

Анализ результатов исследования ACCORD–Lipid . Положительное влияние комбинированной терапии статина и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа

Н. Б. Горнякова, И. В. Сергиенко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

Статья посвящена анализу результатов исследования ACCORD Lipid – фрагменту крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете), где впервые оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием статина и фибрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с монотерапией. Наибольший интерес в данном исследовании представляли результаты, полученные в подгруппе пациентов с исходно высокими триглицеридами (ТГ) ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($\leq 0,88$ ммоль/л), где определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной точки: и составила 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,11% против 10,11% соответственно ($p = 0,057$) не имело различий.

Резюме: добавление фенофибрата к симвастатину у больных сахарным диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции пациентов. Однако было достигнуто снижение первичной конечной точки при анализе группы пациентов с высокими ТГ и низкими ЛПВП, в группе комбинированной терапии симвастатина и фенофибрата наблюдалось достоверное снижение относительного сердечно-сосудистого риска на 31% в сравнении с группой монотерапии симвастатином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, фенофибрат, ХС-ЛПВП, симвастатин, инсульт, триглицериды, инфаркт миокарда.

Analysis of the results of the ACCORD Lipid study. The positive effect of combined therapy of statin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus

N. B. Gornyakova, I. V. Sergienko

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In this article analyzed the results of the ACCORD Lipid study, a fragment of a major ACCORD study (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), which first evaluated the clinical efficacy of combination therapy with statin and fibrate in patients with type 2 diabetes and a high risk of cardiovascular disease, compared with monotherapy. Of greatest interest in this study were the results obtained in a subgroup of patients with initially high triglycerides (TG) (≥ 2.30 mmol/L) and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (≤ 0.88 mmol/L), where it was determined a significant decrease in the frequency of the onset of the primary endpoint, and was 12.4% when treated with fenofibrate versus 17.3% in the control group, while in all other participants 10.11% versus 10.11%, respectively ($p = 0.057$), not had differences.

Summary: *The addition of fenofibrate to simvastatin in patients with diabetes mellitus with high cardiovascular risk did not lead to a decrease in cardiovascular morbidity and mortality in the general population of patients. However, a reduction in the primary endpoint was achieved, in the analysis of a group of patients with high TG and low HDL-C, a significant reduction in the relative cardiovascular risk by 31% compared with the simvastatin monotherapy group was observed in the combination therapy group for simvastatin and fenofibrate.*

Keywords: *ischemic heart disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, fenofibrate, HDL-C, simvastatin, stroke, triglycerides, myocardial infarction.*

Применение статинов у больных сахарным диабетом (СД) приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Однако и на фоне такой терапии риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высоким. Эти наблюдения привели к тому, что Совет по лечению взрослых пациентов (Adult Treatment Panel, ATP) признал СД 2 типа эквивалентным ишемической болезни сердца с точки зрения целей терапии, а также рекомендовал проводить подобным пациентам интенсивную коррекцию факторов риска [1, 2].

Диабетическая дислипидемия представлена в основном гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). При лечении такой дислипидемии монотерапия статинами или фибратами умеренно эффективна в отношении нормализации уровня липидов. Даже несмотря на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) < 1,8 ммоль/л высокими дозами статинов, у пациентов с уровнем триглицеридов (ТГ) $\geq 2,3$ ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий возрастает на 56% (PROVE IT-TIMI 22 study) [3] и на 39% возрастает при низком уровне ХС-ЛПВП (TNT study) [4]. Очевидно, что этот остаточный риск связан именно с низким уровнем ХС-ЛПВП и/или высоким уровнем ТГ. В отношении

лечения данного вида нарушения липидного обмена, наиболее часто встречающегося у пациентов с сахарным диабетом, более эффективна комбинированная терапия статинами и фибратами. Однако влияние комбинированной терапии на риск ССЗ и ее профиль безопасности недостаточно изучались ранее.

Анализ крупных рандомизированных исследований, проведенных с фибратами (HHS (1998 г.) VA-HIT (1999 г.), BIP (2000 г.), FIELD (2005 г.)), подтверждает предположение, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (табл. 1). ACCORD-Lipid стало пятым крупным рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим снижение частоты ССЗ при применении фибратов, особенно у пациентов с высокими значениями ТГ и/или низкими значениями ХС-ЛПВП, при наличии или отсутствии сахарного диабета.

Исследование ACCORD-Lipid являлось одним из трех частей общего исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете). В исследовании ACCORD-Lipid проверяли гипотезу о том, может ли комбинированная терапия фибратами и статинами, направленная

Таблица 1. Клинические исследования по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при терапии фибратами [5]

Исследование	Год публикации данных	Препарат	Снижение риска ИБС (первичная конечная точка)
HHS	1987	Гемфиброзил	34% (p < 0,02)
VA-HIT	1999	Гемфиброзил	22% (p < 0,006)
BIP	2000	Безафибрат	7,3% (p = 0,26)
FIELD	2005	Фенофибрат	11% (p = 0,16)
ACCORD-Lipid	2010	Фенофибрат	8% (p = 0,32)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; HHS – Helsinki Heart Study – Хельсинкское исследование сердца (1998 г.); VA-HIT – Veteran’s Affairs HDL Intervention Trial – Интервенционное исследование ЛПВП Управления по делам бывших военнослужащих (1999 г.); BIP – Bezafibrate Infarction Prevention – Профилактика инфаркта миокарда при применении безафибрата (2000 г.); FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – Исследование применения фенофибрата и снижения частоты явлений при сахарном диабете (2005); ACCORD-Lipid Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете.

на повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение уровня ТГ в дополнение к снижению уровня ХС-ЛПНП, при условии хорошего гликемического контроля, снизить риск ССЗ в большей степени, чем использование статинов в монотерапии с целью снижения уровня ХС-ЛПНП. Фибратом, используемым в исследовании ACCORD-Lipid, был фенофибрат, а статином – симвастатин.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACCORD-Lipid было включено 5518 больных СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина от 7,5% или выше, в возрасте 40–79 лет, с уровнем ХС ЛПНП 1,55–4,65 ммоль/л, ТГ \leq 8,5 ммоль/л без гиполипидемической терапии и \leq 4,5 ммоль/л на фоне нее. Все пациенты были разделены на 2 группы для получения фенофибрата 160 мг/сут или плацебо на фоне лечения симвастатином в дозе 20 или 40 мг/сутки. В группу

приема статинов и фенофибрата были рандомизированы 2765 участников, в группу контроля вошли 2753 пациента на прием статинов и плацебо. Средний период наблюдения составил 4,7 года, при этом оценивали влияние исследуемой терапии на частоту первичных конечных точек со стороны ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Второстепенные исходы включали комбинацию основного исхода и реваскуляризацию или госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

За время наблюдения в группе, принимавшей фибрат + симвастатин, отмечено снижение ХС-ЛПНП с 2,59 до 2,10 ммоль/л против с 2,61 до 2,07 ммоль/л в контрольной группе, получавшей комбинацию симвастатин + плацебо ($p=0,16$), также было отмечено увеличение ХС-ЛПВП с 0,98 до 1,07 ммоль/л против с 0,99 до 1,05 ммоль/л

Таблица 2. Первичные и вторичные исходы. Адаптировано из [6]

Исходы	Фенофибрат, n = 2765		Плацебо, n = 2753		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n событий	Частота	с ТЭ (n = 100)	без ТЭ (n = 100)		
Первичный исход (основные фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события)	291	2,24	310	2,41	0,92 (0,79–1,08)	0,32*
Вторичные исходы – первичный исход плюс						
Реваскуляризация или госпитализация из-за застойной сердечной недостаточности	641	5,35	667	5,64	0,94 (0,85–1,05)	0,30
Основные коронарные события (фатальное коронарное событие – смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия)	332	2,58	353	2,79	0,92 (0,79–1,07)	0,26
Нефатальный инфаркт миокарда	173	1,32	186	1,44	0,91 (0,74–1,12)	0,39
Инсульт						
Любой	51	0,38	48	0,36	1,05 (0,71–1,56)	0,80
Нефатальный	47	0,35	40	0,30	1,17 (0,76–1,78)	0,48
Смерть						
От любой причины	203	1,47	221	1,61	0,91 (0,75–1,10)	0,33*
От сердечно-сосудистых причин	99	0,72	114	0,83	0,86 (0,66–1,12)	0,26
Фатальная или нефатальная застойная сердечная недостаточность	120	0,90	143	1,09	0,82 (0,65–1,05)	0,10

соответственно ($p=0,01$) и снижение ТГ с 1,85 до 1,38 ммоль/л против с 1,81 до 1,63 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$).

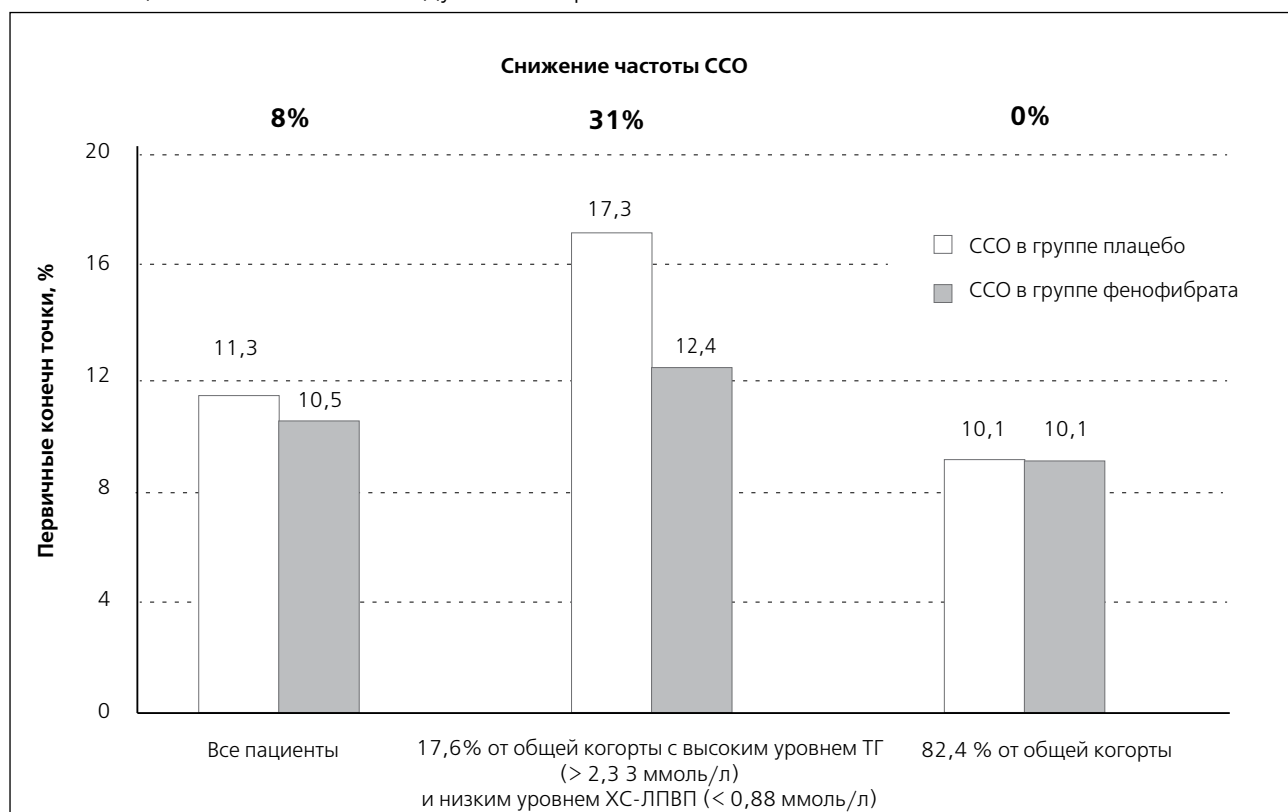
Ежегодная частота наступления первичной конечной точки между группами не различалась: 2,2% в группе, принимавшей фенофибрат, против 2,4% в группе, принимавшей плацебо (отношение риска [ОР] – 0,92; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,08; $p = 0,32$). Также не получено статистически значимых различий между группами и для всех вторичных исходов, хотя частота застойной сердечной недостаточности снизилась на 22% (ОР 0,78, $p = 0,1$). Частота общей смертности составила 1,5% в год при терапии фенофибратом против 1,6% в группе плацебо (ОР – 0,91; 95% ДИ 0,75–1,10; $p = 0,33$).

Различия эффективности терапии были отмечены в зависимости от пола. Так, частота первичной конечной точки у мужчин составила 11,2% в группе фенофибрата против 13,3% в группе контроля, у женщин – 9,1% против 6,6% соответственно ($p = 0,01$). Потенциальные механизмы таких гендерно-специфических эффектов неизвестны, и поскольку подобные результаты не

наблюдались в других исследованиях фибратов, то не исключено их случайное возникновение.

