ОКСбпСТ высокого риска, возможно, поможет определить более точные критерии дифференцированного подхода при выборе сроков ДАТТ у таких пациентов.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что эндоваскулярная реваскуляризация миокарда является приоритетным методом инвазивного лечения больных ОКСбпСТ. Однако выбор тактики лечения у больных с многососудистым поражением коронарного русла является сложной задачей для специалистов, оказывающих помощь таким пациентам.

Сложности лечения связаны, прежде всего, с определением оптимальных сроков и объема вмешательства, а также выбором артериального доступа, антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, которые могли бы обеспечить максимальную безопасность ЧКВ в ближайшем послеоперационном периоде и положительно влиять на прогноз заболевания.

Большинство существующих исследований посвящены определению сроков инвазивной диагностики и выбору способа реваскуляризации миокарда у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла (АКШ или ЧКВ), тогда как до сих пор отсутствует единое мнение относительно показаний и целесообразности выполнения одномоментного

многососудистого стентирования. Не изучены факторы риска, способствующие развитию осложнений, в случае выполнения отсроченной полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла. Предметом многочисленных дискуссий остается вопрос выбора антикоагулянтных препаратов, используемых во время ЧКВ, так как в большинстве существующих рандомизированных исследований указанные препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом. Кроме того, в настоящее время отсутствуют исследования, которые были бы посвящены изучению безопасности и эффективности трансрадиального доступа при одномоментном или этапном многососудистом стентировании на фоне использования современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, что повышает интерес к данной проблеме и делает ее чрезвычайно актуальной.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена в виде проспективного двухцентрового рандомизированного исследования на кафедре сердечно – сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН в НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», а также в ГАУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутов», в период с 2013 по 2016г.

Критерии включения:

- ОКСбпСТ;
- ИМбпСТ;
- высокая и средняя степень риска по шкале GRACE;
- многососудистое поражение коронарного русла (SYNTAXscore=23-32);
- отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения:

- очень высокий риск по шкале GRACE (кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии, острая сердечная недостаточность и т.п.);
- поражения ствола ЛКА, требующие бифуркационного стентирования;
- необходимость реканализации хронической тотальной окклюзии коронарной артерии во время первоначального (индексного) ЧКВ.

Все пациенты методом конвертов были рандомизированы в 2 группы. В I группу вошли пациенты, которым полная реваскуляризация миокарда была выполнена во время первоначального эндоваскулярного вмешательства по поводу ОКС. Во II группу вошли пациенты, которым изначально было выполнено стентирование симптом-связанной артерии, а полная реваскуляризация миокарда выполнялась в течение индексной госпитализации. Ретроспективно, на основании данных архивных историй

болезни, была сформирована контрольная III группа, в которой всем пациентам по аналогии со II группой, в ходе первоначального вмешательства выполнялось стентирование симптом-связанной артерии, а полная реваскуляризация - в различные сроки после госпитализации.

При невозможности определения симптом-связанной артерии, пациентам выполняли одномоментную полную реваскуляризацию миокарда. Однако, из-за невозможности рандомизировать таких пациентов в одну из указанных групп, такие пациенты исключались из исследования.

Дополнительно больные из I и II группы были рандомизированы в 2 подгруппы. В I подгруппе ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, а во II подгруппе – трансфеморальным доступом. В обеих подгруппах, в соотношении 1:1, для фармакологической поддержки ЧКВ были использованы прямой ингибитор тромбина – бивалирудин (0,75 мг/кг болюсно, с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч во время ЧКВ) и НФГ в дозе 100 ЕД/кг.

Во время повторных вмешательств доступ выбирали аналогично первоначальной процедуре. При невозможности выполнения повторных вмешательств тем же доступом, что и при первоначальной процедуре ЧКВ, переходили на другой артериальный доступ, и такие больные также исключались из исследования.

Пациенты, которым во время ЧКВ был использован бивалирудин были условно разделены на 2 подгруппы, в подгруппу А - инфузия бивалирудина продолжалась в течение 4 часов после ЧКВ, и в подгруппу В – инфузия бивалирудина была прекращена в рентгенооперационной, по окончании ЧКВ.

Рутинное применение ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов в исследовании не предусматривалось.

Сроки выполнения катетеризации сердца у каждого пациента определяли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ОКСбпST 2015 года [117].

Стратификация риска сердечно – сосудистых осложнений проводилась по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [132].

Оценка риска возможного послеоперационного кровотечения проводилась до эндоваскулярного вмешательства с помощью калькулятора CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation) [131].

Степень тяжести послеоперационных кровотечений квалифицировалась по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [103].

Антиагрегантная терапия на дооперационном этапе включала в себя препараты АСК и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор в нагрузочной дозе 180мг либо клопидогрел в нагрузочной дозе 600мг). После ЧКВ антиагрегантная терапия была рекомендована в течение 12 месяцев: препараты АСК 75-100мг/сутки и тикагрелор 180мг/сутки либо клопидогрел 75мг/сутки.

Отдаленные результаты планировалось проследить через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства.

Для оценки отдаленных результатов пациенты приглашались на повторную амбулаторную консультацию, во время которой проводился сбор анамнеза, выполнялась нагрузочная проба и трансторакальная ЭХОКГ. Пациенты с положительной нагрузочной пробой были госпитализированы для выполнения коронарографии с последующим решением вопроса о повторном вмешательстве.

2.2. Критерии оценки результатов исследования

Госпитальным периодом наблюдения являлось время нахождения пациента в клинике с момента поступления до выписки из стационара.

Критериями ангиографического успеха стентирования считали: кровотоки TIMI III, остаточный стеноз в артерии менее 10%, отсутствие признаков диссекции типа D-F согласно классификации NHBLI.

Критерии оценки непосредственных результатов: суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства); большие кровотечения (BARC 3 или 5); частота острого тромбоза стента.

Вторичные критерии оценки непосредственных результатов: кровотечение из места доступа (BARC 1 или 2); сосудистые осложнения, связанные с доступом (артериовенозные фистулы, артериальный спазм, ложная аневризма).

Критерии оценки отдаленных результатов: суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства на целевом сосуде, повторные вмешательства на целевом поражении).

Осложнение в виде острого ИМ после ЧКВ выставляли на основании повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонин Т) в 5 раз и более от нормы, в сочетании с затяжным ангинозным приступом либо с появлением специфических изменений сегмента ST на ЭКГ [136].

Рецидив стенокардии в отдаленном периоде определялся как появление у пациента клиники стенокардии, в случае ее отсутствия после ЧКВ.

Повторные процедуры реваскуляризации миокарда выполнялись в случае прогрессирования стенозирующего атеросклеротического процесса в целевом сосуде, либо рестеноза (тромбоза) в ранее имплантированном стенте, при наличии подтвержденной ишемии по данным нагрузочных тестов.

Рестеноз определялся как стенозирование просвета стента как внутри, так и по краям более 50% по данным цифровой ангиографии.

Тромбоз стента определялся как одно из следующих событий: ангиографически доказанная частичная или полная окклюзия стента в течение 30 суток от ЧКВ, после 30 суток - острое ишемическое событие при ангиографическом доказательстве, внезапная смерть или постпроцедурный ИМ после успешного ЧКВ. Тромбозы были классифицированы на острый (во

время ЧКВ и в первые сутки после вмешательства), подострый (до 30 суток от ЧКВ) и поздний (после 30 суток после ЧКВ).

2.3. Методы обследования и лечения

Всем госпитализированные больные изначально наблюдались в отделении интенсивной терапии, где проводились клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр. При сборе анамнеза у больных выясняли наличие ранее перенесенного ИМ, стенокардии напряжения или покоя, АГ, сахарного диабета и другой сопутствующей патологии. Главной задачей физикального исследования было выявление особенностей болевого синдрома: локализации, иррадиации, связи с физической нагрузкой, с повышением АД, психоэмоциональным напряжением, интенсивности, продолжительности, эффекта от приема нитроглицерина и анальгетиков.

Всем пациентам была назначена или скорректирована медикаментозная терапия, которая включала назначение β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов, антиагрегантных препаратов, статинов, проводился мониторинг жизненно-важных функций (АД, ЧСС, пульсоксиметрия),

Лабораторные исследования

Помимо клинических методов обследования, проводились стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; исследование уровня глюкозы; определение микроальбуминурии, биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, активность АсАТ, АлАТ, билирубин), определение общего холестерина и липидного спектра; биохимические маркеры некроза миокарда (количественное определение тропонина I); коагулограмма крови; электролиты плазмы крови (калий, натрий).

Функция почек оценивалась на основании расчета СКФ ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD (*табл. 1*):

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

Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл

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

Таблица 1

Оценка функции почек по величине СКФ

Категория	Величина скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м ²)	Оценка
C1	>90	Высокая или оптимальная
C2	60-89	Незначительно снижена
C3a	45-59	Умеренно снижена
C3б	30-44	Существенно снижена
C4	15-29	Резко снижена
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Оценка недостаточности кровообращения

Степень недостаточности кровообращения проводили по классификации Т. Killip, которая имеет важное прогностическое значение у больных ОКСбпСТ, и основана на клинических признаках заболевания и результатах рентгенографии грудной клетки.

Согласно классификации Т. Killip выделяют четыре стадии (класса) недостаточности кровообращения:

- стадия I - нет признаков сердечной недостаточности;
- стадия II – выслушиваются влажные хрипы в нижней половине лёгочных полей, III тон, признаки венозной гипертензии в лёгких;
- стадия III - тяжёлая сердечная недостаточность, проявляющаяся явным отёком лёгких, влажные хрипы распространяются более чем на нижнюю половину лёгочных полей.

- стадия IV - кардиогенный шок (систолическое АД 90 мм рт.ст. с признаками периферической вазоконстрикции: олигурия, цианоз, потливость) [13].

Современное определение диагноза ИМ

Диагноз ИМ выставляли при наличии любого из нижеперечисленных критериев, согласно универсальному определению Европейского общества кардиологов 2012 года [136]:

1. Повышение и/или снижение уровня биомаркера некроза миокарда (предпочтительнее тропонин), если хотя бы одно значение выше *порогового уровня* (99 перцентиль референсного уровня) и имеется хотя бы один из нижеуказанных признаков:

- клинические симптомы ишемии миокарда;
- новые или предположительно новые значимые изменения ST–T или БЛНПГ;
- формирование патологических зубцов Q на ЭКГ;
- визуальные признаки новой потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости;
- внутрикоронарный тромб при ангиографии или аутопсии.

2. Сердечная смерть с симптомами, возможно связанными с ишемией миокарда, и сопровождающаяся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или БЛНПГ, если смерть наступила до выполнения тестов на биомаркеры или повышения уровня биомаркеров.

3. После ЧКВ уровень тропонина существенно повысился (>5 раз от порогового уровня), а исходно был ниже порогового уровня, или если уровень тропонина повысился >20% при исходно повышенном содержании (стабильном или снижающемся). Дополнительно присутствует хотя бы один признак: симптомы ишемии миокарда, новые ишемические изменения ST–T или БЛНПГ, визуальные признаки новой потери жизнеспособного миокарда

или нарушений локальной сократимости, ангиографические признаки процедурных осложнений.

4. Тромбоз стента связан с ИМ если выявлен при ангиографии или аутопсии в сочетании с клиникой ишемии миокарда и повышением/снижением уровня сердечного биомаркера, если хотя бы одно значение биомаркера было выше порогового уровня.

5. После АКШ уровень сердечного тропонина существенно повысился (>10 раз от порогового уровня), а исходно был ниже порогового уровня. Дополнительно присутствует хотя бы один признак: новый патологический Q или БЛПНГ, ангиографические признаки новой окклюзии коронарной артерии или шунта, визуальные признаки новой потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости.

Электрокардиография

Методика ЭКГ представляет собой регистрацию электрических полей, образующихся при электрической активности сердца. В исследовании использовалась общепринятая методика регистрации в 12 отведениях (три стандартных, три усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1-V6), которая проводилась при поступлении пациента, во время ЧКВ, а также в течение первых суток после вмешательства и перед выпиской больного из стационара. Во время проведения ЧКВ регистрация ЭКГ выполнялась на протяжении всей процедуры в стандартных и усиленных отведениях, с визуализацией на мониторах, доступных оперирующему хирургу.

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась одним специалистом на аппарате фирмы General Electric «Vivid 3 Pro» с фазированным секторным датчиком GE 3S, 1,5-3,6 МГц и одним специалистом на аппарате «Vivid S90» (General

Electric), с целью дифференциальной диагностики расслоения аорты, аортального стеноза, перикардита, гипертрофической кардиомиопатии, тромбоэмболии легочных артерий, а также определения локальной сократимости, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка. Использовались стандартные трансторакальные доступы.

Методика позволяла в покое оценить передне-задний размер, КСР, КДР, КДО, КСО, УО левого желудочка. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка определяли по методике, предложенной Simpson (или по формуле $ФВ=УО/КДО$).

Для оценки локальной сократительной функции миокарда использовали традиционную интерпретацию нарушений сокращения: равномерное утолщение эндокарда в фазу систолы – **нормокинез**, уменьшение утолщения эндокарда в одной из зон в систолу по сравнению с остальными участками – **гипокинез**, отсутствие утолщения эндокарда в систолу в одном из участков – **акинез**, парадоксальное движение сердечной мышцы в систолу – **дискинез** [27].

Велоэргометрия

Велоэргометрическое исследование – проба с выполнением физической нагрузки, позволяющая выявить клинические и/или электрокардиографические признаки ишемии миокарда, выполняли. Исследование выполнялось на велоэргометрах «eBIKE L» (фирмы «General Electric», США) и Schiller (Швейцария) перед выпиской из стационара, с целью оценки эффективности выполненной реваскуляризации миокарда, а также при повторных визитах в отдаленном периоде наблюдения.

Пробу начинали с предварительной регистрации ЭКГ в 12 отведениях в положении лежа и сидя. Для определения порога толерантности применяли метод непрерывной ступенчато-возрастающей физической нагрузки. Тест начинали с мощности 50Вт, которую увеличивали каждые 3 минуты на 25Вт

до достижения общепринятых критериев прекращения пробы. Контроль артериального давления и регистрацию ЭКГ в 12 отведениях проводили после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и каждую минуту восстановительного периода

Порог толерантности оценивали следующим образом: 50 Вт и ниже – низкий, 75-100 Вт – средний, 125 и выше – высокий [3].

Согласно рекомендациям Американского кардиологического колледжа, пробу завершали при достижении субмаксимальной ЧСС (75% от максимальной ЧСС для данного возраста), появлении клиники стенокардии или ишемических изменений на ЭКГ, артериальной гипо- или гипертонии, а также угрожающих жизни аритмий. При этом пробу считали положительной, если в момент нагрузки отмечались снижение или подъем сегмента ST более 1 мм, приступ стенокардии и снижение АД. Пробу считали отрицательной, если пациент достигал субмаксимальной ЧСС без клинических симптомов и ишемических изменений на ЭКГ. При оценке пробы также обращали внимание на длительность ишемических изменений в восстановительном периоде [44].

Оценка риска внутригоспитальной летальности и летальности в течение 6 месяцев после выписки у пациентов с ОКС по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)

Решение о необходимости и сроках проведения коронарографии у пациентов с ОКСбпST определяли после проведения стратификации риска по шкале GRACE [117, 132].

Шкала разработана на основе данных более чем 11 тыс. пациентов и подтверждена в исследовании GUSTO-IIb. Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках: возраст, ЧСС, САД, степень сердечной недостаточности по классификации Killip; наличие остановки сердца на момент поступления пациента; оценке изменений на

ЭКГ; биохимических маркеров - кардиоспецифических ферментов, креатинина сыворотки (табл.2).

Таблица 2

Стратификация риска по шкале GRACE

Фактор риска	Число баллов
<i>Возраст (лет)</i>	
≤30	0
30-39	8
40-49	25
50-59	41
60-69	58
70-79	75
80-89	91
≥90	100
<i>ЧСС (ударов в минуту)</i>	
≤50	0
50-69	3
70-89	9
90-109	15
110-149	24
150-199	38
≥200	46
<i>Систолическое АД (мм рт. ст.)</i>	
≤80	58
80-99	53
100-119	43
120-139	34
140-159	24
160-199	10
≥200	0
<i>Класс по Killip</i>	
I	0
II	20
III	39
IV	59
<i>Уровень креатинина в крови (мг/дл)</i>	
0-0,39	1
0,40-0,79	4
0,80-1,19	7
1,20-1,59	10
1,60-1,99	13
2,0-3,99	21
≥4,0	28
<i>Другие факторы</i>	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсии зубца T	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови	14
Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
Низкий (<1%)	≤125
Умеренный (1-3%)	126-154
Высокий (>3%)	≥155

Оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX

Для оценки тяжести поражения коронарных сосудов использовалась шкала SYNTAX Score 2.0. Это система балльной оценки риска открытых хирургических и чрескожных коронарных вмешательств. Шкала построена на основе обширного SYNTAX, посвященного сравнению эффективности и безопасности АКШ и ЧКВ у пациентов с трехсосудистыми поражениями или поражениями ствола ЛКА. Основные параметры, которые учитывает эта шкала: тип кровотока, зоны атеросклеротического поражения, наличие окклюзий и их давность, наличие коллатерального кровообращения, протяженность атеросклеротического поражения, извитость сосудов, выраженность кальциноза. После оценки указанных параметров выполняется суммирование баллов.

У пациентов с низким риском по шкале SYNTAX (0-22 балла) предпочтительным способом лечения больных с многососудистым поражением коронарного русла является этапное стентирование; при промежуточных значениях (23-32 балла) эффективность этапного стентирования и АКШ сопоставима. В этом случае выбор тактики ведения зависит от индивидуальных особенностей пациента, сопутствующей патологии, возможностей стационара. При сумме баллов больше 32 - риск сердечно-сосудистых осложнений достоверно ниже после проведения открытых хирургических вмешательств [66].

Шкала оценки риска кровотечения в период госпитализации у больных ОКСбнST

В число параметров, связанных с риском кровотечений, по результатам многофакторного анализа вошли исходный гематокрит, клиренс креатинина, ЧСС, женский пол, признаки сердечной недостаточности, предшествующее заболевание сосудов, сахарный диабет, систолическое артериальное давление. Эти факторы были использованы для создания шкалы CRUSADE

(Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation) (табл. 3), которая в настоящее время рекомендована для оценки риска периоперационных кровотечений у больных ОКСбпСТ [131].

Таблица 3

Оценка риска развития кровотечений по шкале CRUSADE

Фактор риска	Число баллов
ЧСС (ударов в минуту)	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
>120	11
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5
Гематокрит (%)	
≤31,0	9
31,0-33,9	7
34,0-36,9	3
37,0-39,9	2
≥40,0	0
Клиренс креатинина (мл/мин)	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
Сахарный диабет	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
Очень низкий (3,1%)	≤20
Низкий (5,5%)	21-30
Умеренный (8,6%)	31-40
Высокий (11,9%)	41-50
Очень высокий (19,5%)	>50

Оценка риска послеоперационных кровотечений

По результатам исследования TRACER определено, что использование у больных ОКСбпСТ шкалы BARC (Bleeding Academic Research Consortium) для оценки тяжести кровотечений позволяет дополнительно прогнозировать риск развития сердечно-сосудистой смерти, частота которой пропорциональна исходной тяжести госпитального кровотечения [141]. Результаты этого исследования позволяют использовать шкалу BARC не только в качестве оптимальной модели оценки тяжести кровотечения у пациентов с ОКС, но и для прогнозирования отдаленного исхода заболевания (табл. 4).

Таблица 4

**Оценка тяжести кровотечений по шкале BARC
(Bleeding Academic Research Consortium)**

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

Коронароангиография

Исследование выполнялось на аппаратах «INNOVA 3100» (фирмы «General Electric», США) и «Allura Xper FD20» (фирмы «Philips», Голландия).

После введения 0,5% раствора новокаина или 0,1% раствора лидокаина выполнялась пункция правой или левой общей бедренной артерии (трансфеморальный доступ). Далее вводился проводник диаметром 0,035" или 0,038" дюйма в нисходящую часть аорты. В просвет артерии устанавливался интродьюсер 6F (1F=0,34 мм). По проводнику доставлялся левый коронарный катетер диаметром 6 F типа Judkins или катетер Amplatz I-III.