В исследовании ACCORD-Lipid отмечено незначимое общее снижение частоты ССО в общей когорте больных на фоне терапии фенофибратом на 8%. Тогда как при анализе первичных исходов в подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП ($\leq 0,88$ ммоль/л), которые составили 17,6% ($n = 941$) от общей когорты исследуемых больных, определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной конечной точки, составившее 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,1% против 10,1% соответственно ($p = 0,057$). Таким образом, в этой подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП ($\leq 0,88$ ммоль/л) комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином привела к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска и ССО на 31% ($p = 0,032$) в сравнении с группой, принимавшей симвастатин и плацебо (рис. 1). Важно отметить, что неоднородность результатов в за-

Рис. 1. Исследование ACCORD-Lipid: первичные исходы в подгруппе с высоким уровнем ТГ ($> 2,3$ ммоль/л) и низким уровнем ХС-ЛПВП ($< 0,88$ ммоль/л) в сравнении со всеми остальными пациентами во всей исследуемой когорте



Примечание: ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ТГ – триглицериды. Числа над столбиками представляют собой процент пациентов в исследовании ACCORD-Lipid с развитием первичных ССО в течение всего периода наблюдения в зависимости от группы лечения. Адаптировано из [5].

висимости от пола, наблюдавшаяся в общей когорте исследования ACCORD-Lipid, не проявлялась в данной подгруппе пациентов [6].

Полученные результаты соответствуют сходным данным анализов по подгруппам из четырёх предшествующих исследований фибратов. Было обнаружено, что подгруппы с высокими значениями ТГ и низкими значениями ХС-ЛПВП (HHS, VIP и FIELD) характеризовались достоверным снижением частоты ССЗ (табл. 1) [5]. Таким образом, существуют весомые доказательства того, что фибраты снижают частоту ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП. Несмотря на то, что ни в одном из этих исследований не доказана польза в отношении ССЗ при применении фибратов у пациентов с высоким уровнем ТГ и/или низким уровнем ХС-ЛПВП, постоянство результатов в этой популяции в пяти исследованиях впечатляет.

Положение, сформулированное в 2001 г. в ATP III, гласит, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (повышенный уровень ХС не-ЛПВП или ТГ или низкий уровень ХС-ЛПВП) после монотерапии статинами. Исследование ACCORD-Lipid представило новые доказательства, подтверждающие данную точку зрения, что частота ССЗ может быть снижена при добавлении фенофибрата к статинам у пациентов с СД, имеющих высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛПВП [1, 2].

Дополнительной целью исследования ACCORD-Lipid было определение безопасности комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином. Положительный профиль по безопасности и эффективности комбинированной липидной терапии был получен в 2-летнем исследовании американских коллег, в котором у 310 больных оценивали эффективность и безопасность применения фенофибриновой кислоты 135 мг в сочетании с умеренными дозами статина (розувастатин 20 мг, 40 мг симвастатина или аторвастатина 40 мг) у больных со смешанной дислипидемией. В ходе исследования было отмечено повышение уровня ЛПВП на 17,4%, снижение ТГ на 46,4% и ЛПНП на 40,4%. Любые нежелательные эффекты не отличались между группами. Также не зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза [7].

В ходе исследования ACCORD Lipid чуть больше 40% участников сообщали о болях в мышцах; однако их частота не различалась между группами фенофибрата и плацебо (40,1 % против 40,5% соответственно). Сообщения о мышечных болях редко были связаны с повышением активности креатинфосфокиназы как в группе фенофибрата, так и в группе плацебо (0,3% в обеих группах). Аналогичным образом частота сообщений исследователей о развитии миозита или рабдомиолиза также была низкой и равной в обеих группах

(0,1%). Таким образом, комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином не была связана с повышением риска развития миопатии.

В связи с этим важно отметить, что предшествующие исследования, свидетельствовавшие о повышенном риске миопатии при комбинированной терапии фибратами и статинами, в значительной степени проводились до регистрации фенофибрата в США в 1998 г. и в первую очередь отражали применение гемфиброзила в комбинации со статинами [8]. Фенофибрат не обладает эффективными глюкуронизации и окисления гидроксикислот статинов и не оказывает существенного влияния на концентрацию симвастатина или других статинов в плазме крови [9]. Таким образом, в соответствии с данными более поздних исследований [10], исследование ACCORD-Lipid свидетельствует о том, что комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином имеет отличный профиль безопасности. Дополнительным преимуществом фенофибрата у пациентов с СД2 является то, что, в отличие от гемфиброзила, фенофибрат не является ингибитором CYP2C8 – фермента, ответственного за метаболизм многих пероральных сахароснижающих препаратов, включая розиглитазон, пиоглитазон, репаглинид и глибурид [11]. Подобный анализ был проведен в исследовании ACCORD-Lipid, по результатам которого обнаружено снижение частоты прогрессирования диабетической ретинопатии и нефропатии при терапии фенофибратом. Имеющиеся данные позволяют предположить, что, несмотря на повышение уровня креатинина, общее воздействие фенофибрата на функцию почек, по сути, может быть защитным. По крайней мере, об этом свидетельствует снижение альбуминурии [6, 12].

Исследование ACCORD показало, что, несмотря на агрессивную модификацию основных факторов риска, включая уровень глюкозы, артериальное давление и липидный профиль, пациенты с СД2 по-прежнему характеризуются высокой частотой основных ССО. При рассмотрении в контексте предшествующих исследований фибратов исследование ACCORD-Lipid представляет доказательства в поддержку применения фенофибрата у пациентов с СД2, у которых сохраняются значительная гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП, несмотря на терапию статинами. Результаты исследования ACCORD-Lipid подтверждают рекомендации NCEP-ATP III, что у подобных пациентов фибраты, особенно фенофибрат, можно рассматривать в качестве вспомогательного средства при монотерапии статинами [1, 2, 13].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
3. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;19;51(7):724-30. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shephard J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
5. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9-20.
6. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
7. Kipnes MS, Roth EM, Rhyne JM, Setze CM, Lele A, Kelly MT, Sleep DJ, Stolzenbach JC. Year two assessment of fenofibric acid and moderate-dose statin combination: a phase 3, open-label, extension study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(1):51-61. doi: 10.2165/11319800-000000000-00000.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shtatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
9. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, Lasseter KC, He W, Prueksaritanont T, Qiu Y, Hartford A, Vega JM, Paolini JF. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(9):1054-62.
10. Enger CI, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 1;106(11):1594-601. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.041. Epub 2010.
11. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Card* 2006;96:44K-49K.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesöniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ebnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
13. Brinton EA, Rosenblit PD. ACCORD-Lipid: Does Adding a Fibrate to a Statin Prevent Atherosclerosis in Diabetes? *Lipids* 2010;8(3):5-8.

Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения мануальной тромбэкстракции: результаты трехлетнего наблюдения

А. С. Терещенко, Г. К. Арутюнян, Е. В. Меркулов, Д. М. Кайралиев, А. Э. Гроссман, А. Н. Самко⁵

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

Введение: проведение мануальной тромбэкстракции предотвращает эмболию дистального русла. Результаты исследований противоречивы. В проведенных исследованиях не было оценено влияние тромбэкстракции на ремоделирование левого желудочка. Цель настоящего исследования – оценить влияние мануальной тромбэкстракции на ремоделирование левого желудочка по данным ЭХО-КТ у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы: включено 200 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Больные разделялись на 2 группы: с первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) и со спасительным ЧКВ (сЧКВ). После (ПМпСТ) коронароангиографии больные рандомизировались на две подгруппы: ЧКВ с проведением тромбэкстракции (ТЭ+) и стандартного ЧКВ (ТЭ-). За год наблюдения оценивались ЭХО-КТ-показатели: фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), индекс асинергии (ИА).

Результаты: через 1 год наблюдения ФВ ЛЖ в подгруппе пЧКВ ТЭ+ увеличилась на 4,99%, $p < 0,001$; в подгруппе пЧКВ ТЭ- прирост ФВ ЛЖ составил 3,78%, $p = 0,003$. В группе сЧКВ ТЭ+ ФВ в течение года достоверно не улучшилась. В группе сЧКВ ТЭ- ФВ ЛЖ увеличилась на 2,35% ($p = 0,006$). КДО ЛЖ через год увеличился во всех подгруппах, меньше всего у больных с пЧКВ ТЭ+. КСО в течение года во всех группах достоверно не изменялся. ИА в группах пЧКВ ТЭ+ и сЧКВ ТЭ- достоверно снизился, в других группах не изменился. Трехлетний анализ показал достоверный прирост ФВ во всех группах наблюдения. Наибольший прирост ФВ отмечался в группе пЧКВ ТЭ+ и составил 6% ($p = 0,001$). Наименьший прирост в группе сЧКВ ТЭ+ и составил чуть более 2% ($p = 0,002$). Наибольшее увеличение объемных показателей ЛЖ было зафиксировано у больных из группы сЧКВ ТЭ+ ($p < 0,05$). Достоверное улучшение локальной сократимости (снижение индекса асинергии) было только в группе пЧКВ ТЭ+.

Заключение: у пациентов с ПМпСТ, которым проводились пЧКВ и тромбэкстракция, процессы ремоделирования ЛЖ (ФВ, КДО, КСО, ИА) протекают более благоприятно по сравнению с пЧКВ без тромбэкстракции. При проведении спасительного ЧКВ, наоборот, выполнение ТЭ ассоциируется с худшими исходами.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, мануальная тромбэкстракция, ремоделирование левого желудочка.

Assessment of myocardial contractile function of left ventricle in patients with STEMI after use of manual thrombus aspiration: results of three years of observation

A. S. Tereshchenko, G. K. Arutyunyan, E. V. Merkulov, D. M. Kayraliev, A. E. Grossman, A. N. Samko

National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: *According to current guidelines on primary percutaneous coronary intervention (PCI), the routine use of manual thrombus aspiration is not essential in patients with STEMI (2015 ACC/AHA/SCAI Focus update). Nevertheless the results of the TOTAL trial angiographic sub-study demonstrated a statistically significant improvement in myocardial perfusion after manual thrombus aspiration. Moreover conducted trials did not assessed the impact of manual thromboaspiration on left ventricular remodeling. The purpose of our study was to evaluate the use of manual thrombus aspiration in patients with STEMI undergoing primary (pPCI) or rescue PCI (rPCI) and its impact on left ventricular remodeling.*

Materials and methods: *the study included 200 STEMI patients with primary (n=100) rescue PCI (n=100). After coronary angiography the patients were randomized in two groups: PCI with the use of manual thrombus aspiration (TA+) and standard PCI (TA-). At the one and three years follow-up we estimated ejection fraction (EF), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV) and asynergia index (AI).*

Results: *At one-year follow-up a greater improvement in LV ejection fraction was observed after primary PCI in the thrombus-aspiration subgroup compared with the standard PCI subgroup (4.99% vs 3.78%, respectively, p=0.003). In the TA- rescue PCI subgroup LVEF increase was 2.35% (p=0.006). EDV LV had increased in all subgroups, less in the TA+ primary PCI subgroup. There were significant changes in the ESV during the year in all groups. AI significantly decreased in the TA+ primary PCI subgroup and TA+ rescue PCI subgroup. Three-year follow-up analysis showed a significant increase in LVEF in all groups. The greatest increase of LVEF was observed in TA+ primary PCI subgroup (6%, p=0.001). In TA- rescue PCI subgroup LVEF increase was just over 2% (p=0.002). The greatest increase in volume parameters of the left ventricle was recorded in patients from the TA+ rescue PCI subgroup (p<0.05). Significant improvement of the local contractility was observed only in the TA+ primary PCI subgroup.*

Conclusion: *in patients with STEMI who underwent primary PCI with the use of manual thromboaspiration, the process of left ventricular remodeling tends to be more favorable compared to standard primary PCI. In the rescue PCI group, on the other hand, the implementation of the thrombus aspiration is associated with worse outcome.*

Keywords: *myocardial infarction, myocardial revascularization, manual thrombus aspiration, left ventricle remodeling.*

Введение

Ремоделированием левого желудочка называются структурные и геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ), возникающие вследствие перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ). При этом прогноз пациентов ухудшается с выраженностью процессов ремоделирования в связи с более высоким риском развития сердечной недостаточности. Ремоделирование характеризуется главным образом дилатацией и изменением формы левого желудочка в инфарктной зоне вплоть до развития аневризмы. В ряде исследований было продемонстрировано, что полное восстановление антеградного кровотока после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) инфаркт-связанной артерии (ИСА) благоприятно влияет на ремоделирование ЛЖ [1]. Поскольку патоморфологическим субстратом развития острого коронарного синдрома (ОКС) является наличие тромботических масс в просвете коронарных артерий, механическое воздействие на них во время ЧКВ может приводить к дистальной эмболии коронарного русла с развитием феноменов неполной реперфузии миокарда или