Артериальный доступ выполняли с учетом анатомических и рентгенологических ориентиров.

Для выполнения пункции лучевой артерии предплечье отводили, а запястье максимально разгибали на марлевом валике. Перед выполнением пункции определяли направление лучевой артерии. Пункция артерии производилась проксимальнее шиловидного отростка лучевой кости. С целью профилактики артериального спазма при трансрадиальном доступе, всем пациентам внутриартериально вводили верапамил и перлинганит.

В некоторых случаях для катетеризации устья ПКА использовали катетер 3RDC. Величина кривизны катетера зависела от размера восходящей аорты.

Катетеризация ЛКА осуществлялась в передне-задней проекции путем вращательных и обратно-поступательных движений. Катетер доводился до левого синуса аорты, при этом катетер располагали коаксиально на 2-3мм вглубь ствола ЛКА, без упора в стенку артерии.

После первого пробного контрастирования ЛКА, медленно, интракоронарно, вводили 250-1000 мкг нитроглицерина в зависимости от исходного уровня артериального давления.

При выполнении исследования использовались рентгенконтрастные водорастворимые, йодсодержащие, неионные, изо – и низкоосмолярные контрастные вещества - «Омнипак 350» и «Визипак 320» (фирмы «GE»), которые вводили вручную, 20мл шприцом в количестве 7-8 мл со скоростью 2-3 мл/сек.

Коронарография левой коронарной артерии выполнялась в следующих проекциях:

1. AP.
2. RAO 0-15° CAU 30-35°.
3. RAO 15-30° CRA 20-30°.
4. LAO 0-15° CRA 30 35°.
5. LAO 40-50° CAU 25-30°.
6. LAO 90°.

Ангиография правой коронарной артерии проводилась с использованием катетеров типа Judkins 6 F, Amplatz I-II, 3RDC в следующих проекциях:

1. LAO 60°.
2. LAO 30-40° CRA 20-30°.
3. RAO 45°.
4. AP (LAO 90°).

При необходимости исследование дополняли другими косыми проекциями.

Оценка результатов коронарографии осуществлялась количественным способом с помощью специально интегрированных в компьютерную систему ангиографической установки программ. Расчеты выполнялись в фазу конечной диастолы (при отсутствии наложения ветвей друг на друга), в ортогональной проекции с наилучшей визуализацией стеноза. После выполнения калибровки системы с использованием известного диаметра концевой части коронарного катетера проводилось измерение длины поражения и референсного диаметра артерии [10].

Стентирование коронарных артерий

Основные этапы эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях выполнялись по общепринятой методике. Под местной анестезией производился артериальный доступ (трансфеморальный или трансрадиальный). По стандартному проводнику диаметром 0,035 или 0,038 дюймов устанавливался интродьюсер диаметром 6-7F. Далее выполнялась катетеризация устья пораженной коронарной артерии проводниковым катетером Judkins Left, ExtraBackup – для ЛКА и Judkins Right, Amplatz Right – для ПКА.

После катетеризации устья коронарной артерии соответствующим проводниковым катетером выполнялась коронарография как минимум, в двух проекциях, в которых наилучшим образом визуализировался стеноз. Далее выполнялось внутриартериальное введение гепарина из расчета 70-100 ЕД/кг массы тела, после чего к проводниковому катетеру подключалась система, состоящая из «Y»-образного коннектора и переходника, соединенного с краником, предназначенным для дозированной подачи контрастного вещества.

Выполнение коронарного вмешательства осуществлялось на фоне постоянного мониторинга ЭКГ, пульсоксиметрии и непрямого измерения АД с интервалом измерения 5-10мин.

После выбора и съемки оптимальных проекций выполнялись количественные расчеты ангиографических показателей пораженного сегмента.

Далее с помощью устройства «torch-device», предварительно сформировав изгиб дистального мягкого участка проводника под углом 30 – 45° на протяжении 3 – 5 мм в дистальные участки артерии проводился коронарный проводник [10].

При проведении проводников предпочтение отдавали проекциям, в которых четко визуализировалось взаимоотношение основных и боковых

ветвей. После проведения проводника через область стеноза повторяли коронарографию, с целью уточнения анатомии пораженного участка, поскольку после «выпрямления» артерии проводником могут изменяться характеристики суженного участка, в частности, его протяженность, что может повлиять на выбор необходимого размера стента.

Выбор коронарного проводника зависел от морфологических особенностей поражения. В качестве проводников «первого выбора» использовались: ATW («Cordis», США), Whisper ES («AbbottVascular», США). При необходимости механической реканализации предпочтение отдавалось следующим проводникам: HT Whisper ES («AbbottVascular», США), Pilot 50, 150, 200 («AbbottVascular», США), Fielder («Asahi», Япония), HT Progress 40, 80, 120, 140 («AbbottVascular», США).

В случаях необходимости предилатации стенозированного участка, выбирали баллонный катетер диаметром 2,0-3,0мм. Позиционирование баллона осуществлялось так, чтобы его центр соответствовал зоне максимального сужения. Давление раздувания баллона при предилатации колебалось от 10-14 атм. Предилатация выполнялась с использованием следующих баллонных катетеров: Apex («Boston Scientific», США), Sprinter («Medtronic», США), Trek, Mini Trek («Abbott Vascular», США), Tazuna, Ryugin («Terumo», Япония).

Длина и диаметр коронарного стента подбирались на основании данных цифровой количественной ангиографии таким образом, чтобы стент выступал за пределы пораженного сегмента на 2-3мм, а соотношение диаметра стента к диаметру артерии составляло 1:1. После прицельного позиционирования стента и съемки выполнялась его имплантация под давлением 14-20атм. Время перекрытия кровотока составляло 10-15с [10].

При наличии у пациента бифуркационного стеноза, использовали два коронарных проводника, один из которых был гидрофильным. Боковая ветвь защищалась во всех ситуациях. Предпочтительной была одностентовая

стратегия стентирования, однако, в случае развития выраженного болевого синдрома, вследствие субтотального стеноза в устье боковой ветви, замедлении коронарного кровотока ниже ТІМІ ІІІ, выполнялась имплантация второго стента в боковую ветвь. Предпочтение отдавали методикам «Culotte» и «Mini-Crush».

В исследовании применялись только стенты с лекарственным покрытием: «Taxus» (фирмы «Boston Scientific»), «Promus» (фирмы «Boston Scientific»), «Nobori» (фирмы «Terumo»), Xience V, Prime, Expedition (фирмы «Abbott Vascular»).

Для выполнения постдилатации, с целью обеспечения полной аппозиции стента к сосудистой стенке использовали некомплаенсные баллонные катетеры: Dura Star («Cordis», США), Quantum Maverick («Boston Scientific», США), NC Empira («Cordis», США), NC Trek («Abbott Vascular», США).

После окончания вмешательства выполнялась контрольная ангиография коронарных артерий минимум в двух перпендикулярных проекциях и, при получении удовлетворительного ангиографического результата, удаление проводникового катетера.

В случае выполнения ЧКВ трансфеморальным доступом интродьюсер удалялся через 2-3 часа после окончания вмешательства. Гемостаз выполнялся мануальным способом с последующим наложением на область пункции давящей повязки.

При трансрадиальном доступе интродьюсер удалялся в рентгеноперационной по окончании процедуры ЧКВ, гемостаз осуществлялся наложением давящей повязки.

Характер кровотока по коронарным артериям оценивался ангиографически в соответствии с классификацией ТІМІ:

- ТІМІ 0 – отсутствие антеградного кровотока (отсутствие перфузии);

- TIMI I – слабое проникновение контрастного вещества дистальнее пораженного сегмента и невозможность полностью заполнить дистальное русло (проникновение без перфузии);
- TIMI II – замедленное наполнение и вымывание контрастного вещества из дистального русла (слабая перфузия);
- TIMI III – удовлетворительный антеградный кровоток (полная перфузия).

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows. Применялись методы дисперсионного, корреляционного, регрессионного, дискриминантного анализа и анализа сопряженности с использованием параметрических и непараметрических критериев. Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m). Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U -тест). Значения по группам в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U -критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда—Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t -критерий, а для множественного сравнения использовались F -критерий и критерий Ньюмена-

Кейлса. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана-Вилкоксона.

Корреляционный анализ количественных величин проводили вычислением коэффициента корреляции Пирсона, который сводился в специальную таблицу – корреляционную матрицу. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции Спирмена. При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| < 0,20$ очень слабая корреляция; $0,2 < |r| < 0,5$ слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя (умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ - сильная корреляция; $0,9 < |r| < 1,0$ - очень сильная корреляция. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Оценку значимости предполагаемых факторов риска осуществляли с помощью многофакторного, логлинейного анализа, а также методов логистической регрессии, корреляционного анализа. Статистически достоверными считали различия при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОКСбпСТ

3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего в исследование включено 346 больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарных артерий. В ходе рандомизации, в I группу вошли 100 больных, во II группу – 124 больных. В контрольную III группу ретроспективным путем включено 122 больных.

Средний период выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных из III группы, с учетом этапного лечения, составил $6,5 \pm 1,2$ месяца.

В группе I, вмешательство трансрадиальным доступом выполнено 55 больным, а трансфemorальным – 45, в группе II – трансрадиальным – 57 больным, а трансфemorальным – 67, в группе III – 50 и 72 больным соответственно.

Дополнительно больные из I и II группы (n=224) были рандомизированы в 2 подгруппы, в зависимости от артериального доступа. В I подгруппе (n=112) - ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, а во II подгруппе (n=112) – ЧКВ выполнялось трансфemorальным доступом. Больные из III группы в последующие расчеты не включались.

Бивалирудин (n=56) и НФГ (n=56) у больных обеих подгрупп использовались в равных соотношениях.

Медикаментозная терапия перед ЧКВ включала: препараты АСК (300-500мг), ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор 180мг – 202 пациента (58,4%), либо клопидогрел 600мг – 144 пациента (41,6%); ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, морфин.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл.5).

Таблица 5

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа I (n=100)	Группа II (n=124)	Группа III (n=122)
Мужчин	81(81%)	102(82,3%)	98(80,3%)
Женщин	19(19%)	22(17,7%)	24(19,7%)
Средний возраст, лет	68,4±1,8	69,3±1,1	66,4±1,2
Данные анамнеза			
Среднее количество инфарктов миокарда в анамнезе	1,02±0,67	0,94±0,77	1,04±0,75
ОНМК	36 (36%)	48(38,7%)	44(36,1%)
Артериальная гипертензия	100(100%)	122 (98,4%)	122 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	48(48%)	53(42,7%)	54(44,2%)
Курение	92(92%)	120(96,8%)	115(94,3%)
Лабораторные показатели			
Средний уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	116±3,12	118±2,42	113±3,14
Средний уровень холестерина, ммоль/л	6,3±1,14	6,7±1,2	6,18±1,31
Положительный тропониновый тест	77(77%)	82(66,2%)	88(72,1%)
Средний показатель СКФ, мл/мин/1,73м ²	104,23±14,2	100,8±14,8	102,3±14,3
Данные объективного статуса пациента			
Недостаточность кровообращения(Killip)			
I	82(82%)	98(79,1%)	94(77%)
II	14(14%)	20(16,1)	23(18,9%)
III	4(4%)	6(4,8%)	5(4,1%)
Средние показатели ЧСС	98±10,5	101±11,2	98±11,3
Средние показатели уровня систолического АД, мм рт.ст.	111±12,8	109±10,7	108±12,6
Стратификация риска			
По шкале GRACE:			
Высокий (>140)	28(28%)	37(29,8%)	32(26,2%)
Средний (110-140)	72(72%)	87(70,2%)	90(73,8%)
По шкале CRUSADE:			
Очень высокий (>50)	10(10%)	14(11,3%)	17(14%)
Высокий (41-50)	42(42%)	52(42%)	50(41%)
Умеренный (31-40)	31(31%)	37(29,8%)	33(27%)
Низкий (21-30)	17(17%)	21(16,9%)	22(18%)

Согласно шкалы GRACE, высокий риск сердечно – сосудистых осложнений выявлен у 28% больных из I группы, у 29,8% - из II группы и у 26,2% - из III группы ($p>0,05$). По шкале CRUSADE, во всех группах преобладал высокий риск кровотечения, при этом у 10, 11,3 и 14% пациентов соответственно группам, риск кровотечения был очень высоким ($p>0,05$).

Следует отметить, что практически у 70% больных из каждой группы на момент госпитализации был диагностирован ИМбпST. Кроме того, все больные, включенные в исследование, имели тяжелый коморбидный фон. Так, в среднем на каждого больного в группе приходилось по одному перенесенному ранее ИМ, около половины больных страдали сахарным диабетом II типа. К отягощающим факторам риска также относились курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, которые наблюдались практически у всех больных в изучаемых группах.

Ангиографические характеристики пациентов представлены в *табл.6*.

Таблица 6

Ангиографическая характеристика пациентов

Характеристика	I группа (n=100)	II группа (n=124)	III группа (n=122)	p
Двухсосудистое поражение	64 (64%)	72 (58,1%)	53 (43,4%)	0,1245
Трехсосудистое поражение	36 (36%)	52 (41,9%)	69 (56,5%)	0,0021
Бифуркационные стенозы	8 (8%)	14 (11,3%)	24 (19,7%)	<0,0001
Устьевые стенозы	2 (2%)	3 (2,4%)	5 (4,1%)	0,0843
Кальциноз	32 (32%)	40 (32,3%)	49 (40,2%)	0,0042
Среднее количество пораженных артерий на 1 пациента	2,36±0,48	2,42±0,49	2,56±0,49	0,0736
Средняя протяженность поражения в симптом-связанной артерии, мм	29,42±6,4	28,29±6,84	29,65±6,68	0,0675
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,15±0,01	3,2±0,002	3,18±0,12	0,0764
Среднее количество стентов на одного пациента	2,8±0,32	2,65±0,31	2,43±0,33	0,1318
Средний показатель тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX	25±1,18	27±0,1	24±1,12	0,0064

Группы достоверно различались по частоте встречаемости бифуркационных стенозов коронарных артерий и трехсосудистого поражения, которые достоверно чаще встречались у пациентов из II и III подгрупп. Кроме того, следует отметить, что практически у 1/3 больных из каждой группы выявлялся кальциноз коронарных артерий. При этом в III группе частота встречаемости кальциноза была достоверно выше, по сравнению с I и II группами. По показателям среднего количества имплантируемых стентов и степени риска по шкале SYNTAX, различий между группами не выявлено.

Всем включенным в исследование больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Проведение внутрисосудистых методов визуализации не предусматривалось. Ангиографические результаты оценивались по данным количественной цифровой ангиографии и по шкале TIMI. Механическая тромбэкстракция не применялась, в связи с отсутствием у пациентов, включенных в исследование, свежих окклюзионных поражений коронарных артерий.

3.2. Непосредственные результаты лечения

В I группе у 2 больных в течение первых суток после ЧКВ развилась клиническая картина ИМ с подъемом сегмента ST. При коронарографии выявлен острый тромбоз стентов. Выполнялось экстренное повторное вмешательство. Первоначальное ЧКВ у данных пациентов выполнялось трансфеморальным доступом, а в качестве антикоагулянтного препарата - НФГ. При повторном вмешательстве артериальный доступ и антикоагулянт соответствовали первоначальному, при этом в дополнении к антикоагулянтному препарату больным вводился ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – эптифибатид. Послеоперационный период после повторного вмешательства протекал гладко.

Еще у 1 больного ИМ развился после большого кровотечения из места пункции бедренной артерии. Во время ЧКВ использовали НФГ. Диагноз поставлен на основании повышения тропонина Т в 7 раз. При коронарографии признаки тромбоза стента, по поводу чего выполнено эндоваскулярное вмешательство в объеме баллонной ангиопластики при фармакологической поддержке бивалирудина. Операция проведена успешно, кровоток по артерии восстановлен до уровня TIMI III.

Также, в 1-е сутки после ЧКВ, выполненного трансфеморальным доступом при использовании НФГ, у 2 больных из данной группы, развилась клиническая картина геморрагического инсульта, завершившегося летальным исходом. Еще 2 больных умерли на 2-е и 4-е сутки после вмешательства, из-за большого кровотечения из места пункции бедренной артерии (BARC 3) и от тромбоэмболии легочной артерии соответственно. Во время ЧКВ у первого пациента был использован бивалирудин, а другого - НФГ.

Во II группе у 6 больных развился нефатальный ИМ в бассейне несимптомных артерий, в период ожидания второго этапа эндоваскулярного вмешательства. При этом у 3 пациентов причиной ИМ вероятнее всего явилось большое кровотечение из места пункции бедренной артерии. Из антикоагулянтов для ЧКВ у 2 больных был использован НФГ, а у 1 больного – бивалирудин. Всем больным выполнено экстренное ЧКВ. Артериальный доступ и антикоагулянтный препарат для ЧКВ соответствовали первоначальным. Ингибиторы GP IIb/IIIa во время повторной процедуры ЧКВ не вводились. Осложнений во время повторного вмешательства, а также в раннем послеоперационном периоде не было.

Также у 2 больных из этой группы развились большие кровотечения – внутричерепное кровоизлияние на 3 сутки после вмешательства с летальным исходом. Из антикоагулянтных препаратов для ЧКВ был использован НФГ, при этом у 1 пациента ЧКВ было выполнено трансрадиальным доступом, а у

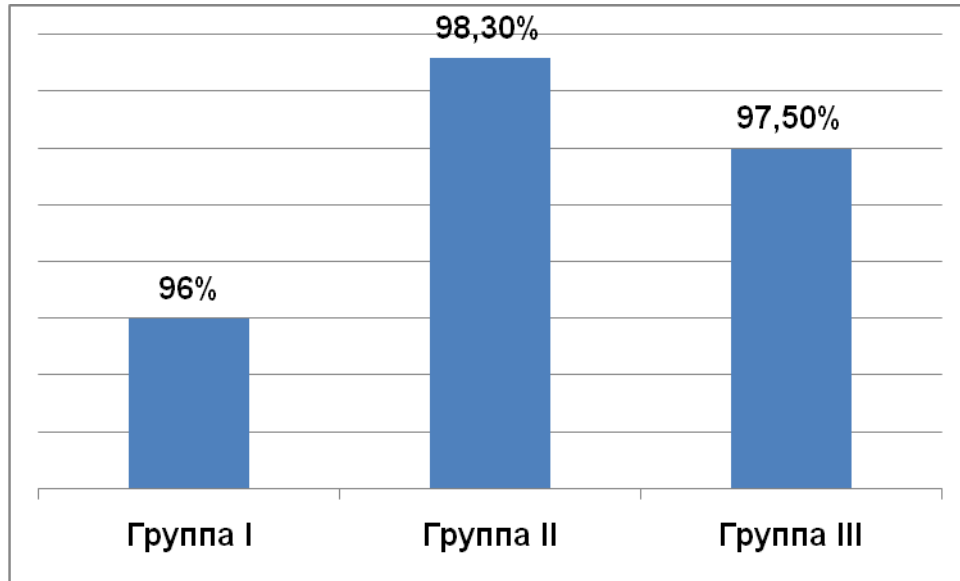
другого – трансфеморальным. Еще у 1 пациента в течение 1-х суток после эндоваскулярного вмешательства возникло большое кровотечение из места пункции бедренной артерии. Антиагрегантная терапия проводилась тикагрелором, а в качестве антикоагулянта во время ЧКВ был использован НФГ.

В III группе – у 3 больных в 1-е сутки после ЧКВ был диагностирован острый тромбоз стентов, протекающий с клиникой ИМ с подъемом сегмента ST. При этом 1 больного спасти не удалось, а остальным двум больным было выполнено экстренное ЧКВ. При повторном вмешательстве артериальный доступ и антикоагулянт соответствовали первоначальному, при этом в дополнении к антикоагулянтному препарату больным вводился ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – эптифибатид. Осложнений во время и после повторного вмешательства не отмечалось.

У 4 больных на 3 сутки после первоначального ЧКВ развился нефатальный ИМ в бассейне несимптомных артерий. При этом у 3 пациентов причиной ИМ вероятнее всего явилось большое кровотечение из места пункции бедренной артерии. Из антикоагулянтов для ЧКВ был использован НФГ. Экстренное ЧКВ было выполнено 3 больным, а 1 больному проводилось консервативное лечение инфаркта, в связи с малым диаметром инфаркт-зависимой артерии. Осложнений после повторного вмешательства не отмечалось.