её отсутствием (феномены slow-no-reflow) [2–4]. Это, в свою очередь, негативно сказывается на восстановлении функций ЛЖ [5, 6]. Мануальная тромбэкстракция (ТЭ) – один из эффективных методов предотвращения дистальной эмболии коронарного русла [7, 8]. Положительное влияние мануальной ТЭ на восстановление кровотока по ИСА (на основании классификации TIMI) и на восстановление реперфузии на микроциркуляторном уровне (на основании шкалы Myocardial Blush Grade (миокардиального свечения)) отчетливо продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях TAPAS и TASTE [9, 10]. В рандомизированных исследованиях TASTE и TOTAL не было показано преимуществ влияния мануальной ТЭ на развитие серьезных нежелательных кардиальных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация и ревааскуляризация) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению со стандартным ЧКВ [10, 11]. При этом оценка ремоделирования ЛЖ непосредственно после вмешательства и в отдаленном периоде в указанных исследованиях не проводилась. Стоит отметить, что в этих исследованиях не проводился

подробный анализ эхокардиографических показателей (ЭХО-КГ), таких как фракция выброса ЛЖ, оценка объемных показателей левого желудочка и других показателей, оценивающих функцию миокарда непосредственно после вмешательства и в отдаленном периоде. В нашем исследовании мы провели подробный анализ влияния мануальной ТЭ на изменение эхокардиографических показателей (ЭХО-КГ), отражающих процессы ремоделирования ЛЖ у пациентов с первичным ЧКВ и с ЧКВ после безуспешного тромболизиса (спасительное ЧКВ).

Материалы и методы

В исследование было включено 200 пациентов с ИМпСТ, госпитализированных в отдел неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (ранее РКНПК), из них 159 (79,5%) мужчин и 41 (20,5%) женщина. Диагноз «ИМпСТ» устанавливался в соответствии с критериями Национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST от 2013 года.

Критериями исключения из исследования были выраженная извитость или кальциноз коронарных артерий (в связи с невозможностью проведения ТЭ) и относительные противопоказания к коронароангиографии (КАГ) (выраженная почечная недостаточность, тяжелая аллергия на контрастный препарат и т. д.). Средний возраст пациентов составил 60,45 (59–61,89) года.

В зависимости от использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе пациенты разделялись: на группу первичного ЧКВ (пЧКВ) ($n=100$) и группу спасительного ЧКВ (сЧКВ) после безуспешной ТЛТ ($n=100$). После проведения КАГ больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 подгруппы: без использования тромбоэкстракции (ТЭ-) и с использованием тромбоэкстракции (ТЭ+). Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [12]. Перед проведением ЧКВ пациентам назначали ацетилсалициловую кислоту в нагрузочной дозе 300 мг и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел или тикагрелор). Во время ЧКВ вводили антикоагулянты – нефракционированный гепарин или эноксапарин по принятым схемам. В отдельных случаях, в основном при осложнениях, во время ЧКВ использовали блокаторы гликопротеида IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.

В качестве тромболитических препаратов использовали фибрин-специфические тромболитики (актилизе, тенектеплаза, проурокиназа).

Тромболитическая терапия считалась неэффективной при отсутствии снижения элевации сегмента ST на 50% в отведениях, в которых элевации сегмента ST были максимальные через 90 минут после начала ТЛТ.

При анализе ангиограмм до проведения ЧКВ оценивались проходимость и степень тромбоза коронарных артерий (табл. 2).

В группе сЧКВ исходно чаще наблюдался слабый антеградный кровоток, что связано с догоспитальным введением системной тромболитической терапии.

При проведении ЧКВ 155 (96,9%) пациентам были установлены стенты (из них 79,4% стенты без лекарственного покрытия и 20,6% стенты с лекарственным покрытием), 5 пациентам (3,1%) стенты не были установлены по техническим причинам.

Тромбоэкстракция проводилась при помощи аспирационного катетера QuickCat (Spectranetics, США) с направляющим катетером 6F. Аспирация тромба начиналась на расстоянии 2 см проксимальнее тромбоза. Далее катетер для тромбоаспирации медленно продвигался вперед с одновременным проведением аспирации до максимального удаления тромба из просвета коронарной артерии. В случае если после нескольких аспираций сохранялись признаки тромбоза, проводилась преддилатация с помощью баллонного катетера небольшого диаметра.

Средний срок наблюдения составил $1174,4 \pm 142,2$ дня. Через три года больные приглашались на повторный визит.

Конечными точками исследования были показатели ЭХО-КГ, по которым оценивали ремоделирование ЛЖ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс асинергии (ИА). ЭХО-КГ проводилась при поступлении, перед выпиской (в среднем через 9 дней от развития ИМ) и через год. Больным выполнялась ЭХО-КГ на аппарате Vivid 7 (GE Medical Systems), оснащенном 2,5 и 3,5 МГц датчиками. Все изображения сохранялись в памяти ЭХО-КГ аппарата для последующего анализа данных. Измерение КДО, КСО и ФВ ЛЖ проводилось по формуле Симпсона в двухкамерной и четырехкамерной проекции. Индекс асинергии (ИА) был рассчитан путем суммирования баллов по каждому сегменту и деления на число анализируемых сегментов. Использовалась 16-сегментарная модель ЛЖ. Каждому сегменту присваивался балл в зависимости от его сократимости: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла и дискинез – 4 балла.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Первичное ЧКВ (n=100)	Спасительное ЧКВ (n=100)	p
Возраст, лет	59,85 [57,54–62,16]	61,04 [59,27–62,81]	0,523
Мужской пол	78 (78%) [68,93–85%]	81 (81%) [72,22–87,49%]	0,558
Индекс массы тела	28,47 [27,57–29,37]	27,64 [26,08–31,16]	0,130
Курение (да)	67 (72,04%) [62,19–80,15%]	70 (72,92%) [63,27–80,8%]	0,920
Сахарный диабет	13 (13%) [7,76–20,98%]	11 (11%) [6,25–18,63%]	0,815
Артериальная гипертония	61 (61%) [51,2–69,98%]	61 (61%) [51,2–69,98%]	0,873
Гиперлипидемия	55 (55%) [45,24–64,39%]	56 (56%) [46,23–65,33%]	0,340
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (12%) [7–19,81%]	7 (7%) [3,43–13,75%]	0,200
ОНМК в анамнезе	4 (4%) [1,57–9,84%]	2 (2%) [0,55–7%]	0,650
Реваскуляризация миокарда	11 (11%) [6,25–18,63%]	6 (6%) [2,78–12,48%]	0,175
ЧКВ	9 (81,82%) [52,3–94,86%]	6 100%	0,385
КШ	0	0	0,155
Класс Killip исходно			
1–2	2 (18,18%) [5,14–47,7%]	5 (31,25%) [14,16–55,6%]	0,405
3	7 (63,64%) [35,38–84,83%]	6 (37,5%) [18,48–61,36%]	0,732
4	2 (18,18%) [5,14–47,7%]	5 (31,25%) [14,16–55,6%]	0,173
Время, мин.:			
Контакт – поступление	180 [130–300]	210 [157,5–240]	0,249
Поступление – баллон	30 [20–40]	30 [25–40]	0,817
Контакт – баллон	220 [165–390]	249 [190–286,25]	0,401
Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	76,39 [72,24–80,54]	74,2 [70,72–77,67]	0,381

Таблица 2. Проходимость и степень тромбоза инфаркт-связанных артерий

Показатель	Больные		p	Больные		p
	с первичным ЧКВ (n=100)	со спасительным ЧКВ (n=100)		с ТЭ (n=100)	без ТЭ (n=100)	
Кровоток TIMI						
0–1	81 (81%)	54 (54%)	<0,001	73 (73%)	62 (62%)	0,097
2	16 (16%)	38 (38%)	<0,001	24 (24%)	30 (30%)	0,339
3	3 (3%)	8 (8%)	0,415	3 (3%)	8 (8%)	0,415
Миокардиальное свечение (MBG)						
0–1	81 (81%)	58 (58%)	<0,001	75 (75%)	64 (64%)	0,091
2–3	19 (19%)	42 (42%)	<0,001	25 (25%)	36 (36%)	0,091
Степень тромбоза (TTG)						
1 степень	11 (11%)	15 (15%)	0,400	6 (6%)	20 (20%)	0,003
2 степень	9 (9%)	15 (15%)	0,192	8 (8%)	16 (16%)	0,082
3 степень	14 (14%)	15 (15%)	0,841	16 (16%)	13 (13%)	0,547
4 степень	12 (12%)	16 (16%)	0,415	18 (18%)	10 (10%)	0,103
5 степень	54 (54%)	39 (39%)	0,033	52 (52%)	41 (41%)	0,119

Таблица 3. Исходные эхокардиографические показатели

Показатель	Первичное ЧКВ (n=100)			Спасительное ЧКВ (n=100)		
	ТЭ+ (n=50)	ТЭ- (n=50)	p	ТЭ+ (n=50)	ТЭ- (n=50)	p
ФВ, %	48,29 [45,37; 51,21]	48,96 [47,12; 50,81]	0,697	48,52 [46,08;50,96]	45,65 [42,51;48,78]	0,149
КДО, мл	114,49 [103,91;125,06]	110,05 [102,77;117,33]	0,487	104,66 [95,62;116,71]	109,8 [102,84;113,75]	0,051
КСО, мл	57,42 [50,14;64,71]	55,89 [51,58;60,2]	0,715	52,53 [46,87;58,19]	55,09 [50,48;59,69]	0,083
ИА	1,39 [1,33;1,44]	1,42 [1,37;1,48]	0,334	1,42 [1,34;1,49]	1,48 [1,39;1,58]	0,284

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Эхокардиографические показатели пациентов при выписке

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ		
	ТЭ+	ТЭ-	p	ТЭ+	ТЭ-	p
ФВ, %	49,67 [47,94–51,4]	51,62 [49,02–54,22]	0,208	46,32 [42,91–49,72]	51,07 [48,94–53,19]	0,021
КДО, мл	110,05 [102,77–117,33]	114,6 [103,13–126,08]	0,497	132,17 [116,59–147,75]	103,23 [94,72–111,75]	0,002
КСО, мл	55,49 [51,24–59,73]	55,92 [48,44–63,39]	0,919	62 [44,1–87,7]	51,18 [46,2–56,16]	0,085
ИА	1,4 [1,35–1,46]	1,39 [1,33–1,44]	0,648	1,47 [1,38–1,57]	1,4 [1,33–1,46]	0,183

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Результаты

Исходные эхокардиографические показатели пациентов

В исходных значениях показателей ЭХО-КГ в двух группах достоверных различий не обнаружено. В подгруппе сЧКВ ТЭ+ у пациентов отмечалась тенденция к меньшему КДО по сравнению с подгруппой сЧКВ ТЭ- ($p = 0,051$).

Эхокардиографические показатели пациентов при выписке

Результаты данных ЭХО-КГ при выписке представлены в табл. 4.

К концу периода госпитализации большинство ЭХО-КГ-показателей у больных во всех группах не отличалось. Выявлено достоверное увеличение КДО у больных сЧКВ с ТЭ+ по сравнению с сЧКВ ТЭ-, $p = 0,002$. Однако изначально (при поступлении) КДО в этой группе был выше (рис. 2).

Эхокардиографические показатели пациентов через год наблюдения

Данные ЭХО-КГ-показателей через год представлены в табл. 5.

Разницы показателей ЭХО-КГ через год наблюдения в группе пЧКВ получено не было. В группе сЧКВ отмечалось достоверное ухудшение всех ЭХО-КГ-показателей при проведении тромбоэкстракции. Была проанализирована динамика ЭХО-КГ-показателей за год наблюдения. Результаты представлены в табл. 6.

Анализ динамики показателей в течение года продемонстрировал достоверный прирост ФВ в группе пЧКВ с ТЭ+ почти на 5% и на 2% в группе сЧКВ ТЭ-. В группе сЧКВ ТЭ+ ФВ в течение года достоверно не улучшилась. В группе сЧКВ ТЭ- ФВ увеличилась на 2,35% ($p = 0,006$). КДО ЛЖ через год увеличился во всех группах, однако в меньшей

Таблица 5. Эхокардиографические показатели пациентов через год

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ		
	ТЭ+	ТЭ-	р	ТЭ+	ТЭ-	р
ФВ, %	54,38 [51,54; 57,22]	53,89 [51,35; 56,42]	0,791	53,38 [50,67; 56,09]	50 [43; 55]	0,046
КДО, мл	113,46 [96,94; 129,99]	122,49 [110,44; 134,53]	0,358	146,12 [134,73; 157,5]	126,08 [117,26; 134,9]	0,008
КСО, мл	53,35 [44,41; 62,28]	55,94 [50,15; 61,74]	0,605	74,21 [64,14; 84,28]	57,73 [51,54; 63,92]	0,008
ИА	1,35 [1,27; 1,44]	1,31 [1,25; 1,38]	0,465	1,4 [1,31; 1,48]	1,24 [1,13; 1,36]	0,032