Еще 2 больных умерли на 3 сутки после ЧКВ от внутримозгового кровоизлияния. ЧКВ выполнено трансфеморальным доступом. В качестве антиагрегантного препарата у данных больных использовался клопидогрел, а в качестве антикоагулянта для ЧКВ – НФГ.

Выживаемость пациентов после ЧКВ представлена на *рис.1*.



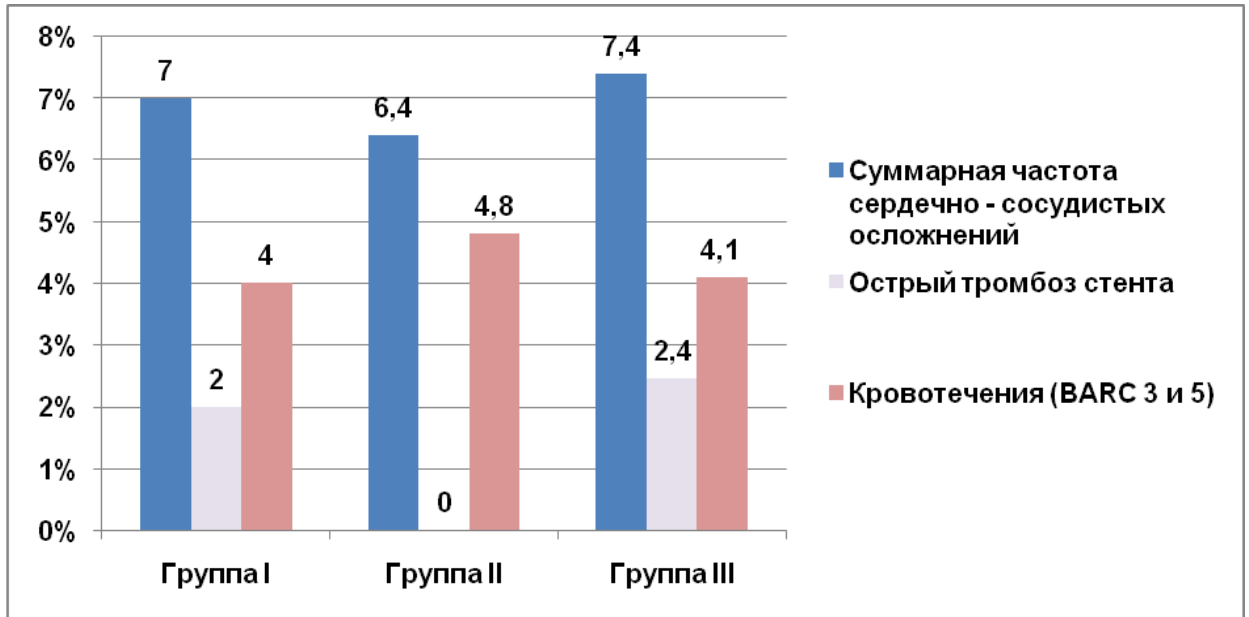
$p > 0,05$

Рисунок 1. Показатели выживаемости пациентов после ЧКВ

Острый тромбоз стента, диагностированный при коронарографии наблюдался у 2 больных из группы I и у 3 больных из группы III. При этом Во II группе случаев острого тромбоза стентов не выявлено, что свидетельствует о большей безопасности этапного подхода в лечении больных с многососудистым поражением коронарного русла.

Таким образом, суммарная частота неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений (смерть ИМ, экстренные повторные вмешательства) в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 7 (7%) больных из I группы, у 8 (6,4%) больных из II группы и у 9 (7,4%) больных из III группы.

Результаты сравнения групп по первичным конечным точкам (суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений, острый тромбоз стента и кровотечения BARC 3 и 5) представлены на *рис.2*.



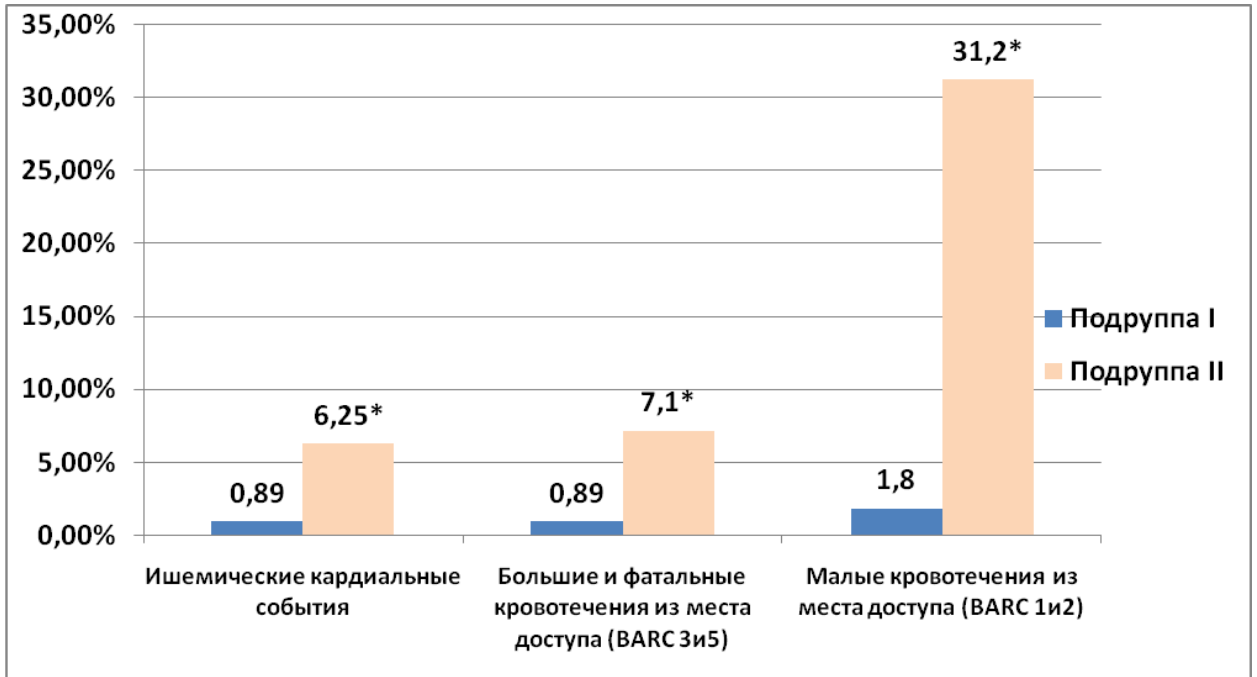
$p > 0,05$

Рисунок 2. Оценка результатов лечения в ближайшем послеоперационном периоде

Достоверных различий по частоте острого тромбоза стента и серьезных кровотечений (BARC 3 и 5), включающих большие кровотечения из места доступа, между группами не получено. Несмотря на увеличение частоты сердечно – сосудистых осложнений у больных III группы, достоверных различий по данному показателю также не получено. Указанную тенденцию можно объяснить, с одной стороны тем, что данная группа отличалась более сложной ангиографической картиной, а с другой стороны тем, что у этих пациентов не учитывались факторы риска, при наличии которых было бы целесообразно выполнить полную реваскуляризацию миокарда в период индексной госпитализации по поводу ОКС.

Частота кровотечений из места доступа и ассоциированных с ними кардиальных ишемических событий (смерть, ИМ, прогрессирование ишемии миокарда в бассейне нецелевых артерий) в подгруппах представлена на *рис.3.*

По частоте ишемических кардиальных событий, ассоциированных с большими кровотечениями, подгруппы не различались ($p=0,6423$).



* $p<0,05$

Рисунок 3. Оценка безопасности артериального доступа у больных ОКСбпСТ в ближайшем послеоперационном периоде

Большие и фатальные кровотечения (BARC 3 и 5), ассоциированные с артериальным доступом, а также малые кровотечения (BARC 1 и 2) достоверно чаще возникали у больных из подгруппы трансфеморального доступа, по сравнению с трансрадиальным и составили 7,1 и 0,89% соответственно и 31,2 и 1,8% соответственно ($p=0,0001$). При этом ассоциированные с большими кровотечениями серьезные кардиальные события, также достоверно чаще возникали у больных, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом.

Детальный анализ сосудистых осложнений, которые развивались в месте артериального доступа у больных изучаемых подгрупп, показал, что наиболее частыми из них были кровотечения из места доступа,

артериовенозные фистулы, артериальный спазм и ложная аневризма (табл.7).

Таблица 7

Сосудистые осложнения в месте артериального доступа

Вид осложнения	Подгруппа I (n=112)	Подгруппа II (n=112)	P
Артериальный спазм	37	0	<0,0001
Артериовенозные фистулы	2	7	0,0944
Ложная артериальная аневризма	2	9	0,0881
Кровотечение из места доступа, не требующее дополнительного лечения (BARC I)	2	28	<0,001
Кровотечение из места доступа, требующее лечения (BARC 2)	0	7	<0,001
ИТОГО	43	51	0,0783

Несмотря на отсутствие различий в подгруппах по суммарным показателям сосудистых осложнений, показатели частоты развития артериального спазма и малых кровотечений из места доступа (BARC 1 и 2) достоверно различались. Так, артериальный спазм чаще встречался при выполнении ЧКВ радиальным доступом, а малые кровотечения из места доступа (BARC 1 и 2), достоверно чаще возникали у больных, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом.

Морфофункциональные параметры левого желудочка пациентов, оцененные с помощью метода трансторакальной эхокардиографии, выполненной после ЧКВ, представлены в табл.8.

Таблица 8

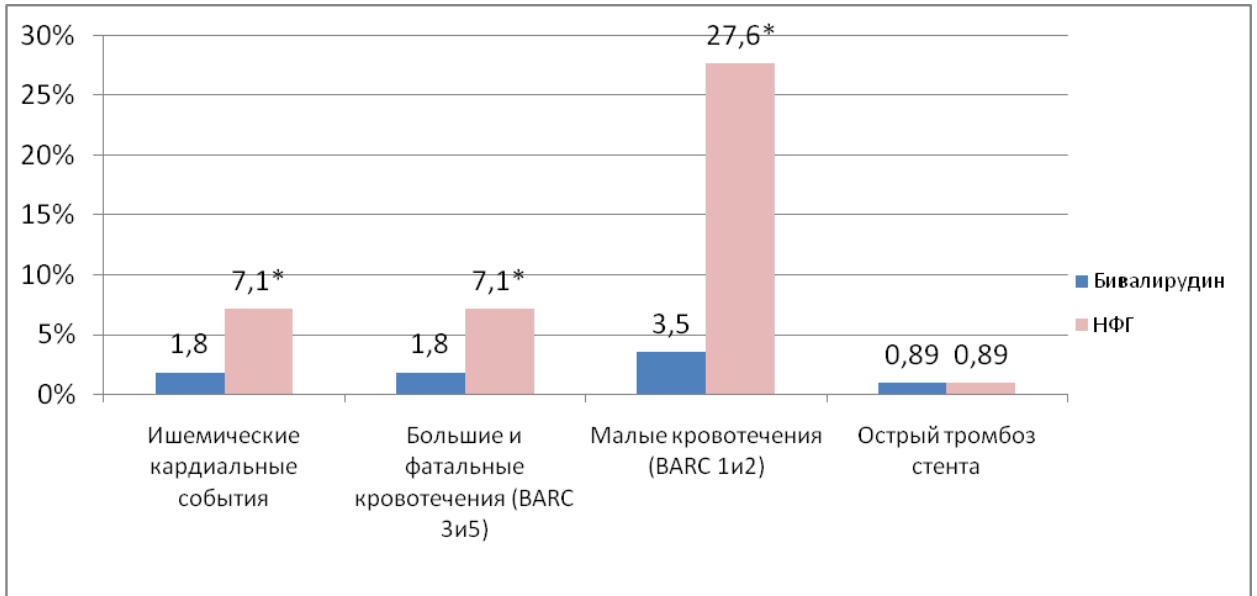
Морфофункциональные характеристики левого желудочка после ЧКВ

Показатель	I группа (n=100)	II группа (n=124)	III группа (n=122)	p
КДО, мл	149,2±3,7	146,4±3,2	150,8±3,3	0,3215
КСО, мл	71,4±0,9	68,2±0,7	68,8±0,8	0,0897
КДР, мм	54,6±1,1	55,2±1,1	55,7±1,1	0,1246
КСР, мм	39,4±0,9	38±1,1	37,3±1,2	0,6597
УО, мл	77,8±1,9	75,6±1,4	77,2±1,8	0,5278
ФВ, %	48,31±5,4	47,28±4,8	46,31±5,8	0,2814

Согласно представленным показателям морфофункциональных параметров левого желудочка, представляется очевидным, что явных признаков отрицательного ремоделирования миокарда левого желудочка среди пациентов в изучаемых группах нет. Отмечается умеренное снижение показателей фракции выброса левого желудочка, при этом достоверных различий по данному показателю в группах не выявлено.

Бивалирудин (n=56) и НФГ (n=56) у больных обеих подгрупп использовались в равных соотношениях. Суммарно у пациентов I и II подгрупп бивалирудин, также как и НФГ, был использован у 112 больных.

Сравнительный анализ результатов ближайшего послеоперационного периода, в зависимости от используемого антикоагулянта для сопровождения ЧКВ, представлен на *рис.4*. Оценивалась частота острого тромбоза стента, больших и малых кровотечений, как связанных, так и не связанных с артериальным доступом, а также ассоциированные с большими кровотечениями ишемические события (смерть, ИМ, прогрессирование ишемии миокарда в бассейне нецелевых артерий).



*p<0,05

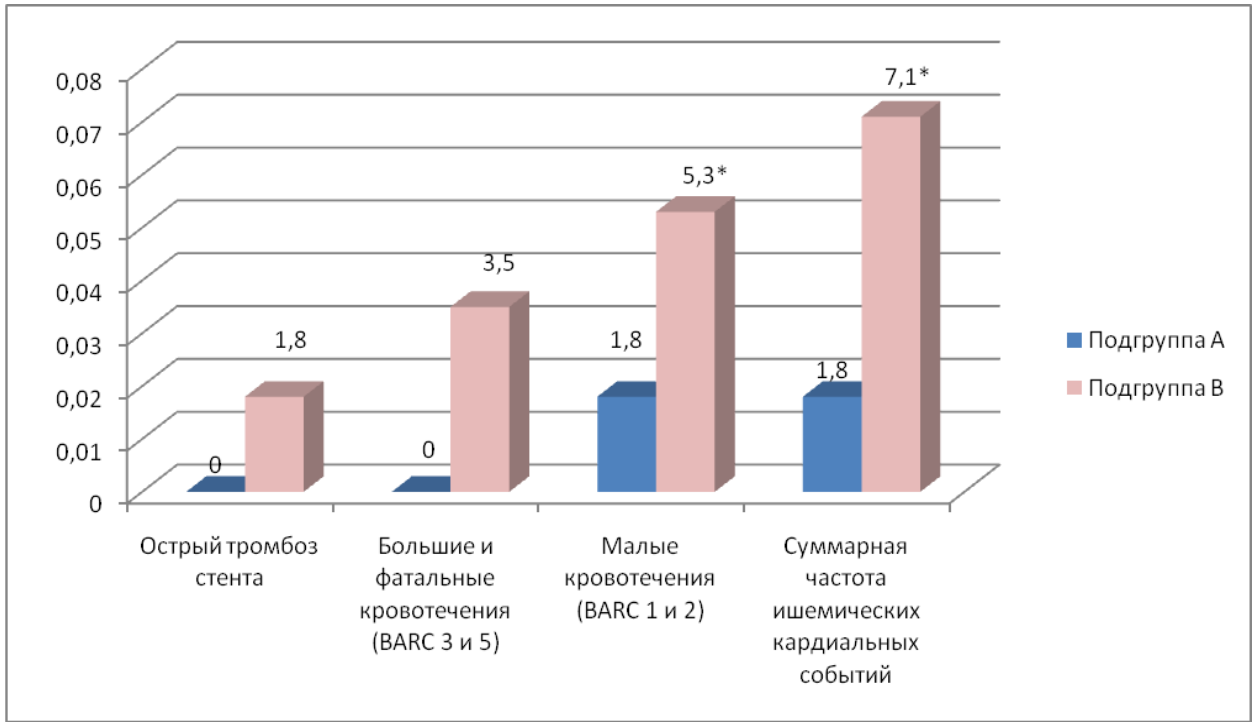
Рисунок 4. Оценка безопасности антикоагулянтов, используемых во время ЧКВ

В группе больных, которым во время ЧКВ использовался бивалирудин, достоверно реже возникали большие/фатальные (BARC 3 и 5) и малые кровотечения (BARC 1 и 2). Ассоциированные с большими кровотечениями кардиальные события, также достоверно чаще возникали при использовании НФГ. При этом по частоте острого тромбоза стентов подгруппы бивалирудина и НФГ достоверно не различались.

Пациенты, у которых во время ЧКВ был использован бивалирудин, также были в 2 подгруппы. В подгруппе А (n=56) - инфузия бивалирудина продолжалась в течение 4 часов после ЧКВ, а в подгруппе В (n=56) – инфузия бивалирудина прекращалась в рентгеноперационной, по окончании ЧКВ.

Дополнительно проведенный анализ результатов лечения в зависимости от продолжительности инфузии бивалирудина показал, что у больных из подгруппы А достоверно реже возникали серьезные сердечно – сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде, как связанные, так и не

связанные с кровотечением, по сравнению с больными из подгруппы В ($p=0,001$) (рис.5).



* $p<0,05$

Рисунок 5. Оценка эффективности и безопасности продленной инфузии бивалирудина

При этом острый тромбоз стентов и большие кровотечения, также чаще в подгруппе В.

С учетом развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов из подгруппы А и В, были изучены возможные клинические и ангиографические факторы, провоцирующие развитие данных осложнений.

Многофакторному анализу подверглись 17 признаков, из них *количественные*: возраст, степень риска по шкале SYNTAX score, индекс массы тела, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Killip, кровоток по шкале TIMI, СКФ, протяженность поражения, количество пораженных коронарных артерий и *качественные*:

степень риска по шкале GRACE, степень риска кровотечений по шкале CRUSADE, пол, курение, кальциноз коронарных артерий, гиперхолестеринемия, сахарный диабет II типа, ИМ в анамнезе, диссекция артерии после выполненного стентирования, потребовавшая имплантации дополнительного стента (рис.6).

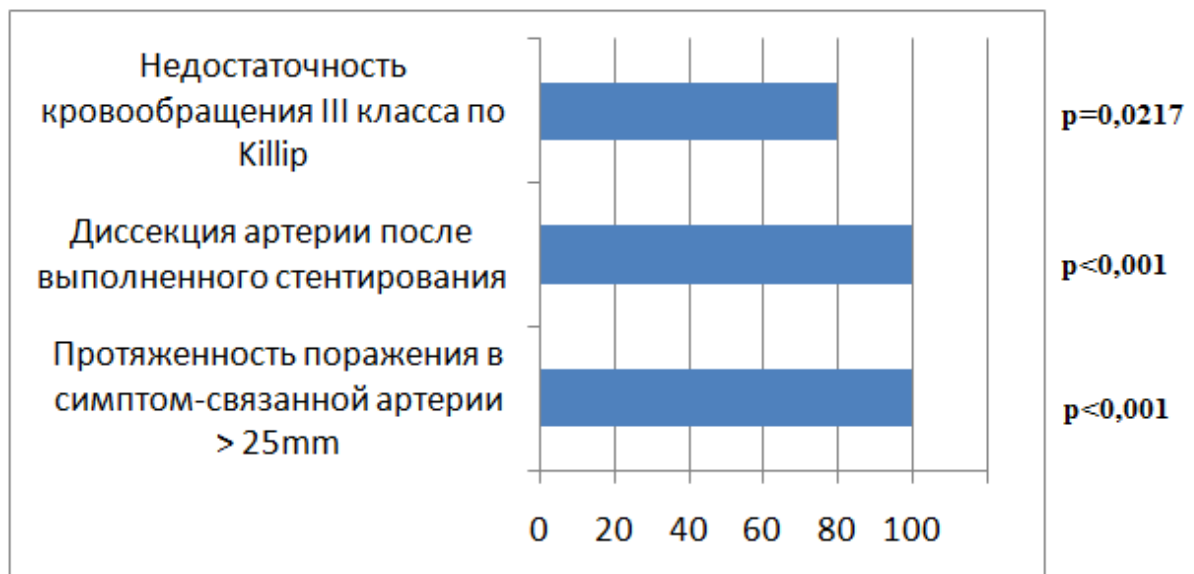


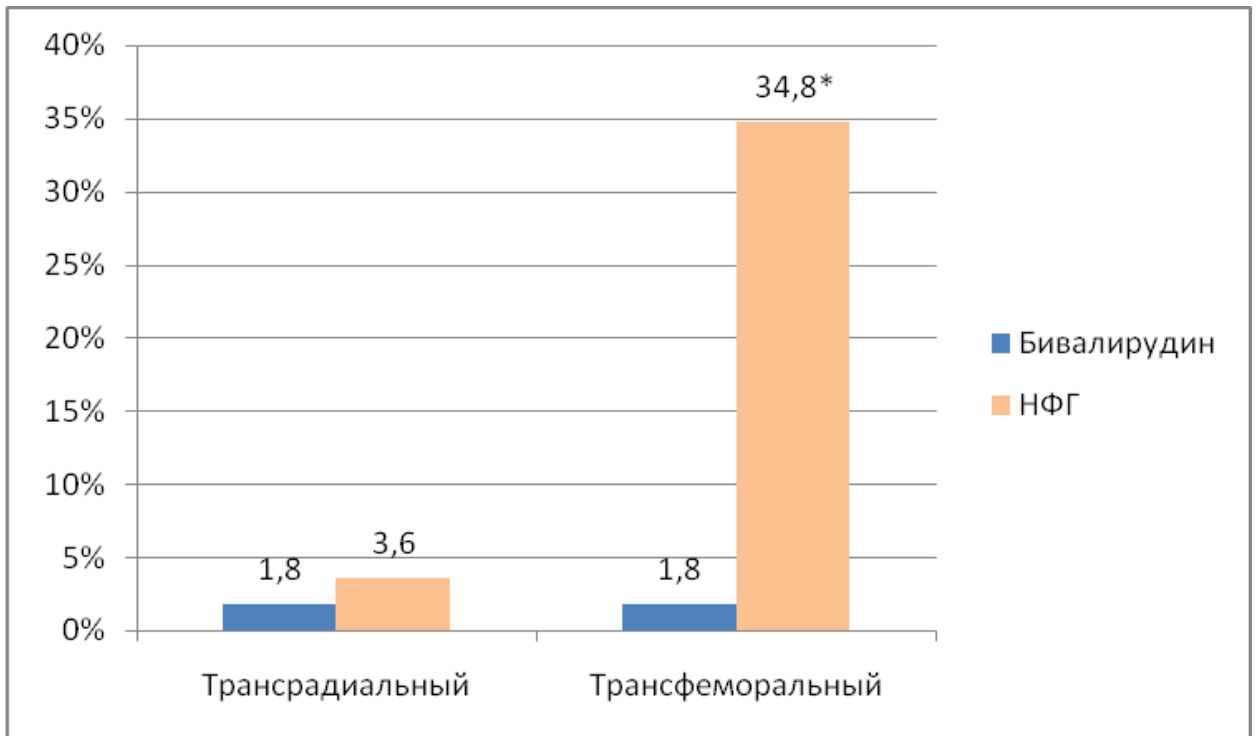
Рисунок 6. Факторы риска развития осложнений у пациентов без продленной инфузии бивалирудина

Согласно проведенному анализу, абсолютным показанием к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ является диссекция коронарных артерий, возникшая после выполненного стентирования, протяженность поражения в симптом-связанной артерии более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip. На рисунке выявленные факторы классифицированы в таблице рангов по степени их влияния на частоту развития осложнений.

Отдельно в исследовании изучалась взаимосвязь между артериальным доступом и используемым антикоагулянтом для выполнения ЧКВ в аспекте развития кровотечений и ассоциированных с ними кардиальных

ишемических событий (смерть, ИМ, прогрессирование ишемии миокарда в бассейне нецелевых артерий).

Выявлено, что при использовании бивалирудина большие и малые кровотечения, в том числе и из места доступа, встречались с одинаковой частотой, как при трансрадиальном, так и при трансфemorальном доступе и составили по 1,8% соответственно подгруппам ($p>0,05$), тогда как при использовании НФГ, кровотечения достоверно чаще возникали при трансфemorальном доступе, по сравнению с трансрадиальным и составили 34,8 и 1,8% соответственно ($p<0,001$) (рис.7).

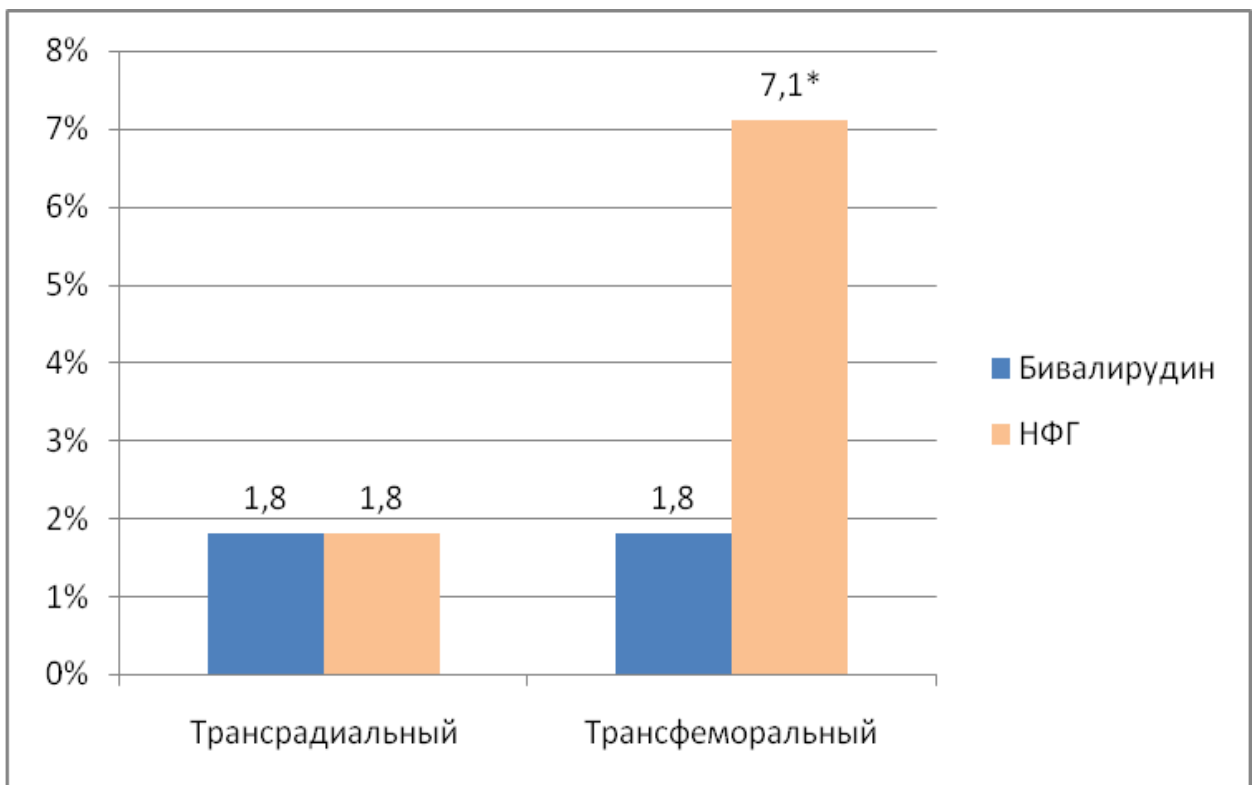


* $p<0,05$

Рисунок 7. Частота развития кровотечений, в зависимости от артериального доступа и антикоагулянтного препарата

В отношении ассоциированных с большими кровотечениями кардиальных ишемических событий прослеживается аналогичная тенденция. При использовании бивалирудина кардиальные ишемические события,

встречались с одинаковой частотой, как при трансрадиальном, так и при трансфеморальном доступе и составили по 1,8% соответственно подгруппам ($p>0,05$), тогда как при использовании НФГ, кардиальные ишемические события, ассоциированные с большими кровотечениями, достоверно чаще возникали при трансфеморальном доступе, по сравнению с трансрадиальным и составили 7,1 и 1,8% соответственно ($p=0,0277$) (рис.8).



* $p<0,05$

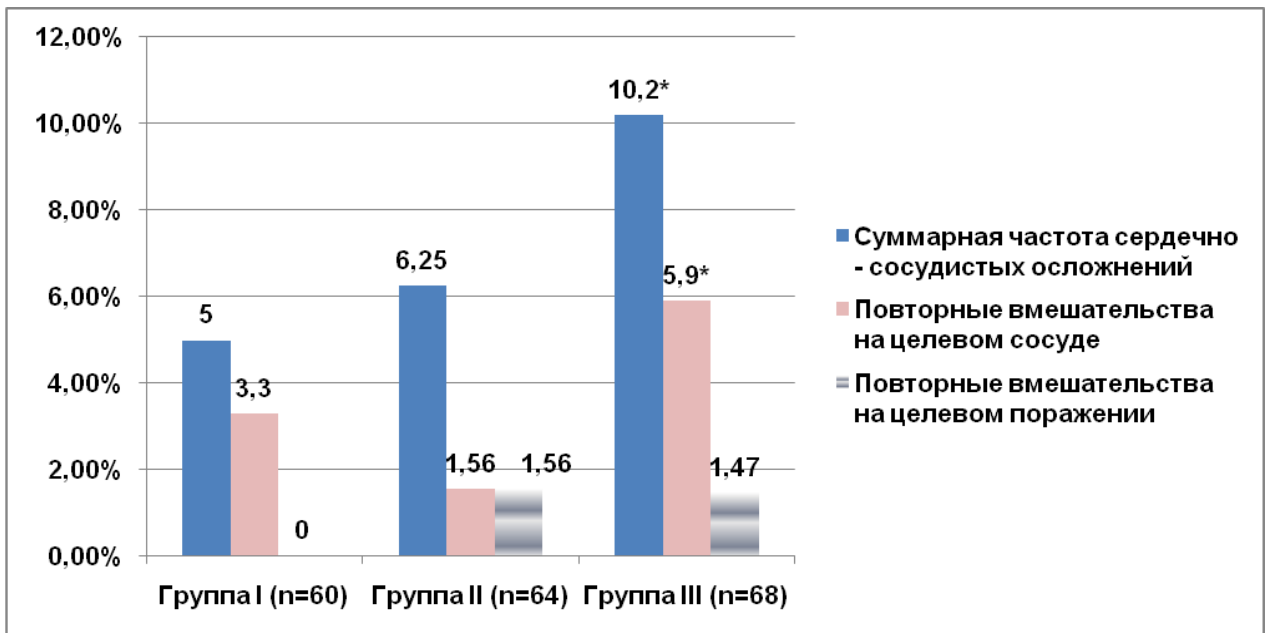
Рисунок 8. Частота развития кардиальных ишемических событий, ассоциированных с кровотечением, в зависимости от артериального доступа и антикоагулянтного препарата

Таким образом, при выполнении многососудистого стентирования, частота больших и малых кровотечений, в том числе и из места доступа, а также ассоциированных с большими кровотечениями кардиальных ишемических событий, возникающих в ближайшем послеоперационном периоде, достоверно выше при использовании НФГ, по сравнению с

бивалирудином. При этом использование бивалирудина в сочетании с трансрадиальным доступом дополнительно повышает безопасность ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в аспекте развития больших и малых кровотечений, по сравнению с НФГ в сочетании с трансфеморальным доступом.

3.3. Отдаленные результаты

Отдаленные клинические результаты лечения в сроки от 11 до 18 месяцев (средний срок $12,92 \pm 1,4$ месяцев) прослежены у 192 пациентов, из которых, 60 пациентов были из I группы, 64 пациента - из II группы и 68 пациентов - из III группы (рис.9).



* $p < 0,05$

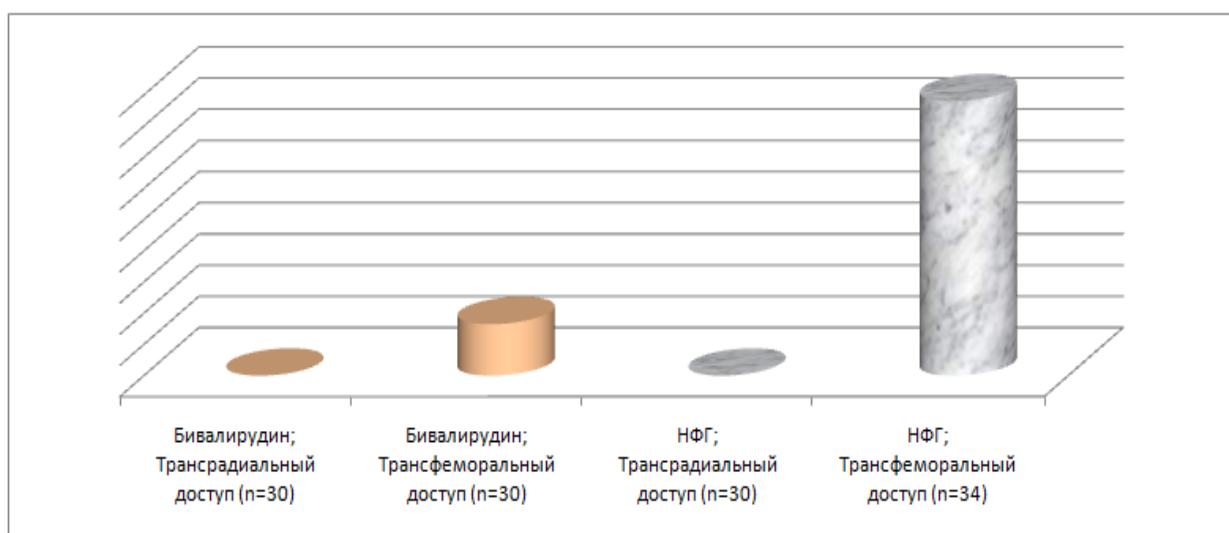
Рисунок 9. Отдаленные результаты лечения, в зависимости от объема и сроков выполнения полной реваскуляризации миокарда

Через 12 месяцев у пациентов из III группы, которым полная реваскуляризация миокарда выполнялась в отдаленные сроки после первичной госпитализации, суммарная частота серьезных сердечно – сосудистых осложнений и частота повторных вмешательств на целевом

сосуде была достоверно выше, по сравнению с пациентами из I и II групп. При этом между I и II группами достоверных различий по данным показателям не выявлено.

Согласно изучаемым подгруппам (I и II), пациенты распределились таким образом, что у 60 пациентов ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, при этом бивалирудин и НФГ были использованы в равных соотношениях (n=30), а у 64 пациентов – ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом, при этом бивалирудин использовался у 30 пациентов, а НФГ – у 34 пациентов.

Сердечно – сосудистые осложнения не наблюдались у больных, которым ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, независимо от используемого антикоагулянта. При этом осложнения достоверно чаще наблюдались у пациентов, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом с использованием НФГ (рис.10).



$p < 0,05$

Рисунок 10. Суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений, в зависимости от артериального доступа и используемого антикоагулянта

Многофакторный анализ позволил определить факторы риска, при наличии которых, у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла целесообразно выполнять полную реваскуляризацию миокарда в период индексной госпитализации.

В качестве возможных факторов риска рассматривались *количественные*: возраст, длина поражения артерии, диаметр пораженной артерии, степень риска по шкале SYNTAX score, индекс массы тела, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Killip, и *качественные* признаки: степень риска по шкале GRACE, пол, курение, кальциноз артерий, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия. Всего анализу подверглись 15 предполагаемых факторов риска (рис.11).

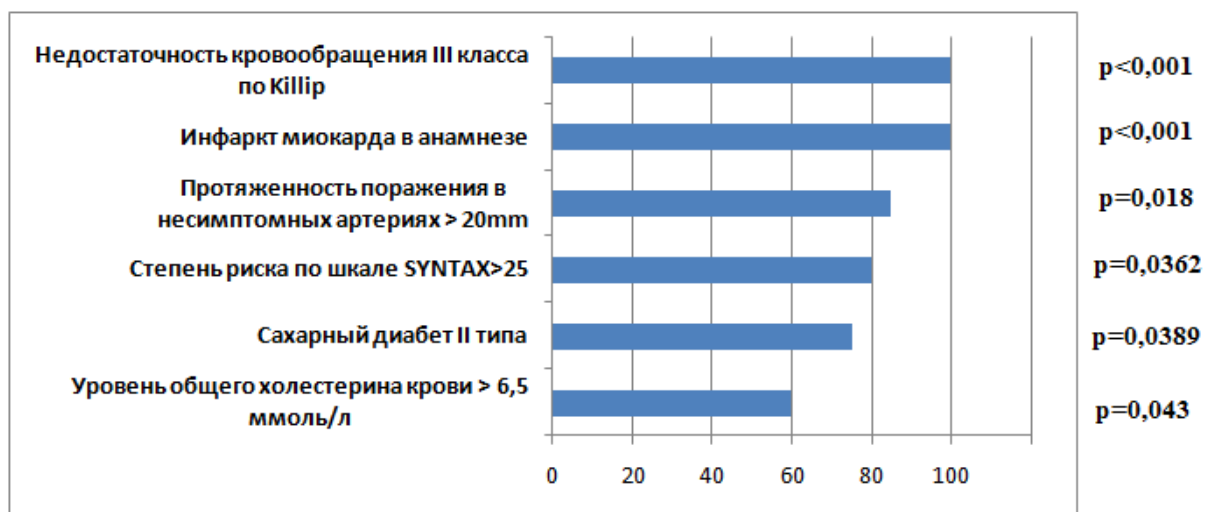
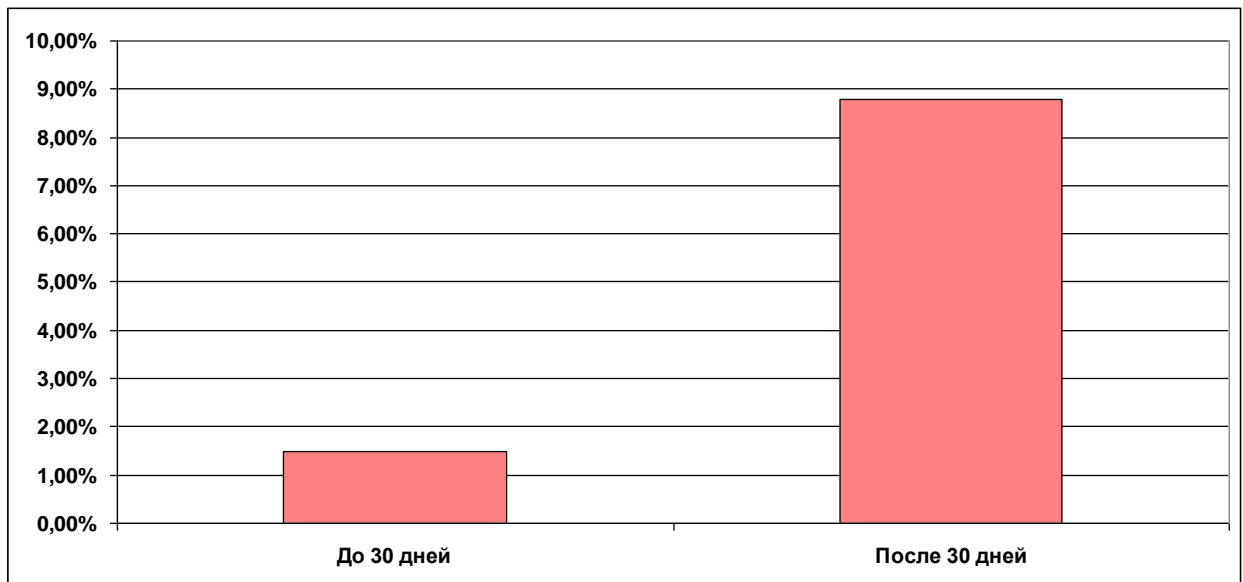


Рисунок 11. Факторы неблагоприятного прогноза больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла

На рисунке выявленные факторы классифицированы в таблице рангов по степени их влияния на частоту развития осложнений. К наиболее значимым факторам, способствующим ухудшению прогноза больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в случае выполнения отсроченной полной реваскуляризации миокарда относятся:

недостаточность кровообращения III класса по Killip, инфаркт миокарда в анамнезе, протяженность поражения в несимптомных артериях более 20мм, сахарный диабет, степень риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровень холестерина крови> 6,5 ммоль/л.