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 6. Динамика эхокардиографических показателей за год наблюдения

Показатель	Первичное ЧКВ		Спасительное ЧКВ	
	ТЭ+	ТЭ-	ТЭ+	ТЭ-
ΔФВ, %	4,99 [2,41; 7,57]	3,78 [1,4; 6,16]	0,55 [-1,15; 2,26]	2,35 [1,05; 3,64]
р от исх.	0,001	0,003	0,798	0,001
ΔКДО, мл	5,15 [-2,7; 12,99]	16,88 [5,76; 28]	21,7 [11,89; 31,51]	14,55 [-2,67; 31,77]
р от исх.	0,189	0,004	0,001	0,049
ΔКСО, мл	-0,15 [-5,06; 4,76]	1,62 [-3,73; 6,96]	6,5 [1,09; 11,91]	0,74 [-13,71; 15,2]
р от исх.	0,952	0,543	0,087	0,918
ΔИА	-0,13 [-0,18; -0,07]	-0,04 [-0,1; 0,01]	-0,03 [-0,07; 0]	-0,12 [-0,21; -0,03]
р от исх.	0,001	0,113	0,086	0,012

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

степени у больных с пЧКВ ТЭ+. КСО в течение года во всех группах достоверно не изменялся. ИА в группах пЧКВ ТЭ+ и сЧКВ ТЭ- достоверно снизился, в других группах не изменился. В табл. 5 представлены данные анализа за три года наблюдения.

Эхокардиографические показатели пациентов через три года наблюдения

Нами была проанализирована динамика показателей ЭХО-КГ в отдаленном периоде через три года наблюдения. Результаты представлены в табл. 7.

Разницы показателей ЭХО-КГ через три года наблюдения в группе пЧКВ получено не было. В группе сЧКВ отмечалось увеличение объемных

показателей (КДО и КСО) у пациентов с использованием мануальной тромбозэкстракции. Результаты анализа динамики ЭХО-КГ-показателей за три года наблюдения представлены в табл. 8.

Трехлетний анализ динамики показателей продемонстрировал достоверный прирост ФВ во всех группах наблюдения. Наибольший прирост ФВ отмечался в группе пЧКВ ТЭ+ и составил 6% ($p=0,001$). Наименьший прирост отмечался в группе сЧКВ ТЭ+ и составил чуть более 2% ($p=0,002$). Наибольшее увеличение объемных показателей ЛЖ было зафиксировано только у больных из группы сЧКВ ТЭ+ ($p<0,05$). В группе первичного ЧКВ изменение объемных показателей было незначительно. Достоверное улучшение локальной сократимости (снижение индекса асинергии) было достоверно

Таблица 7. Эхокардиографические показатели пациентов через три года

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ (n = 100)		
	ТЭ+	ТЭ-	p	ТЭ+	ТЭ-	p
ФВ, %	55,32 [53,06; 55,94]	53,73 [51,51; 55,94]	0,312	51,51 [48,59; 54,43]	54,08 [51,72; 56,44]	0,173
КДО, мл	118,7 [109,22; 128,19]	111,7 [98,26; 125,13]	0,382	141,35 [130,32; 152,38]	127,16 [118,43; 135,89]	0,047
КСО, мл	54,12 [46,78; 61,47]	56 [50,6; 61,4]	0,672	72,6 [62,56; 82,64]	59,41 [53,3; 65,51]	0,029
ИА	1,34 [1,27; 1,41]	1,27 [1,2; 1,34]	0,154	1,4 [1,31; 1,48]	1,26 [1,14; 1,38]	0,062

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 8. Динамика эхокардиографических показателей за три года наблюдения

Показатель	Первичное ЧКВ (n = 100)		Спасительное ЧКВ (n = 100)	
	ТЭ+ (n = 50)	ТЭ- (n = 50)	ТЭ+ (n = 50)	ТЭ- (n = 50)
ΔФВ, %	5,99 [3,77; 8,22]	3,76 [1,24; 6,29]	2,87 [1,11; 4,63]	3,2 [1,77; 4,63]
p от исх.	0,001	0,005	0,002	0,001
ΔКДО, мл	2,62 [-4,8; 10,04]	12,15 [1,48; 22,83]	21,22 [10,71; 31,73]	16,23 [1,15; 31,31]
p от исх.	0,477	0,027	0,001	0,015
ΔКСО, мл	0,59 [-4; 5,18]	1,87 [-3,15; 6,89]	7,21 [1,66; 12,76]	5,38 [-6,37; 17,14]
p от исх.	0,795	0,454	0,012	0,359
ΔИА	-0,16 [-0,21; -0,1]	-0,06 [-0,11; 0]	-0,03 [-0,07; 0,01]	-0,07 [-0,2; -0,01]
p от исх.	0,001	0,062	0,117	0,067

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

только в группе пЧКВ ТЭ+. По остальным показателям за три года наблюдения группы не различались.

Обсуждение

Целью нашего исследования была оценка влияния мануальной ТЭ на ремоделирование ЛЖ у больных с ИМпСТ, которым выполнялось как первичное ЧКВ, так и ЧКВ после безуспешной ТЛТ. Группы по исходным клинико-анамнестическим и эхокардиографическим показателям были сопоставимы. В работе анализировались показатели ЭХО-КГ, по которым оценивают ремоделирование ЛЖ: ФВ, КДО, КСО, ИА. ЭХО-КГ проводилось при поступлении, при выписке, через один и три года наблюдения. Результаты исследования показали, что за госпитальный период исходные значения ФВ, ИА, КДО и КСО при выписке не изменялись. Это, возможно, объясняется слишком коротким периодом наблюдения – в среднем 9 дней.

Через год наблюдения в подгруппе первичной ЧКВ ТЭ+ по сравнению с подгруппой пЧКВ ТЭ- отмечалось увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДО, КСО и снижение ИА. Также и через три года наблюдения было зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДО, КСО и снижение ИА. Подобные результаты были получены в работе L. DeLuca с соавт. [13]. В исследовании отмечалось достоверное уменьшение КДО и КСО за 6 месяцев наблюдения (КДО 138,1 мл в группе ТЭ по сравнению с КДО 152,5 мл в группе без ТЭ, $p < 0,0001$; КСО 75,3 мл в группе ТЭ по сравнению с КСО 82 мл в группе без ТЭ, $p < 0,001$). Отсутствие влияния мануальной тромбозэкстракции на сократительную функцию миокарда ЛЖ в представленной работе, вероятно, обусловлено непродолжительностью наблюдения. Отличиями описанной работы от проведенного нами исследования были включение в наблюдение только пациентов с передним ИМ и отсутствие пациентов после безуспешной ТЛТ.

Результаты трехлетнего наблюдения, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с таковыми в работе С. Adlbrecht с соавт. [14]. За 3 года наблюдения у 94 больных с ИМпСТ ФВ ЛЖ в группе ТЭ составила $50,6 \pm 9,9\%$ и в группе без ТЭ $49,6 \pm 9,1\%$, $p = 0,695$. Разницы по КДО, КСО, КДР, КСР и степени митральной регургитации получено не было. Так же, как и в нашем исследовании, отмечалась исключительно тенденция в изменении показателей ремоделирования миокарда ЛЖ. По всей видимости, наибольшие изменения в ремоделировании ЛЖ отмечаются в первый год после вмешательства. Стоит отметить, что анализа влияния мануальной тромбоэкстракции на ремоделирование ЛЖ в группе пациентов после спасительного ЧКВ в указанной работе также не проводилось.

Особенностью нашего исследования является изучение влияния мануальной тромбоэкстракции на ремоделирование левого желудочка у больных после безуспешной тромболитической терапии. В доступной литературе мы не обнаружили исследований, в которых изучалась бы эффективность ТЭ у больных с ИМпСТ и безуспешной ТЛТ. Возможно, это обусловлено тем, что проведение тромболитической терапии в большинстве стран Европы и Соединенных Штатах Америки не актуально в связи с широкой доступностью ангиографических лабораторий. Однако в Российской Федерации тромболитическая терапия остается широко распространенным способом восстановления коронарного кровотока у больных с ИМпСТ.

В группе сЧКВ влияние ТЭ на ремоделирование ЛЖ после ИМ оказалось обратным. При проведении ТЭ отмечалось снижение ФВ ЛЖ и увеличение КДО и КСО за год и три года наблюдения по сравнению с подгруппой ТЭ. Такие изменения ЭХО-КГ-параметров свидетельствуют об отрицательном влиянии ТЭ на ремоделирование в группе сЧКВ. Это связано, по-видимому, с тем, что попытка проведения аспирационного катетера через разрыхленный и фрагментированный после ТЛТ тромб может привести к его дополнительной фрагментации с последующей дислокацией в дистальные сегменты и развитию синдрома *no-reflow*. Проведение баллонного катетера меньшего диаметра к месту

тромбоза коронарной артерии не вызывает такого механического воздействия на тромб.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что у пациентов с ИМпСТ, которым проводились пЧКВ и тромбоэкстракция, процессы ремоделирования ЛЖ (ФВ, КДО, КСО, ИА) протекают более благоприятно по сравнению с пЧКВ без тромбоэкстракции. При проведении спасительного ЧКВ, наоборот, выполнение ТЭ ассоциируется с менее благоприятными исходами.

Ограничением нашего исследования является субъективность измерения эхокардиографических показателей, которые составили основу работы. Несмотря на то, что все измерения ЭХО-КГ-показателей проводились экспертом высокого уровня и на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid 7 (GE Medical Systems), мы понимаем, что для снижения влияния субъективности целесообразно проведение измерений несколькими независимыми экспертами.

Заключение

Согласно клиническим рекомендациям в настоящее время на основании результатов исследований TASTE и TOTAL рутинное применение мануальной ТЭ при проведении ЧКВ не рекомендуют. Несмотря на это, в указанных исследованиях были получены данные, демонстрирующие улучшение перфузии миокарда у больных после проведения мануальной ТЭ. Это свидетельствует о том, что дальнейшее наблюдение позволит определить, у каких групп больных проведение ТЭ может быть наиболее благоприятно при отдаленном наблюдении.

Результаты нашего исследования и ряда других наблюдений, продемонстрировавших улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ после ТЭ, говорят о необходимости продолжить анализ эффективности ТЭ у больных с ОКС с подъемом ST в направлении определения более четких показаний к данной процедуре.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and longterm prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:2351-7.
2. SHabnovich RM. Ostryj koronarnyj sindrom s pod'emom segmenta ST. *Bibliotekavracha-specialista*. – М.: GEHOTAR-Media, 2010. Russian (Шахнович РМ. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Библиотека врача-специалиста. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010).
3. Gerasimov AM, Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. Fenomen nevosstanovlennogo koronarnogo krovotoka (*no-reflow*) v praktike ehndovaskulyarnogo hirurga. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2014, N 1, str. 51-56. Russian (Герасимов АМ, Терещенко АС, Меркулов ЕВ, Самко АН. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (*no-reflow*) в практике эндоваскулярного хирурга. Вестник рентгенологии и радиологии, 2014(1): 51-6).

4. Samko AN, Merkulov EV. *Primenenie CHKV pri OKS s pod'emom segmenta ST. Bolezni serdca i sosudov. 2009;1:34-40. Russian (Самко АН, Меркулов ЕВ. Применение ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST. Бolestи сердца и сосудов. 2009;1:34-40).*
5. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. *Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1202-9.*
6. Hiroshi Ito, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. *Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circulation. 1996;93:223-8.*
7. Belli G, Pezzano A, De Biase AM. *Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal embolization in primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2000;50:362-70.*
8. Silva JA, Ramee SR, Coben DJ. *Rheolytic thrombectomy during percutaneous revascularization for acute myocardial infarction: experience with the AngioJet catheter. Am Heart J. 2001;141:353-9.*
9. Svilaas T1, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. *Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. N Engl J Med 2008;358:557-67.*
10. Ole Fröbert, Bo Lagerqvist, Göran K. et al. *Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587-97.*
11. Fröbert O1, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeres O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Keregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK. *Design and rationale of the TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI, Am Heart J, 2014;167(3):315-21.e1.*
12. *Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of an electrocardiogram. Urgent cardiology, 2014; 1:42-62). Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная кардиология, N1, июнь 2014).*
13. Dharam J, Anthony A. Bavry, MD, Milind Y. Desai, Deepak L. Bhatt. *Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. Heart. 2006;92:951-7.*
14. Adlbrecht C, Distelmaier K, Bonderman D. *Long-term outcome after thrombectomy in acute myocardial infarction DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02253.x.*