Среди пациентов из III группы у 7 человек (10,2%) возникли тяжелые кардиальные осложнения. В ходе дополнительного анализа результатов лечения у данной группы пациентов выявлено, что наибольшая частота осложнений возникала у больных, которым реваскуляризация выполнялась позднее 30 дней от момента диагностированного острого коронарного синдрома (рис.12).



$p < 0,05$

Рисунок 12. Сравнительный анализ осложнений у пациентов из III группы, в зависимости от сроков выполнения полной реваскуляризации

Выявлена прямая положительная корреляция между сроками выполнения полной реваскуляризации и развитием сердечно – сосудистых осложнений ($r=0,58$, $p < 0,05$), которая показывает, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла выполнение полной реваскуляризации миокарда не должно выполняться в отсроченном периоде, так как это способствует ухудшению прогноза пациентов.

3.4. Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациент Д., 68 лет

Диагноз при поступлении: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. ПИКС (не уточненных сроков давности). Артериальная гипертензия III ст., 3 ст., риск 4. Сахарный диабет II типа (стадия субкомпенсации).

Жалобы при поступлении: на слабость, давящую боль за грудиной.

Анамнез заболевания: длительное время наблюдается кардиологом по поводу артериальной гипертензии и ИБС. Регулярно принимает β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, препараты АСК. Ухудшение самочувствия в день госпитализации. Сразу вызвал бригаду СМП, которая прибыла к пациенту в течение 40 минут. На догоспитальном этапе бригадой СМП выполнена регистрация ЭКГ и тест на определения тропонина в крови. Тропониновый тест негативный. Пациенту предложена госпитализация в стационар. Перед транспортировкой пациента в стационар сделана инъекция наркотического анальгетика, НМГ, дана нагрузочная доза тикагрелора (180 мг) и АСК. Транспортировка больного в стационар составила 37 минут.

Факторы риска: курение в течение 20 лет по 0,5 пачки в сутки, избыточная масса тела (ИМТ = 30,1), гиперхолестеринемия (6,1 ммоль/л). Наследственность отягощена: отец умер от ИМ.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести. Вес 89 кг, рост 172 см. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, в нижних отделах с двух сторон выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 112 уд/мин, АД – 100/70 мм.рт.ст. Язык влажен. Живот мягкий, доступен пальпации. При пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика активная. Мочевыделение самостоятельное.

Из приемного отделения пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где ему выполнено повторное определение уровня тропонина крови, трансторакальная ЭХОКГ, биохимический анализ крови, стратификация риска по шкале GRACE и CRUSADE. Назначена оптимальная антиишемическая терапия (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины).

Результаты обследования:

Тропониновый тест негативный.

Общий анализ крови: Нв 132 г/л, эритроциты $4,25 \times 10^{12}$ /л, НСТ 37,0 %, лейкоциты – $7,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 380×10^9 /л, СОЭ 15 мм/час.

Биохимический анализ крови: мочевины 8,3 ммоль/л, креатинин 108 мкмоль/л, общий белок 70,6 г/л, общий холестерин 6,7 ммоль/л, триглицериды 1,65 ммоль/л, ХЛПНП 4,2 ммоль/л, ХЛПВП 1,02 ммоль/л, общий билирубин 7 мкмоль /л, АСТ 21 Ед/л, АЛТ 22 Ед/л, калий 4,0 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, МНО 1,0.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 112 ударов в минуту. Нормальное направление ЭОС. Рубцовые изменения миокарда нижней стенки. Признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭХОКГ: аорта 3,1 см, расхождение створок 1,7 см, скорость кровотока на аорте 0,8 м/с, продолжительность кровотока на аорте 257 м/с, соотношение Е/А – 1,54, левое предсердие 3,6 см, КСР 3,1 см, КДР 4,7 см, КСО 103 мл, КДО 40 мл. ФВ 47%, толщина МЖП 1,25 см, толщина ЗСЛЖ 1,2 см., правое предсердие 3,2 см, правый желудочек 3,1 см., легочная артерия 2,7 см., СДЛА 27 мм.рт.ст. НПВ не расширена. Атеросклероз аорты, аортального клапана. Полости сердца не расширены. Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП. Определяются зоны нарушения локальной кинетики по типу гипокинеза по нижнебоковой стенке левого желудочка.

Стратификация риска:

СКФ по MDRD > 60 мл/мин/1,73 кв.м. Риск осложнений по шкале GRACE – 122 балла – риск осложнений средний. Риск развития кровотечений по шкале CRUSADE – 40 риск кровотечения умеренный.

SYNTAX score – 25. SYNTAX score II 26,5.

Спустя 8 часов на фоне проводимой терапии у больного рецидив ангинозных болей.

Тропониновый тест положительный.

ЭКГ (на высоте боли): ритм синусовый, ЧСС 98 ударов в минуту. Нормальное направление ЭОС. Депрессия сегмента ST в отведениях III, aVF, V5 более 1 мм. Рубцовые изменения миокарда нижней стенки. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Принято решение о выполнении коронарографии.

Коронарография: тип коронарного кровообращения правый. Ствол ЛКА – типичное отхождение от аорты, проходим, контуры ровные. ПНА – типичное отхождение, тандемные стенозы до 70-80% в проксимальном сегменте, далее проходима. ДВ – субтотальный стеноз в устье, стеноз в проксимальном сегменте 70% (артерия малого диаметра). ИА – стеноз в проксимальном сегменте 70% с признаками кальциноза. ПКА – типичное отхождение, субтотальный стеноз в среднем сегменте, стеноз перед бифуркацией до 50% (рис.13).

Пациент был из I группы, в которой во время первоначального (индексного) ЧКВ по поводу ОКС выполнялась полная реваскуляризация миокарда.

Операция: «Баллонная ангиопластика и стентирование симптом-связанной правой коронарной артерии и передней нисходящей артерии». Артериальный доступ – трансрадиальный. Антикоагулянт для сопровождения ЧКВ – НФГ (100 ЕД/кг).

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина выполнена пункция правой лучевой артерии. В просвет артерии проведен стандартный

проводник 0,035 дюймов, по которому в лучевую артерию установлен интродьюсер 6F. С помощью направляющего катетера Judkins Right 4,0 (6F), произведена катетеризация устья ПКА. Коронарный проводник Whisper ES 0,014 дюйма 195 см проведен в дистальные отделы ПКА. Выполнена предилатация в месте субтотального стеноза баллонным катетером Apex 2,0x20 мм с последующей имплантацией коронарного стента Promus Element 3,5x18 мм.

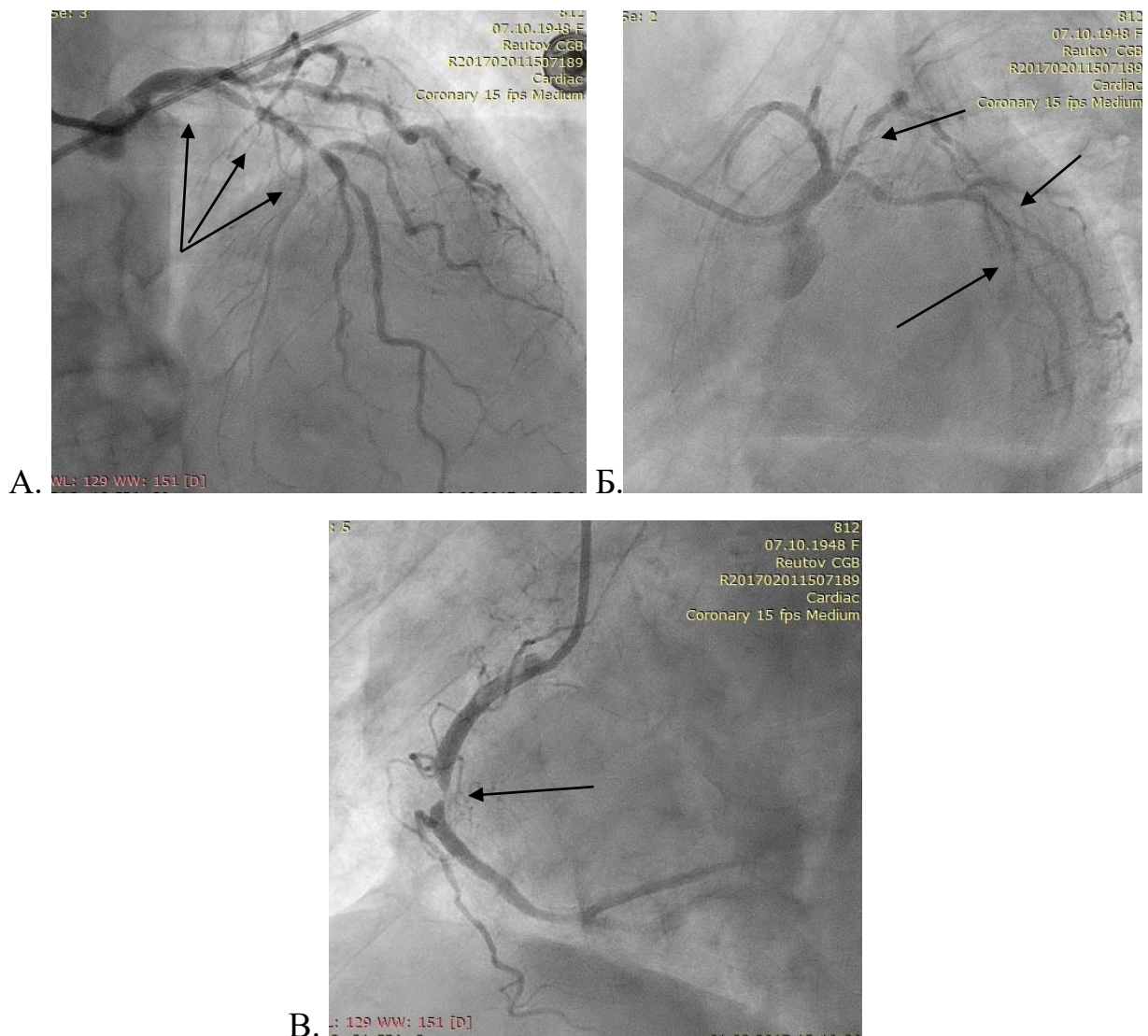


Рисунок 13. Коронарограмма левой (А) и правой коронарной артерии (Б); стрелками указаны (А) – tandemные стенозы ПНА, устьевой субтотальный стеноз ДВ, (Б) – стеноз проксимального сегмента ИА с признаками кальциноза, стенозы дистальных отделов ОА и ВТК; В – стрелкой указан субтотальный стеноз среднего сегмента ПКА

При контрольной коронарографии дистальные отделы ПКА отчетливо визуализируются, проходимость артерии полностью восстановлена, диссекции нет, кровотоков соответствует TIMI - III (*рис.14*).

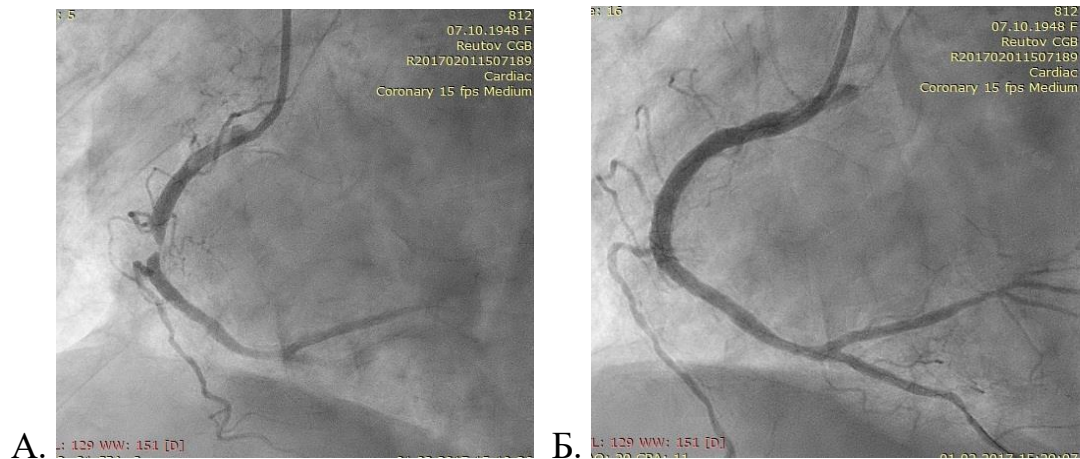


Рисунок 14. Финальный результат стентирования симптом-связанной ПКА: А – ангиограмма до вмешательства (визуализируется субтотальный стеноз в среднем сегменте ПКА); Б – ангиограмма после имплантации стента (просвет артерии полностью восстановлен)

С помощью направляющего катетера Judkins Left 4,0 SH (6F), произведена катетеризация устья ствола ЛКА. Коронарный проводник Whisper ES 0,014 дюйма 195 см проведен в дистальные отделы ПНА. Выполнена серия преддилатаций в проксимальном и среднем сегменте ПНА баллонным катетером Arxh 2,0x20 мм с последующей последовательной имплантацией коронарных стентов Promus Element 3,0x16 мм и Promus Element 3,5x20 мм. При контрольной коронарографии дистальные отделы ПНА отчетливо визуализируются, проходимость артерии полностью восстановлена, диссекций нет, кровотоков соответствует TIMI - III (*рис.15*).

В течение 1-х суток после ЧКВ больной наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Проводилась оптимальная антиишемическая терапия, мониторинг АД, ЧСС, сердечных тропонинов. Послеоперационный период протекал гладко.

Осложнений не было. На следующие сутки после ЧКВ больной переведен в отделение кардиологии.

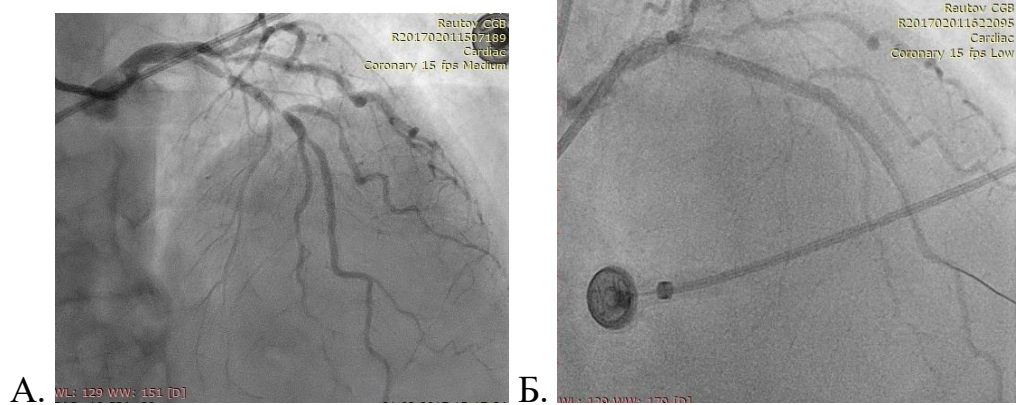


Рисунок 15. Финальный результат стентирования ПНА (II этап): А – ангиограмма до вмешательства (визуализируются тандемные стенозы в проксимальном и среднем сегменте ПНА); Б – ангиограмма после имплантации стента (просвет артерии полностью восстановлен)

ЭХОКГ: ФВ - 50%, зон нарушенной локальной кинетики миокарда не выявлено.

ВЭМ-проба (на 3-и сутки после вмешательства): проба доведена до диагностических критериев. На нагрузке 125Вт ишемических изменений на ЭКГ не зарегистрировано, ангинозные боли во время выполнения нагрузочного теста не возникали. Проба на коронарную недостаточность отрицательная. Толерантность к физической нагрузке высокая.

Выписка из стационара на 5-е сутки после второго вмешательства, в удовлетворительном состоянии. Полная реваскуляризация миокарда выполнена в период индексной госпитализации

Пациенту рекомендован постоянный прием кардиомагнила 75мг/сутки, конкора 5мг/сутки, престариума 5мг/сутки, крестора 20мг/сутки. Тикагрелор 90мг, 2 раза в сутки в течение 12 месяцев после вмешательства.

Повторный визит через 14 месяцев.

Пациент в течение указанного периода регулярно принимает назначенные препараты. Прием тикагрелора прекращен по истечении 12 месяцев. Ангинозные боли при физической нагрузке не беспокоят. Пациент трудоспособен.

ЭХОКГ: увеличение ФВ ЛЖ до 53%, Зон нарушенной кинетики миокарда не визуализируется.

ВЭМ-проба: проба на коронарную недостаточность отрицательная. Толерантность к физической нагрузке высокая (130Вт).

Клинический пример демонстрирует высокую эффективность стратегии полной реваскуляризации миокарда, особенно в данной ситуации, когда у больного выявлены тандемные стенозы проксимального сегмента ПНА, а также имелись значимые факторы риска, такие как сахарный диабет, ИМ в анамнезе, уровень холестерина крови более 6,5 ммоль/л, протяженное поражение в несимптомных артериях (более 20мм).

Клинический пример №2

Пациент М., 53 лет

Диагноз при поступлении: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Артериальная гипертензия III ст., 3ст., риск 4. Сахарный диабет II типа (стадия субкомпенсации).

Жалобы при поступлении: на давящую боль за грудиной.

Анамнез заболевания: длительное время наблюдается кардиологом по поводу артериальной гипертензии. Физические нагрузки переносит удовлетворительно, без субъективного дискомфорта. Регулярно принимает β-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, препараты АСК. Ухудшение самочувствия в день госпитализации. Через час после начала болей за грудиной вызвал бригаду СМП, которая прибыла к пациенту в течение 30 минут. На догоспитальном этапе бригадой СМП выполнена регистрация ЭКГ и тест на определения тропонина в крови. Тропониновый тест негативный.

Пациенту предложена госпитализация в стационар. Перед транспортировкой пациента в стационар сделана инъекция наркотического анальгетика, дана нагрузочная доза клопидогрела (600мг) и АСК. Транспортировка больного в стационар составила 30 минут.

Факторы риска: курение в течение 30 лет по 1 пачке в сутки, избыточная масса тела (ИМТ = 29,7), гиперхолестеринемия (6,7 ммоль/л), сахарный диабет II типа. Наследственность не отягощена.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести. Вес 92 кг, рост 176 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких везикулярное дыхание, в нижних отделах с двух сторон выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 120 уд/мин, АД – 90/60 мм.рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, доступен пальпации. При пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика активная. Мочеиспускание самостоятельное.

Из приемного отделения пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где ему выполнено повторное определение уровня тропонина крови, трансторакальная ЭХОКГ, биохимический анализ крови, стратификация риска по шкале GRACE и CRUSADE. Назначена оптимальная антиишемическая терапия (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины).

Результаты обследования:

Тропониновый тест негативный.

Общий анализ крови: Hb 137 г/л, эритроциты 5.2×10^{12} /л, HCT 40.0 %, лейкоциты – $8,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 360×10^9 /л, СОЭ 7 мм/час.

Биохимический анализ крови: мочевины 7,3 ммоль/л, креатинин 118 мкмоль/л, общий белок 66,2 г/л, общий холестерин 6,5 ммоль/л, триглицериды 1,88 ммоль/л, ХЛПНП 4,8 ммоль/л, ХЛПВП 1,1 ммоль/л, общий, общий билирубин 11 мкмоль/л, АСТ 34 Ед/л, АЛТ 32 Ед/л, калий 3,7 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, МНО 1,0.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 120 ударов в минуту. Нормальное направление ЭОС. Признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭХОКГ: аорта 3,7см, расхождение створок 1,9см, левое предсердие 3,4см, КСР 3,1см, КДР 4,5см, КСО 123мл, КДО 47мл. ФВ 48%, толщина МЖП 1,25см, толщина ЗСЛЖ 1,2см., правое предсердие 3,2см, правый желудочек 3,2см., легочная артерия 2,5см., СДЛА 25 мм.рт.ст. НПВ не расширена. Атеросклероз аорты, аортального клапана. Полости сердца не расширены. Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП. Определяются зоны нарушения локальной кинетики по типу гипокинеза по задней стенке левого желудочка.

Стратификация риска:

СКФ по MDRD - 60 мл/мин/1,73 кв.м. Риск осложнений по шкале GRACE – 148 баллов – риск осложнений высокий. Риск развития кровотечений по шкале CRUSADE – 33 риск кровотечения умеренный.

SYNTAX score – 25.

Спустя 2 часа на фоне проводимой терапии у больного рецидив ангинозных болей.

Тропониновый тест положительный.

ЭКГ (на высоте боли): ритм синусовый, ЧСС 98 ударов в минуту. Нормальное направление ЭОС. Депрессия сегмента ST в отведениях III, aVF, V5 более 1 мм. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Принято решение о выполнении коронарографии.

Коронарография: тип коронарного кровообращения правый. Ствол ЛКА – типичное отхождение от аорты, проходим, контуры ровные. ПНА – типичное отхождение, хроническая окклюзия в проксимальном сегменте, дистальные отделы слабо контрастируются антеградно, а также по внутрисистемным коллатералям. ОА – типичное отхождение, проходима. ПКА – типичное отхождение, стеноз в проксимальном сегменте 70-80%, далее проходима (*рис. 16*).

С учетом проводимой рандомизации, больному предполагалась этапная реваскуляризация миокарда: I этапом – баллонная ангиопластика и стентирование симптом-связанной артерии, а II этапом, в течение индексной госпитализации, выполнение полной реваскуляризации миокарда.

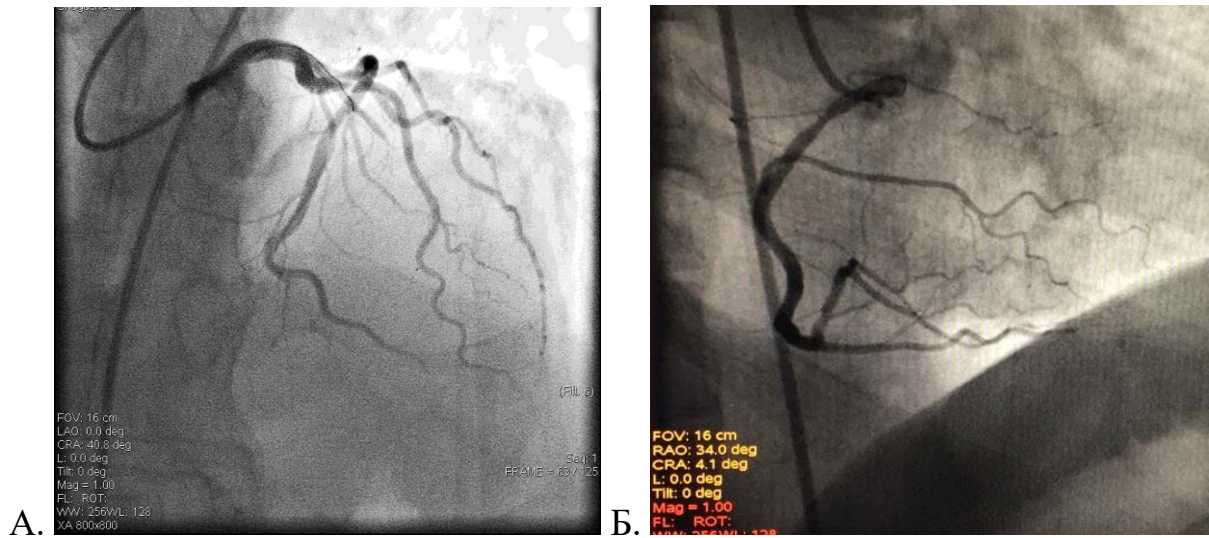


Рисунок 16. Коронарограмма левой (А) и правой коронарной артерии (Б); стрелками указаны (А) – окклюзия проксимального сегмента ПНА, (Б) – стеноз проксимального сегмента ПКА

I этапом выполнена операция: «Баллонная ангиопластика и стентирование симптом-связанной правой коронарной артерии». Артериальный доступ – трансфеморальный. Антикоагулянт для сопровождения ЧКВ – бивалирудин.

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина выполнена пункция правой бедренной артерии. В просвет артерии проведен стандартный проводник 0,035 дюйма, по которому в лучевую артерию установлен интродьюсер 6F. С помощью направляющего катетера Judkins Right 4,0 (6F), произведена катетеризация устья ПКА. Коронарный проводник ATW 0,014 дюймов 195 см проведен в дистальные отделы ПКА. Выполнена

предилатация в месте стеноза баллонным катетером Apex 2,0x20 мм с последующей имплантацией коронарного стента Xience Prime 3,5x18 мм.

При контрольной коронарографии дистальные отделы ПКА отчетливо визуализируются, проходимость артерии полностью восстановлена, диссекций нет, кровоток соответствует TIMI - III (рис.17).

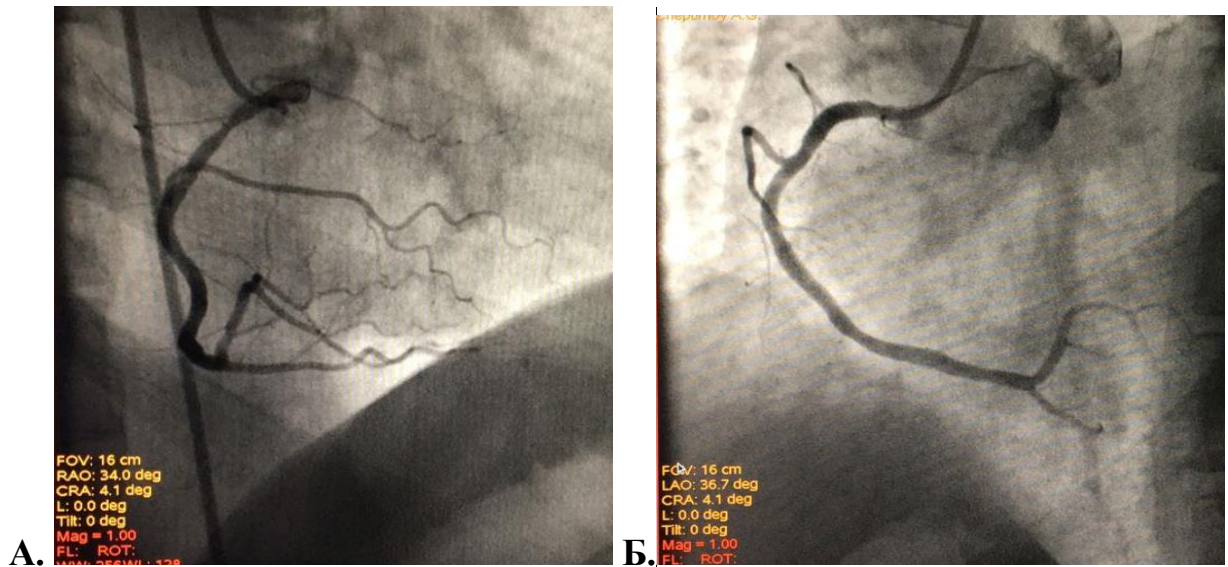


Рисунок 17. Финальный результат стентирования симптом-связанной ПКА: А – ангиограмма до вмешательства (визуализируется стеноз в проксимальном сегменте ПКА); Б – ангиограмма после имплантации стента (просвет артерии полностью восстановлен)

В течение 1-х суток после ЧКВ больной наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Проводилась оптимальная антиишемическая терапия, мониторинг АД, ЧСС, сердечных тропонинов. Послеоперационный период протекал гладко. Осложнений не было. На следующие сутки после ЧКВ больной переведен в отделение кардиологии.

ЭХОКГ (на 3-и сутки после вмешательства): ФВ - 48%, улучшение локальной кинетики миокарда задней стенки левого желудочка.

ВЭМ-проба (на 3-и сутки после вмешательства): проба доведена до диагностических критериев. На нагрузке 100 Вт у пациента зарегистрирована депрессия сегмента ST до 2мм в отведениях I, aVL, V1-V3, не сопровождающаяся ангинозными болями во время выполнения нагрузочного теста не возникали. Проба на коронарную недостаточность положительная. Толерантность к физической нагрузке средняя.

На 4-е сутки пациенту выполнен II этап эндоваскулярного вмешательства – Механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПНА. Артериальный доступ – трансфеморальный. Антикоагулянт для сопровождения ЧКВ – бивалирудин.

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина выполнена пункция правой бедренной артерии. В брюшной отдел аорты проведен стандартный проводник 0,035 дюйма, по которому в бедренную артерию установлен интродьюсер 6F. С помощью направляющего катетера XB 4,0 SH (6F), произведена катетеризация устья ствола ЛКА. Коронарным проводником Whisper ES 0,014 дюйма 195 см при поддержке баллонным катетером Tazuna 2,0x20 мм выполнена механическая реканализация ПНА. Далее выполнена серия преддилатаций баллонным катетером Tazuna 2,0x20 мм (*рис. 18*).



Рисунок 18. Этапы механической реканализации ПНА (преддилатация артерии и результат после преддилатации)

В место максимального стенозирования имплантирован коронарный стент Xience Prime LL 3,0x33мм. Постдилатация баллонным катетером высокого давления Quantum Maverick 3,0x20мм. На контрольной ангиограмме проходимость ПНА полностью восстановлена, кровоток соответствует ТИМІ ІІІ, диссекций нет, ЭКГ без отрицательной динамики (рис.19).

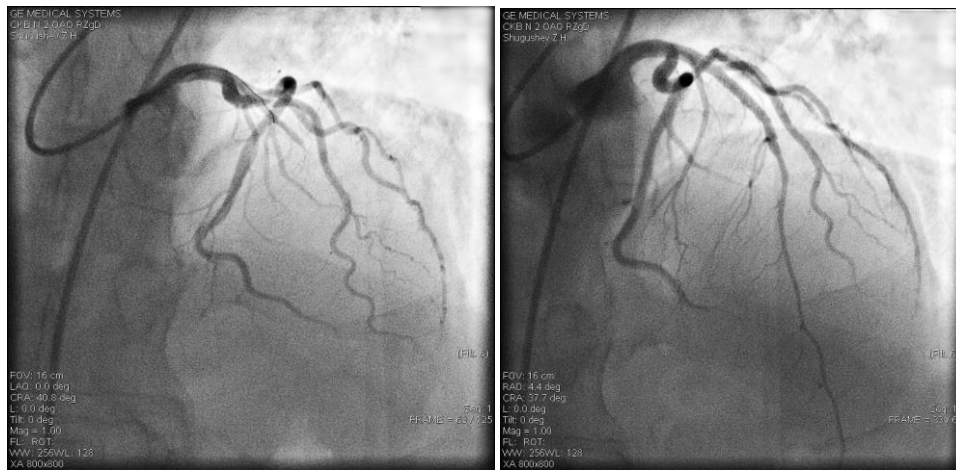


Рисунок 19. Механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПНА (финальный результат)

В течение 1-х суток после ЧКВ больной наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Проводилась оптимальная антиишемическая терапия, мониторинг АД, ЧСС, сердечных тропонинов. Послеоперационный период протекал гладко. Осложнений не было. На следующие сутки после ЧКВ больной переведен в отделение кардиологии.

ЭХОКГ (на 4-е сутки после вмешательства): ФВ - 50%, зон нарушенной локальной кинетики миокарда не выявлено.

ВЭМ-проба (на 4-е сутки после вмешательства): проба доведена до диагностических критериев. На нагрузке 130 Вт ишемических изменений на ЭКГ не зарегистрировано, ангинозные боли во время выполнения

нагрузочного теста не возникали. Проба на коронарную недостаточность отрицательная. Толерантность к физической нагрузке высокая.

Выписка из стационара на 5-е сутки после второго этапа эндоваскулярного вмешательства, в удовлетворительном состоянии. Полная реваскуляризация миокарда выполнена в период индексной госпитализации

Пациенту рекомендован постоянный прием кардиомагнила 75мг/сутки, конкора 5мг/сутки, престариума 5мг/сутки, крестора 20мг/сутки. Тикагрелор 90мг, 2 раза в сутки в течение 12 месяцев после вмешательства.

Повторный визит через 12 месяцев.

Пациент в течение указанного периода регулярно принимает назначенные препараты. Ангинозные боли при физической нагрузке не беспокоят. Пациент трудоспособен.

ЭХОКГ: увеличение ФВ ЛЖ до 55%, Зон нарушенной кинетики миокарда не визуализируется.

ВЭМ-проба: проба на коронарную недостаточность отрицательная. Толерантность к физической нагрузке высокая (130Вт).

Клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность этапного лечения многососудистого поражения коронарного русла у больного ОКСбпST, выполненного трансрадиальным доступом в течение индексной госпитализации, и его положительное влияние на прогноз заболевания.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОКС остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии в РФ, поскольку, несмотря на достижения современной медицины, заболеваемость и смертность от острых форм ИБС в нашей стране одна из самых высоких мире [2,18]. Ежегодно в России регистрируется до 520 000 случаев ОКС. При этом госпитальная летальность составляет в среднем 13,2%, что в два раза выше, чем в Европейских странах [20].

ОКСбпST – это наиболее распространенная форма ОКС, при которой уровень смертности сопоставим с аналогичными отдаленными результатами при ОКСпST [31]. Несмотря на то, что госпитальная смертность пациентов ОКСпST, по сравнению с ОКСбпST выше (7 и 3,5 % соответственно), уже к 6 месяцу эти данные сопоставимы между собой (12 и 13 % соответственно)[146].

Не вызывает сомнения, что ранняя реваскуляризация миокарда приводит не только к купированию симптомов, но и сокращению сроков госпитализации и улучшению прогноза. Накопление достаточного опыта выполнения эндоваскулярных вмешательств у больных ОКСбпST, в том числе с использованием современных инструментов и техник стентирования, а также доказательной базы по эффективности данных методов лечения, привело к сокращению показаний к АКШ у таких пациентов [99,143]. В связи с этим, в настоящее время приоритетной стратегией лечения значительной доли больных ОКСбпST является эндоваскулярная реваскуляризация миокарда [28,117].

Показания и сроки реваскуляризации миокарда зависят от многих факторов, включая состояние пациента, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний, распространенность и выраженность поражения коронарных артерий [69].

Учитывая разнородность контингента таких пациентов по клиническим и ангиографическим характеристикам и отсутствие единого мнения в отношении стратегии лечения, становится очевидным, что больные ОКСбпСТ нуждаются в обязательной стратификации риска, для правильного выбора сроков и способа реваскуляризации миокарда [88].

В клинической практике в настоящее время широко применяется шкала GRACE. При стратификации риска по данной шкале используются основные клинические характеристики оценка изменений на ЭКГ и биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки), позволяющие оценить риск негативных сердечно-сосудистых исходов при условии выбора консервативной стратегии лечения [30].

Больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла представляют особую сложность в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации. Это обусловлено, в частности, отсутствием четких рекомендаций по данному вопросу [117].

В клинической практике в большинстве случаев больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла первым этапом проводится ЧКВ симптом-связанной артерии. Тем не менее, аргументированной доказательной базы, которая позволяла бы стандартно осуществлять выбор стратегии лечения больных ОКСбпСТ, имеющих многососудистое поражение коронарных артерий, не существует.

Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпСТ 2015 года предоставляют выбор оптимальной стратегии реваскуляризации сердечной команде конкретной клиники с учетом собственных предпочтений, выраженности коронарного атеросклероза и других клинических факторов [117].

Основной целью представленного диссертационного исследования было определение оптимальной эффективной и безопасной тактики лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.

Для этого проводилась слепая рандомизация больных высокого и умеренного риска по шкале GRACE, а также с индексом по шкале SYNTAX=23-32 в 2 группы, в зависимости от сроков выполнения полной реваскуляризации миокарда и объема эндоваскулярного вмешательства во время первоначального ЧКВ. Ретроспективно были изучены пациенты с отсроченным многососудистым стентированием.

Следует отметить, что практически у 70% больных из каждой группы на момент госпитализации в стационар был диагностирован ИМбпST. Кроме того, все больные, включенные в исследование, имели тяжелый коморбидный фон. Так, в среднем на каждого больного в группе приходилось по одному перенесенному ранее ИМ, около половины больных страдали сахарным диабетом II типа. К отягощающим факторам риска также относились курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, которые наблюдались практически у всех больных в изучаемых группах. По данным ангиографии, практически у 1/3 больных из каждой группы выявлялся кальциноз коронарных артерий.

Согласно полученным данным, в раннем послеоперационном периоде, суммарная частота неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений (смерть ИМ, экстренные повторные вмешательства) в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 7 (7%) больных из I группы, у 8 (6,4%) больных из II группы и у 9 (7,4%) больных из III группы. При этом острый тромбоз стента, диагностированный при коронарографии, наблюдался у 2 больных из группы I и у 3 больных из группы III. Во II группе случаев острого тромбоза стентов не выявлено, что свидетельствует о большей безопасности этапного подхода в лечении больных с многососудистым поражением коронарного русла.

Достоверных различий по частоте острого тромбоза стента и серьезных кровотечений (BARC 3 и 5), включающих большие кровотечения из места доступа, между группами не получено. Несмотря на тенденцию к

увеличению частоты сердечно – сосудистых осложнений у больных III группы, достоверных различий по данному показателю также не получено. Указанную тенденцию можно объяснить, с одной стороны тем, что данная группа отличалась более сложной ангиографической картиной, а с другой стороны тем, что у этих пациентов не учитывались факторы риска, при наличии которых было бы целесообразно выполнить полную реваскуляризацию миокарда в период индексной госпитализации по поводу ОКС.

Частота кровотечений из места доступа и ассоциированных с ними кардиальных ишемических событий (смерть, ИМ, прогрессирование ишемии миокарда в бассейне нецелевых артерий) в подгруппах не различались ($p=0,6423$).

Большие и фатальные кровотечения (BARC 3 и 5), ассоциированные с артериальным доступом, а также малые кровотечения (BARC 1 и 2) достоверно чаще возникали у больных из подгруппы трансфеморального доступа, по сравнению с трансрадиальным и составили 7,1 и 0,89% соответственно и 31,2 и 1,8% соответственно ($p=0,0001$). При этом ассоциированные с большими кровотечениями серьезные кардиальные события, также достоверно чаще возникали у больных, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом.

Причинами развития острого тромбоза стента у 2 больных вероятнее всего явилась неполная аппозиция стента к стенке артерии, однако окончательно судить о причине тромбоза не представляется возможным, в связи с тем, что не применялись методы визуализации коронарных артерий. У остальных 3 больных, причиной тромбоза стента стала линейная диссекция, возникшая дистальнее имплантированного стента и диагностированная при повторном вмешательстве.

Развитие геморрагических осложнений после ЧКВ у больных ОКСбпST - частое некардиальное осложнение, которое ассоциируется с увеличением

частоты ИМ, смерти, ОНМК, а также длительности госпитализации и стоимости лечения [56,102,131].

Структура летальности таких пациентов связана не только с гиповолемией, анемией или развитием геморрагического шока, но и высокой частотой кардиоваскулярных событий на фоне вынужденной отмены антитромботических препаратов и проведением гемотрансфузии [15].

В настоящее время продолжается поиск оптимальных антикоагулянтных препаратов для сопровождения ЧКВ. При этом важно помнить, что риск геморрагических осложнений возрастает прямо пропорционально увеличению антитромботического эффекта препарата [38].

В связи с этим, сложно найти сбалансированное решение между созданием наилучшего антитромботического фона для ЧКВ и риском возникновения геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся пациенты старше 75 лет, женского пола, страдающие сахарным диабетом, нарушенной функцией почек, предшествующей анемией и сниженной фракцией выброса левого желудочка [31,103].

Таким образом, основной целью современного медикаментозного обеспечения ЧКВ является не только уменьшение количества тромботических осложнений, но и снижение количества кровотечений.

Снижение количества геморрагических осложнений в настоящее время возможно благодаря использованию антитромботического агента с быстрой инактивацией в организме и выбору безопасного артериального доступа для выполнения ЧКВ [31].

Современной альтернативой широко известного и используемого НФГ является прямой ингибитор тромбина – бивалирудин, который характеризуется очень коротким временем инактивации в организме.

Широкое применение бивалирудина, зарегистрированного в России с 2010 года, началось после публикации результатов многоцентрового

рандомизированного исследования ACUITY, в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных ОКСбпСТ. Применение бивалирудина в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. В связи с чем, авторы сделали вывод о том, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [102]. Другим исследованием, в котором бивалирудин показал свое преимущество по низкой частоте геморрагических осложнений перед НФГ и ингибиторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у больных ОКСбпСТ, было ISAR-REACT4 [90].

Однако достоверного влияния бивалирудина на отдаленный прогноз у больных ОКСбпСТ, которым выполнялось ЧКВ, в настоящее время не выявлено. Тем не менее, за счет снижения частоты кровотечений, бивалирудин позволяет уменьшить количество неблагоприятных сердечных событий, по сравнению с другими антикоагулянтами.

Данная гипотеза нашла свое подтверждение в крупном исследовании MATRIX, в которое вошли 7213 пациентов с ОКС, где было показано снижение кардиальной летальности на 32% в группе бивалирудина, по сравнению с НФГ [138]. Однако данное исследование следует интерпретировать с осторожностью, из-за ряда ограничений, главным из которых является включение в исследование двух разных групп пациентов – с подъемом и без подъема сегмента ST.

Несмотря на то, что бивалирудину в Европейских рекомендациях по лечению ОКСбпСТ 2015 года присвоен самый высший класс (I) и уровень (A) доказательности при выполнении ЧКВ, остается до конца не изученной его эффективность при многососудистом стентировании у больных ОКСбпСТ. Кроме того, одним из активно обсуждаемых вопросов является пролонгирование инфузии бивалирудина после ЧКВ.

Уже известно, что продленная инфузия бивалирудина в дозе 1,75 мг/кг/ч снижает риск острого тромбоза стента без увеличения риска кровотечения, однако оптимальная длительность инфузии и четкие показания к ней, до сих пор не определены [93,125].

Другой путь снижения риска геморрагических осложнений — это выбор безопасного сосудистого доступа при проведении ЧКВ. Несмотря на то, что проведенные исследования RIVAL, SAFE-PCI, MATRIX показали отчетливую тенденцию по снижению геморрагических осложнений при трансрадиальном доступе [87,115,140], доказательной базы относительно превосходства в безопасности трансрадиального доступа над трансфemorальным у больных ОКСбпСТ не существует.

Сравнительный анализ результатов ближайшего послеоперационного периода, в зависимости от используемого антикоагулянта для сопровождения ЧКВ, показал, что в группе больных, которым во время ЧКВ использовался бивалирудин, достоверно реже возникали большие/фатальные (BARC 3 и 5) и малые кровотечения (BARC 1 и 2). Ассоциированные с большими кровотечениями кардиальные ишемические события, также достоверно чаще возникали при использовании НФГ. При этом по частоте острого тромбоза стентов подгруппы бивалирудина и НФГ достоверно не различались.

Дополнительно проведенный анализ результатов лечения в зависимости от продолжительности инфузии бивалирудина показал, что у больных из подгруппы А достоверно реже возникали серьезные сердечно – сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде, как связанные, так и не связанные с кровотечением, по сравнению с больными из подгруппы В ($p=0,001$). При этом острый тромбоз стентов и большие кровотечения, также чаще в подгруппе В.

С учетом развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов из подгруппы А и В, были изучены возможные

клинические и ангиографические факторы, провоцирующие развитие данных осложнений.

Согласно проведенному анализу, абсолютным показанием к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ является диссекция коронарной артерий, возникшая после выполненного стентирования, протяженность поражения в симптом-связанной артерии более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

Отдельно в исследовании изучалась взаимосвязь между артериальным доступом и используемым антикоагулянтом для выполнения ЧКВ в аспекте развития кровотечений и ассоциированных с ними кардиальных ишемических событий (смерть, ИМ, прогрессирование ишемии миокарда в бассейне нецелевых артерий).

Выявлено, что при использовании бивалирудина большие и малые кровотечения, в том числе и из места доступа, встречались с одинаковой частотой, как при трансрадиальном, так и при трансфemorальном доступе и составили по 1,8% соответственно подгруппам ($p>0,05$), тогда как при использовании НФГ, кровотечения достоверно чаще возникали при трансфemorальном доступе, по сравнению с трансрадиальным и составили 34,8 и 1,8% соответственно ($p<0,001$).

В отношении ассоциированных с большими кровотечениями кардиальных ишемических событий прослеживается аналогичная тенденция. При использовании бивалирудина кардиальные ишемические события, встречались с одинаковой частотой, как при трансрадиальном, так и при трансфemorальном доступе и составили по 1,8% соответственно подгруппам ($p>0,05$), тогда как при использовании НФГ, кардиальные ишемические события, ассоциированные с большими кровотечениями, достоверно чаще возникали при трансфemorальном доступе, по сравнению с трансрадиальным и составили 7,1 и 1,8% соответственно ($p=0,0277$).

Следует отметить, что острый тромбоз стента в группе бивалирудина встречался лишь у 1 пациента, что отличает наше исследование от исследований R. Shah et al. 2015, а также рандомизированных исследований EUROMAX и HEAT-PPCI, где показана высокая частота тромбоза стента в группе бивалирудина [57,126]. При этом следует отметить, что указанные исследования включали преимущественно больных ОКСпСТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на развитие кровотечений, возникающих после многососудистого стентирования у больных ОКС, влияют в совокупности и артериальный доступ и антикоагулянтный препарат. При этом следует отметить доминирующую роль антикоагулянтов в этом процессе, тогда как на частоту развития ассоциированных с кровотечением кардиальных ишемических событий в первую очередь влияет само состоявшееся кровотечение, а артериальный доступ и антикоагулянт выступают в качестве дополнительных факторов, провоцирующих развитие данных осложнений.

Через 12 месяцев, у пациентов из III группы, которым выполнялось отсроченное многососудистое стентирование, достоверно чаще возникали большие сердечно – сосудистые осложнения и повторные вмешательства на целевом сосуде, тогда как в группах одномоментного многососудистого стентирования и этапного стентирования в период госпитализации, различий по данным показателям не выявлено.

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с данными рандомизированного исследования SMILE, в котором отдается предпочтение одномоментному стентированию гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий сердца [121]. Однако особенностью нашего исследования является отсутствие преимуществ между стратегией одномоментного многососудистого стентирования и этапного стентирования в период индексной госпитализации. Это позволяет рассматривать последнюю стратегию в качестве приоритетной, в связи с тем, что она

позволяет избежать длительной рентгеноскопии, использования больших объемов контрастного вещества и, в целом, осложнений, связанных с одномоментной имплантацией нескольких стентов.

Кроме того, выявлена прямая положительная корреляция между сроками выполнения полной реваскуляризации и развитием сердечно – сосудистых осложнений у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла. При этом следует отметить, что большие сердечно – сосудистые события чаще возникают у тех больных, которым полная реваскуляризация выполнялась позднее 30 дней от момента диагностированного ОКС ($r=0,58$, $p<0,05$).

При выборе стратегии лечения больных ОКС важнейшей задачей остается выявление групп пациентов, которые имеют высокий риск развития осложнений и неблагоприятных прогнозов [22,23,33]. К числу известных предикторов летальности при ОКС относятся следующие: старший возраст, гипотензия, острая левожелудочковая недостаточность (выше II класса по Killip), передняя локализация ИМ, ИМ в анамнезе, тахикардия, гипергликемия, высокое содержание креатинина [32].

В нашем исследовании с помощью многофакторного анализа возможных предикторов неблагоприятного прогноза больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла с большой степенью достоверности были выявлены факторы, при наличии которых, больным целесообразно выполнять полную реваскуляризацию миокарда в период индексной госпитализации, либо во время первоначального ЧКВ. К наиболее достоверным факторам, способствующим ухудшению прогноза больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в случае выполнения отсроченной полной реваскуляризации миокарда относятся: недостаточность кровообращения III класса по Killip, инфаркт миокарда в анамнезе, протяженность поражения в несимптомных артериях более 20мм,

сахарный диабет, степень риска по шкале SYNTAXscore >25 и уровень холестерина крови $> 6,5$ ммоль/л.

Согласно изучаемым подгруппам (I и II), сердечно – сосудистые осложнения не наблюдались у больных, которым ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, независимо от используемого антикоагулянта. При этом осложнения достоверно чаще наблюдались у пациентов, которым ЧКВ выполнялось трансфemorальным доступом с использованием НФГ.

Выявлено положительное влияние препарата бивалирудина на отдаленный прогноз у больных ОКСбпST, что выражалось в меньшей частоте серьезных сердечно – сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства), по сравнению с группой НФГ.

Механизм положительного влияния бивалирудина на прогноз больных ОКС в настоящее время не изучен. Тем не менее, данный факт можно объяснить высокой геморрагической безопасностью препарата и, как следствие, низкой частотой ишемических событий в ближайшем послеоперационном периоде, что вероятнее всего благоприятно сказывается на отдаленном прогнозе пациентов.

Интересными представляются полученные отдаленные результаты, проанализированные в зависимости от артериального доступа и антикоагулянтного препарата. Так, выявлено, что сочетание прямого ингибитора тромбина – бивалирудина и трансрадиального доступа, достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла.

Таким образом, одномоментное многососудистое стентирование, выполняемое с целью достижения полной реваскуляризации миокарда, либо этапное стентирование в период индексной госпитализации у больных ОКСбпST, отличается высокой эффективностью и безопасностью, по сравнению с отсроченным многососудистым стентированием.

Трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве приоритетного, так как отличается меньшей частотой больших и малых кровотечений в раннем послеоперационном периоде и серьезных сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде.

Прямой ингибитор тромбина – бивалирудин улучшает прогноз больных ОКСбпСТ которым выполнялось многососудистое стентирование коронарных артерий, по сравнению с НФГ, а при сочетании с трансрадиальным доступом, достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в отдаленные сроки после индексной госпитализации по поводу ОКС отрицательно влияет на прогноз заболевания и проявляется увеличением частоты больших сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с больными, которым полная реваскуляризация миокарда выполнялась в течение первичной (индексной) госпитализации.
2. При наличии у больного ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла недостаточности кровообращения III класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях, сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровня холестерина крови > 6,5 ммоль/л, выполнение отсроченной полной реваскуляризации миокарда ассоциируется с высокой частотой сердечно – сосудистых осложнений.
3. При выполнении многососудистого стентирования больным ОКСбпСТ трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве приоритетного, так как он отличается меньшей частотой больших и малых кровотечений в раннем послеоперационном периоде и ассоциируется с низкой частотой сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде.
4. Использование прямого ингибитора тромбина – бивалирудина во время ЧКВ способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, не оказывая влияния на показатели частоты острого тромбоза стента, и улучшает отдаленный прогноз больных ОКСбпСТ, по сравнению с использованием НФГ.
5. Сочетание трансрадиального доступа с использованием бивалирудина в качестве антикоагулянтной поддержки ЧКВ достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпСТ.

6. Абсолютными показаниями к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ являются диссекция коронарной артерии, возникшая после выполненного стентирования, поражение в симптом-связанной артерии протяженностью более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Госпитализация больных ОКСбпСТ должна производиться в специализированные стационары, оснащенные рентгенохирургической операционной и позволяющие оказывать высокотехнологичную специализированную помощь в круглосуточном режиме.
2. Всем больным ОКСбпСТ, с целью решения вопроса о тактике лечения, должна проводиться стратификация риска развития неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений по шкале GRACE с обязательной оценкой функции почек.
3. Окончательное решение вопроса о сроках инвазивного лечения целесообразно принимать с учетом мнения кардиокоманды (Heart Team) на основании действующих Национальных и Международных рекомендаций по лечению больных ОКСбпСТ.
4. При выявлении у больного ОКСбпСТ многососудистого поражения коронарных артерий необходимо, первым этапом выполнить стентирование симптом-связанной артерии, а полную реваскуляризацию миокарда – в период индексной госпитализации. В случае невозможности определения симптом-связанной артерии, целесообразно одномоментное выполнение полной реваскуляризации миокарда.
5. Отсроченное выполнение полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла противопоказано при наличии недостаточности кровообращения III класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях, сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровня холестерина крови > 6,5 ммоль/л.
7. Антиагрегантная терапия больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла должна подбираться с учетом риска возможных кровотечений. При этом наряду с АСК, приоритетным препаратом является тикагрелор (нагрузочная доза 180мг), так как он

является активным лекарством и позволяет избежать непредвиденных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к антитромбоцитраным препаратам.

8. ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла целесообразно выполнять трансрадиальным доступом, учитывая агрессивные режимы антитромбоцитарной терапии и ассоциированного с ней высокого риска развития послеоперационных кровотечений.
9. Прямой ингибитор тромбина - бивалирудин может быть рекомендован для рутинного применения у больных ОКСбпСТ при выполнении многососудистого стентирования коронарных артерий, в связи с его высокой геморрагической безопасностью и положительным влиянием на прогноз таких пациентов.
10. Продленная инфузия бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ абсолютно показана при наличии диссекции коронарной артерии, возникшей после выполненного стентирования, поражения в симптом-связанной артерии протяженностью более 25мм, а также недостаточности кровообращения III класса по Killip.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алекян, Б.Г.* Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.В. Абросимов // Комплексные проблемы сердечно – сосудистых заболеваний. - № 2013. - №1. – С. 5-9.
2. *Аникин, Е.В.* Оценка качества диагностики и тактических действий на догоспитальном этапе при остром коронарном синдроме / Е.В. Аникин, И. В. Холкин, Д.Ф. Хусаинова [и др.] // Врач. – 2014. – № 4. – С. 72-75.
3. *Аронов, Д.М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 296с.
4. *Барбараш, Л.С.* Госпитальные результаты лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с многососудистым поражением коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации / Л.С. Барбараш, В.И. Ганюков, В.А. Попов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2013. – т.VII(XX). - №2. – С.17-22.
5. *Барбараш, О.Л.* Длительность двойной антитромбоцитарной терапии / О.Л.Барбараш // Атеротромбоз. – 2016. - №1. – С.59-68.
6. *Бекенова, Д.З.* Клинико-диагностическое значение исследования цитокинового статуса и микроэлементов при остром коронарном синдроме: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.04 / Бекенова Диляра Зилимхановна. – А., 2016. -166с.
7. *Беспалова, И.Д.* Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин [и др.] // Сибирский Медицинский Журнал. – 2013. - № 2. – С. 5-9.
8. *Бойцов, С.А.* Градиент смертности населения в возрасте 40-59 лет в субъектах Российской Федерации / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.В. Третьяков // Вестник российской академии медицинских наук. – 2014. – т.69. - №7-8. – С.106-111.

9. *Бокерия, Л.А.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2015 год / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян (ред.) - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2015. – 222с.
10. *Бокерия, Л.А.* Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян - М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – т.3.- 646с.
11. *Бокерия, Л.А.* Тактика хирургической реваскуляризации после первичной реперфузии при остром коронарном синдроме / Л.А. Бокерия, И.В. Ключников // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 2014. - №1. – С. 4-10.
12. *Бокерия, Л.А.* Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов старше 80 лет (обзор литературы) / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян, А.В. Абросимов, Г.А. Амбарцумян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2013. – т.14. - №6. – С.5-14.
13. *Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно – сосудистой медицине / под ред. П. Либри, Р.О. Биноу, Д.Л. Манна, Д.П. Зайпса; перевод с англ. под общей редакцией Р.Г. Оганова в 4х т. Том 3. – М.: Логосфера, 2013. – 728с.*
14. *Ганюков, В.И.* Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства / В.И. Ганюков, А.В. Протопопов. - Новосибирск: «Ареал»; 2014. – 252с.
15. *Ганюков, В.И.* Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, Н.А. Кочергин, О.Л. Барбараш // Эндоваскулярная хирургия. – 2016. – т.1. -№3. – С. 5-19.
16. *Грацианский, Н.А.* Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / Н.А. Грацианский, А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2009. - №7. – С.4-12.

17. *Жбанов, И.В.* Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом / И.В. Жбанов, А.В. Молочков, С.А. Абугов // Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия. – 2009. – т.2. - №3. – С.8-14.
18. *Заболеваемость взрослого населения России.* Статистический сборник - М.: МЗ РФ, 2015, 186с.
19. *Качковский, М.А.* Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. –2013. – №9(6). – С. 690-697.
20. *Клименков, А.* Экстренная помощь: как выиграть время? / А. Клименков // Новости кардиологии [Электронный ресурс]. – 2013. – № 2. – С. 4–5. – URL: <http://www.scardio.ru/cardiologynews/cardiologynews2/> (дата обращения: 05.06.2013).
21. *Концевая, А.В.* Социально – экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов // Новости кардиологии. – 2013. - № 4. – С.2-10.
22. *Кухарчик, Г.А.* Прогнозирование кардиальной смерти, ранних и поздних осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром, и оптимизация подходов к их профилактике: автореф. дис... докт. мед. наук / Г.А. Кухарчик. – Санкт-Петербург, 2014. – 41с.
23. *Ложкина, Н.В.* Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования: автореф. дис. ...д-ра.мед.наук: 14.01.05 / Н.В. Ложкина. – Н., 2015. – 42с.
24. *Оганов, Р.Г.* Экономический ущерб от сердечно – сосудистых заболеваний в российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В.Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №4. – С. 4-9.

25. *Ощепкова, Е.В.*, Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. – 2013. - №4. – С. 4-10.
26. *Рагино, Ю.И.* Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23-27.
27. *Райдинг, Э.* Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг; пер. с англ., 3-е изд. – М.: МЕДпресс-Информ, 2013. -280с.
28. *Российские рекомендации.* Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / под ред. М.Я. Руда - М.: МЗ РФ, 2015. - 103с.
29. *Самко, А.Н.* Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме: обзор клинических исследований по применению бивалирудина / А.Н. Самко, Р.В. Гостищев, Н.В. Закарян // Эндоваскулярная хирургия. – 2016. – т.3. - №2. – С. 39-47.
30. *Стельмашок, В. И.* Алгоритм отбора и ведения пациентов с острым коронарным синдромом для выполнения экстренных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций / В.И. Стельмашок, Ю.П. Петров // Кардиология в Беларуси. – 2011. – т.2 . - №15. – С.10–14.
31. *Тарасов, Р.С.* Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе / Р.С. Тарасов, Ю.Н. Неверова, В.И. Ганюков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно – сосудистых заболеваний. – 2016. - №3. – С. 52-58.
32. *Травников, Е.О.* Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом / Е.О.

- Травников, И.А. Лакман, И.Р. Зубаирова [и др.] // Вестн. Рос. воен-мед. акад. – 2012. – Т. 4. – С. 45–48.
33. *Турна, А.А.* Биохимические маркеры осложненного течения неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом / А.А. Турна, В.М. Девиченский // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
34. *Филатов, А.А.* Результаты эндоваскулярного лечения больных инфарктом миокарда без зубца Q на электрокардиограмме / А.А. Филатов, В.В. Крылов // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2012. - №30. – Р. 29-32.
35. *Фисенко, В.С.* Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора) / В.С. Фисенко, Н.И. Рогинко, А.В. Корочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2015. - № 4. – С. 26-32.
36. *Чазова, И.Е.* Борьба с сердечно – сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути решения на современном этапе / И.Е. Чазова, Е.В.Ощепкова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. - №4. – С.7-18.
37. *Шугушев, З.Х.* Бивалирудин у больных острым коронарным синдромом: реальная клиническая практика, основанная на доказательной медицине / З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин, А.С. Петров, Ю.С. Кольжецова // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2014. – т.8. - №1. – С. 55-61.
38. *Шугушев, З.Х.* Опыт использования селективного ингибитора тромбина прямого действия (бивалирудина) при лечении больных острым коронарным синдромом / З.Х. Шугушев, А.М. Зудин, С.Б. Жариков // *Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия.* – 2012. – т.5. - №2. – С. 36-39.

39. Эрлих, А.Д. Место тикагрелора в новых рекомендациях по лечению пациентов с острым коронарным синдромом / А.Д. Эрлих // Атеротромбоз. – 2015. - №2. – С.58-65.
40. Явелов, И.С. Антитромботическая терапия после острого коронарного синдрома: что мы знаем о возможностях индивидуализации / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2016. - №2. – С. 46-53.
41. Явелов, И.С. Выбор антикоагулянта для раннего лечения острого коронарного синдрома / И.С. Явелов // Трудный пациент. – 2013. – т.11. - №10. – С.4-11.
42. Alfredsson, J. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / J.Alfredsson, J. Lindbäck, L. Wallentin, E. Swahn // Eur Heart J. – 2011. - №32. – P.3128-36.
43. Ambrose, J.A. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events / J.A. Ambrose, S. Srikanth // Am J Med. –2010. - Vol. 123. - №1. – P. 10-16.
44. Amsterdam, E.A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes / E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis [et al.] // JACC. – 2014. – Vol.64. - №24. – P.2645-87.
45. Antman, E.M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P.J. Bernink [et al.] // JAMA. – 2000. - №284. – P.835-42.
46. Aradi, D. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis / D. Aradi, A. Komosci, M.J. Price [et al.] // Int J Cardiol. – 2013. - №167. – P.2140-2148.

47. *Aradi, D.* on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / D. Aradi, R.F. Storey, A. Komosci [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – eht375v1-eht375.
48. *Asacura, M.* Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study / M. Asacura, Y. Ueda, O. Yamaguchi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. - №37. – P.1284-1288.
49. *Badings, E.A.* Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial / E.A.Badings, H.K. Salem, J.E. Dambrink [et al.] // *EuroIntervention.* – 2013. - №9. – P.54-61.
50. *Bonaca, M.P.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M.P. Bonaca, D. Bhatt, M. Cohen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.372. - №19. – P.1791-1800.
51. *Bonello, L.* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello, U.S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - №56. – P.919-933.
52. *Breet, N.J.* Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation / N.J. Breet, J.W. van Werkum, H.J. Bouman [et al.] // *JAMA.* – 2010. - №303. – P. 754-762.
53. *Budaj, A.* Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes / A. Budaj, J.W. Eikelboom, S.R. Mehta [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. - №30. – P.655-661.
54. *Campo, G.* Short-versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) / G.Campo, M. Tebaldi, P. Vranckx [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. - №63. – P.506-512.

55. *Cannon, C.P.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary artery syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban // C.P. Cannon, W.S. Weintraub, L.A. Demopoulos [et al.] // *N Eng J Med.* – 2001. - №344. – P.1879-1887.
56. *Chhatrwalla, A.K.* Association between Bleeding Events and In-hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: for the National Cardiovascular Data Registry / A.K. Chhatrwalla, A.P. Amin, K.F. Kennedy [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol.309. - №10. – P.1022-29.
57. *Clemmensen, P.* Acute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention: insights from the EUROMAX trial (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography) / P. Clemmensen, S. Wiberg, A. Van't Hof [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol.8 (1 Pt. B). – P. 214-220.
58. *Cohen, M.* Enoxiparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxiparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from SYNERGY trial / M. Cohen, G.N. Levine, K.S. Pieper [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. - №75. – P.928-35.
59. *Collet, J.* Genetics of response to antithrombotic drugs and need for monitoring. In: Moliterno D.J., Kristensen S.D., De Caterina R.. (ed) *Therapeutic Advance in Thrombosis* / J. Collet, G. Montalescot, J. Hulot // John Wiley&Sons. – 2013. – P.357-377.
60. *Cristian, W.* The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / W. Cristian, Ch.W. Hamm, J.P. Bassand [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. - №32. – P.2999-3054.
61. *Cutlip, D.E.* Thrombotic complications associated with early and late non adherence to dual antiplatelet therapy / D.E. Cutlip, D.J. Kereiakes, L. Mauri [et al.] *J Am Coll Cardiol Intv.* – 2015. - №8. – P.404-410.

62. *Damman, P.* Timing of Angiography With a Routine Invasive Strategy and Long-Term Outcomes in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From the FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease), ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), and RITA-3 (Intervention Versus Conservative Treatment Strategy in Patients With Unstable Angina or Non-ST Elevation Myocardial Infarction) Trials / P. Damman, Nan van Geloven, L. Wallentin [et al.] // J Am Coll Cardiol Interv. – 2012. – Vol.5. - №2. – P.191-199.
63. *Dewidle, W.J.M.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, control trial / W.J. M. Dewidle, T. Oirbans, F.W.A. Verheugt [et al.] // Lancet. – 2013. – № 381. – P.1107-1115.
64. *Doyle, B.J.* Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice / B.J. Doyle, C.S. Rihal, D.A.Gastineau, D.R. Holmes D.R. // J Am Coll Cardiol. – 2009. - №53. – P.2019—2027.
65. *Eikelboom, J.W.* Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes / J.W. Eikelboom, S.R. Mehta, S.S. Anand [et al.] // Circulation. – 2006. - №114. – P.774-782.
66. *Farooq, V.* Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II / V. Farooq, D. van Klaveren, E.W. Steyerberg [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381. - №9867. – P. 639-50.
67. *Fox, K.A.* Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and

- outcomes using the updated GRACE risk score / K.A. Fox, G. Fitzgerald, E. Puymirat [et al.] // *BMI open*. – 2014. - №4. – P.e004425.
68. *Frelinger, A.L. III*. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics very widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, Co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function / A.L. Frelinger, D.L. Bhatt, R.D. Lee [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. - №61. – P. 872-879.
 69. *Fukui, T*. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with left main disease: single-center results of multidisciplinary decision making / T. Fukui, M. Tabata // *Gen. Thorac. Cardiovasc Surg*. – 2014. – Vol.62. - №5. – P.301–307.
 70. *Giraldez, R.R*. Enoxiparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis / R.R. Giraldez, J.C. Nicolau, R. Corbalan [et al.] // *Eur Heart J*. – 2007. - №28. – P.1066-71.
 71. *Giustino, G*. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation / G. Giustino, U. Baber, S.J. Sartori [et al.] // *Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol.65. - №13. – P.1298-1310.
 72. *Go, A.S.*, Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2013. - № 127. – P. e6-245.
 73. *Goodman, S.G*. The prognostic value of the admission and predischage electrocardiogram in acute coronary syndromes: The GUSTO-IIb ECG Core Laboratory experience / S.G. Goodman, Y. Fu, A. Langer [et al.] // *Am Heart J*. – 2006. - №152. – P.277-84.
 74. *Gurbel, P.A*. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients

- with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study / P.A. Gurbel, K.P. Bliden, K. Butler [et al.] // *Circulation*. - 2009. – Vol.120. - № 25. – P.2577–85.
75. *Gwon, H.C.* Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study / H.C. Gwon, J. Hahn, K.W. Park [et al.] // *Circulation*. – 2012. - №125. – P.505-513.
76. *Hakeem, A.* Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve / A. Hakeem, M.M. Edupuganti, A. Almomani [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol.68. - №11. – P.1181-91.
77. *Hamm, C.W.* Acute coronary syndrome. In: Camm A.J., Lu`scher T.F., Serruys P.W. / C.W. Hamm, H. Mollmann, J.P. Bassand, F. Van deWerf // *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
78. *Hamon, M.* Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and working groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology / M. Hamon, C. Pristipino, C. Di Mario [et al.] // *EuroIntervention*. – 2013. - №8. – P.1242–1251.
79. *Henderson, R.A.* 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The British Heart Foundation RITA-3 Randomized Trial / R.A. Henderson R.A., C. Jarvis, T. Clayton [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2015. – Vol.66. - №5. – P.511-20.
80. *Holmvang, L.* Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most

from early invasive treatment / L. Holmvang, P. Clemmensen, B. Lindahl [et al.] // JACC. – 2003. - № 41. – P.905—15.

81. *Husted, S.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin / S. Husted, H. Emanuelsson, S.Heptinstall [et al.] // Eur Heart J. – 2006. - №27. – P.1038–1047.
82. *Iqbal, M.B.* Radial versus femoral access is associated with reduced complications and mortality in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction: an observational cohort study of 10,095 patients / M.B. Iqbal, A. Arujuna, C. Ilesley [et al.] // Circ Cardiovasc Interv. – 2014. – Vol.7. - №4. – P.456-64.
83. *Januzzi, J.L.* Peripheral arterial diseases, acute coronary syndromes and early invasive management: The TACTICS-TIMI 18 Trial / J.L Januzzi, J. Buros, C.P. Cannon, E. Braunwald // Clin Cardiol. – 2005. - №28. – P.238-242.
84. *Jernberg, T.* Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T.Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.] // Eur Heart J. – 2015. - №36. – P.1163–1170.
85. *Jneid, H.*, 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / H. Jneid, J.L. Anderson, R.S. Wright [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol.60. - №7. – P.645-81.
86. *Johnman, C.* Elective percutaneous coronary intervention in the elderly patient / C.Johnman, K.G. Oldroyd, J.P. Pell [et al.] // Aging Health. – 2011. – Vol.7. - №2. – P. 271–81.

87. *Jolly, S.S.* Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomized, parallel group, multicentre trial // S.S. Jolly, S. Yusuf, J. Cairns J [et al.] // *Lancet*. - 2011. - №377. – P.1409–1420.
88. *Kang, J. S.* Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]) / J.S. Kang, A.T. Yan, R.T. Yan // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.112. - №1. – P.51–56.
89. *Kar, K.* Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock interventional bridge to recovery / K. Kar, S.S. Basra, N.R. Shah [et al.] // *Circulation*. – 2012. - №125. – P.1809-1817.
90. *Kastrati, A.* Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction / A.Kastrati, F.J. Neumann, S. Schulz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol.365. - №21. – P.1980—1989.
91. *Kennon, S.* The central role of platelet activation in determining the severity of acute coronary syndromes / S. Kennon, C.P. Price, P.G. Mills [et al.] // *Heart*. – 2003. - №89. – P. 1253-1254.
92. *Khan, R.* Transradial percutaneous coronary interventions in acute coronary syndrome / R. Khan R, H.Q. Ly // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol.114. - №1. – P. 160-8.
93. *Kinnaird, T.* Post-procedural bivalirudin infusion following primary PCI to reduce stent thrombosis / T. Kinnaird, K. Yazji, L. Thornhill [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2016. – Vol.29. - №2. – P.129-136.
94. *Lee, K.H.* Successful percutaneous coronary intervention in a centenarian patient with acute myocardial infarction / K.H. Lee, H.J. Myung, Y.C. Cho // *Korean Circ J*. – 2012. - №42. – P.355–9.

95. *Libby, P.* Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / P. Libby, Y. Okamoto, V.Z Rocha [et al.] // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74. - №2. – P.213–220.
96. *Lindholm, D.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial / D. Lindholm, C.Varenhorst, C.P. Cannon CP [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. - №35. – P. 2083-2093.
97. *Lo, D.K.Y.* Outcomes in octogenarians undergoing percutaneous coronary intervention. D.K.Y. Lo, C.K. Chan, J.T. Wong // *Asian J Gerontol Geriatr* – 2011. – Vol.6. - №1. – P.7–13.
98. *Marques, K.M.* Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements / K.M. Marques, P. Knaapen, R. Boellaard // *J Nucl Med.* – 2007. - №48. – P.1987-1992.
99. *Martensson, S.* Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark / S. Martensson, D. Gyrd-Hansen, E. Prescott [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. - №4. – P. e004052.
100. *Mega, J.L.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J.L. Mega, T. Simon, J.P. Collet [et al.] // *JAMA.* – 2010. - №304. – P.1821-1830.
101. *Mehran, R.* A Risk Score to Predict Bleeding in Patients with Acute Coronary Syndromes / R. Mehran, S.J. Pocock, E. Nikolsky [et al.] // *JACC.* – 2010. – Vol.55. - №23. – P.2556-66.
102. *Mehran, R.* Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial / R.

- Mehran, S. Pocock, G. Stone [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. - №12. – P.1457-1466.
103. *Mehran, R.* Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // *Circulation.* – 2011. - №123. – P.2736-2747.
104. *Mehta, S.R.* 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 randomized factorial trial / S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom [et al.] // *Lancet.* – 2010. - № 376. – P.1233-1243.
105. *Montalescot, G.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / G. Montalescot, L. Bolognese, D. Dudek [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. - №369. – P.999-1010.
106. *Montalescot, G.,* Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting / G. Montalescot, D. Brieger, A. Dalby [et al.] // *JACC.* – 2015. – Vol. 66. - №7. – P.832-847.
107. *Nerlekar, N.* beyond FAMOUS-NSTEMI: the evolving role of fractional flow reserve in patients with acute coronary syndromes / N. Nerlekar, J. Layland // *Coron Artery Dis.* – 2015. - Suppl 1. – P. e27-34.
108. *Newby, L.K.* ACCF 2012 expert consensus document On practical clinical considerations in the interpretation Of troponin elevations: a report of the American College Of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents / L.K. Newby, R.L. Jesse, J.D. Babb [et al.] // *JACC.* – 2012. - №60. – P.2427—63.
109. *Ntalianis, A.* Fractional flow reserve for the assessment of non-culprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction / A. Ntalianis, J.W. Sels, G. Davidavicius [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2010. - №3. – P.1274-1281.

110. *Piccolo, R.* Transradial versus transfemoral approach in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials / R. *Piccolo*, G. *Galasso*, E. *Capuano* [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9. - №5. – P. e96127.
111. *Pijls, N.H.* Fractional flow reserve for guiding PCI / N.H. Pijls, P.A. Tonino, W.F. Fearon // N Engl J Med. – 2009. – №360. – P.2026-2027.
112. *Pijls, N.H.* Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study / N.H. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. - №49. – P.2105-2111.
113. *Price, M.J.* Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time dependent analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 assay: Impact of Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial / M.J. Price, D.J. Angiolillo, P.S. Teirstein [et al.] // Circulation. – 2011. - №124. – P.1132-1137.
114. *Price, M.J.* The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation / M.J. Price // Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol.65. - №13. – P.1311-1313.
115. *Rao, S.V.* A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial / S.V. Rao, C.N. Hess, B. Barham [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2014. - №7. – P.857–867.
116. *Rao, S.V.* Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention / S.V. Rao, E.M. Ohman // Circ Cardiovasc Interv. – 2010. - №3. – P. 80-88.
117. *Roffi, M.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients

- Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37. - №3. – P.267-315.
118. *Rossello, X.* Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care / X. Rossello, S.J. Pocock, D.G. Julian [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol.66. - №11. – P.1273-85.
119. *Sabouret, P.* Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration / P. Sabouret, S.K. Rushton-Smith, M. Kerneis, J. Silvan [et al.] *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy.* – 2015. - №1. – P. 198-204.
120. *Sadeghi, M.M.* Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque / M.M Sadeghi, D.K. Glover, G.M Lanza [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2010. – №51. – P.51-65.
121. *Sardella, G.* Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial / G. Sardella, L. Lucisano, R. Garbo [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol.67. - №3. – P.264-72.
122. *Savonitto, S.* Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial / S. Savonitto, C. Cavallini, A.S. Petronio [et al.] // *JACC: Cardiovasc Interv.* – 2012. - №5. – P. 906–16.
123. *Scirica, B.M.* Prognosis in the Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry according to the Braunwald unstable angina pectoris classification / B.M. Scirica, C.P. Cannon, C.H. McCabe [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. - №90. – P.821-826.
124. *Serebruany, V.L.* Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: Evidence from recent clinical trials / V.L. Serebruany, A.H. Glassman, A.I. Malinin [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.*- 2003. - №14. – P. 563-567.
125. *Shah, R.* An update comprehensive meta-analysis if bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention / R. Shah, K.C. Rogers, K. Martin [et al.] // *Am. Heart J.* – 2015. - №171. – P.14-24.

126. *Shahzad, A.* Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomized controlled trial / A. Shahzad, I. Kemp, C. Mars [et al.] // *Lancet.* – 2014. - № 384. – P. 1849-1858.
127. *Sima, A.V.* Vascular endothelium in atherosclerosis / A.V. Sima, C.S. Stancu, M.Simionescu // *Cell Tissue Res.* – 2009. –Vol. 335. - №1. – P. 191-203.
128. *Steinhubl, S.R.* For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann [et al.] // *JAMA.* – 2002. - №288. – P. 2411-2420.
129. *Stone, G.W.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. - № 364. – P. 226-235.
130. *Stone, G.W.* Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study / G.W. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz [et al.] // *Lancet.* – 2013. - №382. – P.614-623.
131. *Sumeet, S.* Baseline Risk of Major Bleeding in Non–ST- Segment–Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score / S. Sumeet, R.G. Bach, A.Y. Chen [et al.] // *Circulation.* 2009. - №119. – P.1873–1882.
132. *Tang, E.W.* Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E.W. Tang, C.K. Wong, P. Herbison // *Am Heart J.* – 2007. - Vol.153. - №1. – P.29-35.
133. *Tantry, U.S.* Aspirin resistance / U.S. Tantry, E. Mahla, P.A. Grubel // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2009. - №52. – P.141-152.

134. *Tegn, N.* Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomized controlled trial / N. Tegn, M. Abdelnoor, L. Aaberge [et al.] // *Lancet*. – 2016. - №387. – P.1057–65.
135. *Thiele, H.* Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial) / H. Thiele, J. Rach, N. Klein [et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol.33. - №16. – P.2035-43.
136. *Thygesen, K.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol.33. - №20. – P.2551-67.
137. *Ubell, J.A.* Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials / J.A. Ubell, M.C. Bonaca, J.P. Collet [et al.] // *Eur Hear J*. – 2016. – Vol.37. - №4. – P.390-399.
138. *Valgimigli, M.* Bivalirudin or unfractionates heparin in acute coronary syndromes / M. Valgimigli, E. Frogoli, S. Leonardi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373. - №11. – P. 997-1009.
139. *Valgimigli, M.* Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial / M.Valgimigli, A. Gagnor, P. Calabro [et al.] // *Lancet*. – 2015. - №385. – P. 2465–2476.
140. *Valgimigli, M.* Scientific foundation and possible implications for practice of the Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX (MATRIX) trial / M. Valgimigli, P. Calabrò, B. Cortese [et al.] // *J Cardiovasc Transl Res*. – 2014. – Vol.7. - №1. – P.101-11.

141. *Vranckx, P.* Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes The TRACER Trial / P. Vranckx, H.D. White, Z. Huang [et al.] // JACC. - 2016. - Vol.67(18). - P. 2135–2144.
142. *Wallentin, L.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj [et al.] // N Engl J Med. – 2009. -№ 361. – P. 1045-1057.
143. *Windecker, S.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // Eur. Heart J. – 2014, - №35. – P. 2541-619.
144. *Won, K.B.* Clinical Outcomes in Patients with Deferred Coronary Lesions according to Disease Severity Assessed by Fractional Flow Reserve / K.B. Won, C.W Nam., Y.K Cho [et al.] // J Korean Med Sci. – 2016. – Vol.31. - №12. – P.1929-1936.
145. *Wong, C.C.* Elevation in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: A TACTICS-TIMI 18 Substudy // C.C. Wong, D.A. Morrow, S. Murphy [et al.] // Circulation. – 2002. - № 106. – P. 202-207.
146. *Yeh, R.W.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction / R.W. Yeh, S.N. Sidney // Engl. J. Med. – 2010 – Vol. 362. - №23. – P.2155–2165.
147. *Yusuf, S.* For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. Yusuf, S.R. Mehta, F. Zhao [et al.] // Circulation. – 2003. - №107. – P.966-972.
148. *Zhen-xian, Y.* Safety and feasibility of transradial approach for primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction / Y. Zhen-xian, Y. Zhou, Z. Ying-xin // Chin Med. J. – 2008. – Vol.121. - №9. – P.782–6.

Список условных сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АлАТ – аланинаминотрасфераза
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АЧТВ – активное частичное тромбиновое время
БЛПНГ – блокада левой ножки пучка Гиса
ВТК – ветвь тупого края
ГАУЗ – Государственное автономное учреждение здравоохранения
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронарография
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
МО – Московская область
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НУЗ – Негосударственное учреждение здравоохранения
НФГ – нефракционированный гепарин
ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ПА – промежуточная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

РАО – Российская академия образования

РЖД – Российские железные дороги

РУДН - Российский университет дружбы народов

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

США – Соединенные штаты Америки

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФГАОУ ВО – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

ФПКМР – Факультет повышения квалификации медицинских работников

ФРК – фракционный резерв кровотока

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография