

Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии

В.В. Рябов², Э.О. Оюнаров^{1*}, В.А. Марков²

¹Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава. Томск, Россия

Refractory post-infarction myocardial ischemia: treatment potential

V.V. Ryabov², E.O. Oyunarov^{1*}, V.A. Markov²

¹Research Institute of Cardiology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; ²Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Лечение рецидивирующей постинфарктной ишемии миокарда, рефрактерной к терапии, является до конца не решенной проблемой. Применение агрессивной медикаментозной терапии ограничено и зачастую не эффективно. Таким пациентам по тем или иным причинам невозможно выполнить ЧКВ или АКШ. В настоящее время разрабатываются альтернативные методы лечения рефрактерной стенокардии. Однако использование последних изучено на пациентах, страдающих хронической стабильной стенокардией, что требует дальнейшего изучения у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: рецидивирующая постинфарктная ишемия миокарда, рефрактерная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

The treatment of recurrent, refractory post-infarction myocardial ischemia remains an unresolved clinical problem. Aggressive pharmaceutical therapy has limited effectiveness, while percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery are not possible in these patients, due to various reasons. Currently, alternative methods for refractory angina treatment are being developed for patients with chronic stable angina. The potential of these methods in patients with acute coronary syndrome should be investigated in the future studies.

Key words: Recurrent post-infarction myocardial ischemia, refractory angina, acute myocardial infarction.

Среди основных патологий системы кровообращения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место по частоте осложнений и количеству смертей во всех развитых странах [1]. С острого инфаркта миокарда (ОИМ) ИБС дебютирует у 52,2 % мужчин и у 36,1 % женщин [2]. Причиной ОИМ практически всегда является внезапное ухудшение коронарного кровотока в результате тромбоза, возникающего, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки (АБ) с поврежденной поверхностью [3]. Поэтому основным методом лечения ОИМ является быстрое и полное восстановление коронарного кровотока и обеспечение адекватной перфузии миокарда [4]. На современном этапе развития медицины восстановление коронарного кровотока возможно либо медикаментозным (тромболизис), либо эндоваскулярным методом [4-6].

Широкое внедрение в клиническую практику реперфузионных методов лечения и, особенно, инвазивных, изменило клиническое течение ОИМ. С одной стороны,

снизилась летальность от ОИМ, с другой — возросла частота случаев рецидивирующей ишемии миокарда (рецидивирующий ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия) [5,7]. После успешной тромболитической терапии (ТЛТ), в месте лизированного тромба сохраняется резидуальный стеноз, существовавший до развития ОИМ, способный привести к реокклюзии. В случае выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), в большинстве случаев удается восстановить коронарный кровоток без резидуального стеноза. Однако главными негативными моментами эндоваскулярных методов реваскуляризации были и остаются рестеноз и реокклюзия, которые приводят к рецидиву ишемии миокарда. Наиболее частыми осложнениями рецидивирующей ишемии миокарда являются нарушения ритма сердца, остановка кровообращения, прогрессирование сердечной недостаточности (СН) вплоть до кардиогенного шока [4]. Любой рецидив ишемии миокарда

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: oyunarov@cardio.tsu.ru

[¹Рябов В.В. — доцент, кафедры кардиологии ФПК и ППС, ¹Оюнаров Э.О. (*контактное лицо) — аспирант, ²Марков В.А. — зав. кафедрой кардиологии].

сопровождается увеличением годовой летальности в несколько раз. Максимальный прирост смертности при этом приходится на госпитальный период [2, 7-10]. В 1995 г смертность при ранней постинфарктной стенокардии за госпитальный период составила 46 % [11]. Однако в работе, выполненной в 2007 г, при сравнении прогноза между пациентами с ранней постинфарктной стенокардией и без, достоверных различий по смертности, в т.ч. и от сердечных причин не установлено [12].

Ранняя постинфарктная стенокардия — интенсивная повторяющаяся ангинозная боль, возникающая в покое или при незначительной физической нагрузке (ФН), сопровождающаяся или не сопровождающаяся транзиторным подъемом или депрессией сегмента ST от изоэлектрической линии > 1 мм, изменением зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ), появляющаяся в ближайшие 30 сут. после начала ОИМ [13]. Этот вариант стенокардии ограничен сроком в 2 нед. и классифицируется как ПС класс нестабильной стенокардии (НС) [14]. Критериями рецидивирующего ИМ являются: повторный тяжелый ангинозный приступ длительностью > 20 мин, возникший через 18 ч от начала основного заболевания; девиация сегмента ST-T не менее чем на 0,1 mV, минимум в двух смежных отведениях; повторное повышение МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК) выше верхней границы нормы (ВГН) или увеличение МВ-КФК, минимум, на 50 % от исходного показателя [15, 16].

Для пациентов с рецидивирующими расстройствами коронарного кровообращения характерно многососудистое поражение коронарного русла, достаточно часто диагностируется поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а также характерно наличие хорошо развитого коллатерального кровотока [10, 13]. Патологическим субстратом рецидивирующей ишемии миокарда могут быть: реокклюзия ИСКА в месте резидуального стеноза вследствие реперфузионного синдрома; окклюзия проксимальных ветвей ИСКА за счет ретроградного тромбообразования; 4 дистальная эмболизация тромботическими массами и/или содержимым АБ, приводящая к нарушению коллатерального кровотока и микроциркуляции (МЦ) в зоне ИМ; снижение перфузионного давления в ИСКА у больных с выраженными резидуальными стенозами на фоне артериальной гипотонии; невозможность обеспечения адекватного коллатерального кровотока в связи с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла. А также повышение потребности миокарда в кислороде на фоне активации симпатической нервной системы (СНС) и увеличения гемодинамической нагрузки на левый желудочек (ЛЖ), уменьшения вазодилаторного резерва КА, повышенной агрегации тромбоцитов (АгТ) и гиперкоагуляции [5, 7, 17, 18].

Лечение рецидивирующей ишемии миокарда является весьма сложной проблемой. Последнее, обусловлено тем, что рецидивы ишемии миокарда зачастую рефрактерны к самым агрессивным режимам медикаментозной терапии [19]. Под рефрактерной стенокардией (РСт) понимают стенокардию у пациентов, которая сохраняется на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и которым проведение реваскуляризации миокарда невозможно или сопряжено с высоким риском. Выделяют острую и хроническую РСт. Стратегия лечения РСт должна базироваться на патогенезе, тяжести симптомов, степени поражения коронарного русла, а также на оценке функции ЛЖ, наличии или отсутствии фоновых и сопутствую-

щих заболеваний [20]. Лечение РСт рекомендуют начинать с коррекции вторичных причин, которые способны ухудшить оксигенацию миокарда [4, 20]. Больные с постинфарктной рефрактерной ишемией должны получать антиангинальные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензи-превращающего фермента (ИАПФ), статины.

Пациенты с рецидивирующей постинфарктной ишемией миокарда нуждаются в усилении медикаментозной антиангинальной терапии, включающей β -адреноблокаторы (β -АБ), пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (ДАК) и нитраты [21]. Эффективность комбинации β -АБ и пролонгированного АБ была доказана в нескольких крупных исследованиях. В исследовании CASIS (Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study) комбинированная терапия амлодипином и ателололом оказалась наиболее эффективной по сравнению с монотерапией отдельными препаратами, которая увеличивала толерантность к ФН (ТФН) и уменьшала число эпизодов ишемии миокарда во время суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. В крупном исследовании CAPE II (Circadian Anti-ischaemia Program in Europe II) сравнивалась антиангинальная эффективность амлодипина и дилтиазема, а также комбинация амлодипина и ателолола и дилтиазема и изосорбида-5-мононитрата. Добавление второго препарата приводило к усилению антиангинального эффекта амлодипина и дилтиазема, причем амлодипин в комбинации с ателололом достоверно превосходил комбинацию дилтиазема и нитрата. Однако данные исследования были выполнены у пациентов с хронической стабильной ИБС [22]. АБ могут применяться для устранения продолжающихся или рецидивирующих симптомов ишемии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), уже получающих адекватные дозы нитратов и β -АБ, у которых возникает непереносимость лечебных доз одного из этих препаратов, а также для лечения вариантной стенокардии [15, 23, 24]. Широкое применение АБ при ОКС не рекомендуется, т. к. последние ухудшают прогноз.

Учитывая ключевую роль АгТ и тромбоз в патогенезе ОКС, всем пациентам с нестабильным коронарным кровоотокм и не имеющим противопоказаний, показаны дезагрегантная и антикоагулянтная терапии [15, 25]. Доказано, что ацетилсалициловая кислота (АСК) существенно снижает частоту случаев смерти, риск реокклюзии после ТЛТ и частоту повторных ишемических событий [25]. В крупных рандомизированных исследованиях CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) и COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), CCS-2 (Second Chinese Cardiac Study) получены указания на большую эффективность длительного применения сочетания клопидогреля и АСК [15, 24, 26]. В качестве антикоагулянта длительное время используется нефракционированный гепарин (НФГ). Необходимость частого контроля АЧТВ и трудность поддержания в терапевтической концентрации, делает применение НФГ достаточно неудобным. Этих недостатков лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ). Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, как было показано в ряде исследований, не обладают реперфузионной активностью. В исследовании по изучению смертности GUSTO V

(Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries V) сравнивалось применение полной дозы ретеплазы и сочетанной терапии в виде половинной дозы ретеплазы и полной дозы абиксимаба в течение первых 6 ч от развития ОИМ. 30-суточная летальность существенно не отличалась в обеих группах (гр.) (5,6 % vs 5,9 %). Тем не менее, в гр. комбинированной терапии была ниже частота реинфарктов и рефрактерной ишемии миокарда (2,3 % vs 3,5 %) и других осложнений ОИМ, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии (ЖТ), атриовентрикулярную (АВ)-блокаду высокой ст., разрывы перегородки и стенки ЛЖ. Сходные результаты были получены и при комбинации абиксимаба с половинной дозой тенектеплазы в исследовании ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 3) [4,25]. Было установлено, что присоединение ингибиторов Пб/Ппа рецепторов к терапии АСК и гепаринами при ОКС улучшает исходы ЧКВ. Практически все исследования с абиксимабом: EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications), EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcomewith abciximab GP IIb/IIIa blockade), CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment) и EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting); эптифибатидом: IMPACT (Initiation Management PredischARGE process for Assessment of Carvedilol Therapy), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy); тирофибаном: PRISM (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms) и RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) установили снижение частоты смерти и ОИМ за 30 сут. наблюдения после ЧКВ у пациентов с ОКС [23].

Считают доказанным необходимость приема ИАПФ *per os* в течение первых 36 ч после развития ОИМ. Было доказано, что препараты этого класса существенно снижают смертность и рецидивирующие ишемические события. ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с большой площадью поражения миокарда, сниженной фракцией выброса ЛЖ, СН и СД. Препараты также снижают частоту фатальной и нефатальной СН, госпитализаций и повторного ОИМ [15,24].

В большинстве случаев причиной тромбоза КА является нестабильная АБ с поврежденной поверхностью, вследствие эрозии эндотелия или разрыва. В целом ряде исследований было продемонстрировано, что статины достаточно быстро нормализуют нарушенные функции эндотелия, ингибируют AgT и формирование тромба, уменьшают сосудистое воспаление и предупреждают разрушение АБ [27,28]. По данным крупных клинических исследований, таких как MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering), PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), A to Z (Aggrastat to Zocor) показано, что раннее начало терапии статинами в максимальной рекомендованной дозе при ОКС, снижает риск рецидивирующих ишемических событий [15,27,28]. Однако, несмотря на прием статинов даже в высоких дозах, у части больных развиваются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Это обстоятельство поставило вопрос о поиске других подхо-

дов, которые бы позволили в еще большей степени снизить их риск.

В лечении ОКС без подъема ST (ОКС $\downarrow$ ST) применяются две лечебные стратегии: ранняя консервативная и ранняя инвазивная. При ранней консервативной стратегии, на фоне назначения максимальной антиишемической терапии не всегда удается стабилизировать клиническую ситуацию. В таком случае больному абсолютно показано выполнение коронароангиографии (КАГ) с целью определения инвазивной стратегии лечения РСТ. Ранняя инвазивная стратегия предусматривает рутинное выполнение КАГ и реваскуляризации при наличии показаний. По данным исследования DANAMI (Danish trial in Acute Myocardial Infarction) с участием 503 пациентов с провоцируемой ишемией после ТЛТ, ранняя инвазивная стратегия эффективнее, чем консервативная снижает частоту повторных ОИМ и госпитализаций по поводу НС, но не влияет на смертность [29]. В исследовании TIMI IIIB (Thrombolysis In Myocardial Ischemia (Phase III)) 1473 пациента с ОКС $\downarrow$ ST с болью в груди были рандомизированы к ранней инвазивной и консервативной стратегии лечения. Через 42 сут. достоверных различий в смертности или частоте ОИМ получено не было. В двух крупных исследованиях FRISC II (Fragmin and fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease) и TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 18), сравнивающих инвазивную и консервативную стратегии в лечении ОКС $\downarrow$ ST и включавших в себя стентирование у подавляющего большинства больных, были получены доказательства преимущества ранней инвазивной стратегии лечения [23].

В некоторых случаях пациенту невозможно выполнить ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Это может быть обусловлено как своеобразной анатомией КА, так и высоким риском кардиохирургического вмешательства. Такие больные, как правило, ранее переносили либо КШ, либо стентирование КА. Подобные операции невозможны при диффузном и дистальном атеросклерозе КА. В качестве альтернативного лечения для данных пациентов могут применяться трансмиокардиальная/чрескожная лазерная реваскуляризация (ТМЛР), стимуляция спинного мозга, генная терапия, усиленная наружная контрапульсация. При нестабильности гемодинамики, а также при выраженности клинической картины возможно применение внутриаортального баллонного контрапульсатора [24].

ТМЛР проводится при торакотомии как одновременно с КШ, так и в качестве самостоятельной процедуры. Смысл процедуры состоит в том, что при помощи лазера создаются трансмуральные каналы в ишемизированном миокарде, с целью улучшения миокардиальной перфузии. Однако было продемонстрировано, что после использования ТМЛР, несмотря на уменьшение тяжести стенокардии, улучшения перфузии миокарда, по результатам позитронно-эмиссионной томографии, не наблюдалось [30]. Эффективность ТМЛР изучалась в нескольких клинических исследованиях.

В крупном исследовании были рандомизированы 192 пациента с III-IV функциональными классами (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов РСТ в гр. медикаментозной терапии и с дополнительным использованием ТМЛР. Через год у большинства пациентов, подвергнутых ТМЛР, наблюдалось улучшение

ФК стенокардии (72 % vs 13 %), улучшение качества жизни (КЖ) и снижение частоты повторных госпитализаций по поводу НС [31]. В другом крупном исследовании были рандомизированы 275 пациентов с РСт в гр. с медикаментозной терапией и с дополнительным использованием ТМЛР. В течение года у пациентов в гр. ТМЛР наблюдалось достоверное улучшение ФК стенокардии (76 % vs 32 %), повышение ТФН и КЖ. Однако различий в смертности и перфузии миокарда не наблюдалось [32]. Эффект сохранялся в течение 5 лет [33]. В долгосрочном Норвежском исследовании с участием 100 пациентов тяжесть стенокардии и частота госпитализаций в связи с НС существенно снизились за 43 мес. Различий в частоте ИМ и смертности не наблюдалось (22 % vs 24 %) [34]. Была продемонстрирована значимость ТМЛР в качестве альтернативного метода лечения у неоперабельных больных НС [35]. Были включены 76 пациентов с рецидивирующей НС в течение 7 сут. на фоне неэффективной внутривенной (в/в) антиангинальной терапии. Контрольную гр. составили 91 пациент с хронической стабильной стенокардией. Всем пациентам было выполнено ТМЛР. Периоперационная смертность (≤ 30 сут. после ТМЛР) была выше в гр. НС (16 % vs 3 %), смертность через год после ТМЛР была не различима (13 % vs 11 %). В обеих гр. в течение года у 82 % наблюдалось улучшение ФК стенокардии.

С целью снижения периоперационной смертности ассоциированной с хирургической ТМЛР, было предложено использование чрескожной ТМЛР в условиях катеризационной лаборатории. Было выполнено крупное, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование чрескожной ТМЛР DIRECT (A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Laser Myocardial Revascularization to Improve Angina Symptoms in Patients With Severe Coronary Disease) [36]. В этом исследовании приняло участие 298 пациентов с РСт. Пациенты были рандомизированы на гр. с эффективной, неэффективной ТМЛР и без применения ТМЛР. На фоне продолжаемой медикаментозной терапии статистически значимых различий в гр. по выживаемости, ФК стенокардии, КЖ, ТФН и перфузии миокарда получено не было. В этом исследовании продемонстрировано, что эффективность ТМЛР у пациентов с тяжелой ИБС, приравнена к плацебо.

Стимуляция спинного мозга (ССМ) приводит к снижению болевой чувствительности, симпатических влияний, а также к перераспределению коронарного кровотока к ишемизированным зонам. Устройство нейростимуляции состоит из 3 компонентов: эпидурального “кончика”, соединительного кабеля и пейсмейкера. Эпидуральный “кончик” располагается в эпидуральном пространстве на уровне С₇–Т₁. Пейсмейкер имплантируется хирургическим путем в левом гипогастрии [37]. Было проведено несколько клинических исследований по изучению ССМ у пациентов с РСт. Было показано, что ССМ у 51 пациента с РСт III–IV ФК и хирургической реваскуляризацией в анамнезе на 88,2 % снижает тяжесть стенокардии, улучшает КЖ [38]. В исследовании ESBY (Electrical Stimulation Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris) были включены 104 пациента с хронической стенокардией и с показаниями к проведению КШ и высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. КШ было выполнено 53 больным, ССМ — 51 больному. Было показано, что у пациентов с тяжелой

стенокардией, эффективность ССМ и АКШ практически одинакова. Однако при использовании ССМ наблюдается меньшая частота смертности (2 % vs 14 %) и нарушений мозгового кровообращения (4 % vs 16 %) [39,40]. Также было проведено небольшое исследование по сравнению влияния ССМ и чрескожной ТМЛР у пациентов с рефрактерной стенокардией — SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial). В исследование были включены 68 пациентов, которые были рандомизированы в гр. ССМ и гр. ТМЛР по 34 больных. Период наблюдения составил 12 мес. Было показано, что эффективность ССМ и ТМЛР практически одинакова [41]. Проведенные исследования ССМ, выполнены на небольшом количестве пациентов, и не имеют гр. мнимой ССМ для выявления плацебо-эффекта. В настоящее время ССМ рассматривается в качестве возможного метода лечения РСт. В американских рекомендациях по лечению пациентов с хронической стабильной стенокардией, ССМ присвоен IIb класс рекомендаций [42].

Было предложено использование генной терапии для стимуляции ангиогенеза. Главной концепцией терапевтического ангиогенеза является формирование новых коронарных сосудов, с целью улучшения коронарного кровотока, вследствие, чего уменьшается ишемия миокарда, тяжесть стенокардии и улучшается прогноз [24]. В качестве стимуляторов ангиогенеза используются фактор роста фибробластов (FGFs), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFs) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). На протяжении ~ 10 лет было выполнено несколько работ по изучению влияния генной терапии на клиническое течение ИБС. В начальном, открытом исследовании 1 фазы интракоронарного введения VEGF-A у пациентов с ИБС результаты были интерпретированы как положительные. Полученные данные не были подтверждены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом 2 фазы исследования по интракоронарному введению рекомбинантного человеческого VEGF — исследование VIVA (Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis) [43]. В этом исследовании 178 пациентов были рандомизированы в гр. плацебо или VEGF в низкой (17ng/kg/min) или в высокой дозе (50ng/kg/min). Инфузия проводилась в течение 10 мин по 3 раза за 9 сут. Были получены следующие результаты. К 60 сут. наблюдения различий в гр. по ФК стенокардии ТФН не наблюдалось. У пациентов, получавших VEGF в высокой дозе, на 120 сут. достоверно улучшился ФК стенокардии, однако различий в перфузии по данным сцинтиграфии миокарда в гр. не наблюдалось. В крупном исследовании FIRST (FGF Initiating Revascularization Trial) наблюдалось 337 пациентов с противопоказаниями к хирургической реваскуляризации. Пациенты были рандомизированы на гр. плацебо или одну из трех доз интракоронарного введения рекомбинантного FGF-2 (0,3, 3, или 30μg/kg) [44]. К 90 сут. различий в гр. по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда и тредмил теста не наблюдалось. Однако по данным Сиеттлского опросника отмечалось уменьшение тяжести стенокардии. В другом клиническом исследовании оценивали эффективность локального применения FGF-2 у 24 пациентов во время АКШ на участках миокарда, реваскуляризацию которых выполнить было невозможно. У пациентов, получивших высокую дозу FGF-2 (100mg), достоверно улучшилась перфузия исследуемых участков по сравнению с гр. низкой дозы FGF-2 (10mg)

или плацебо [45]. Через 3 года наблюдения у пациентов из гр. высокой дозы FGF-2 достоверно меньше наблюдалась стенокардия, чем в гр. плацебо [46]. В серии исследований AGENT (Angiogenic Gene Therapy Trial) изучались безопасность и эффективность интракоронарного введения гена FGF-4, закодированного в аденовирус (Ad-FGF4). В первом исследовании 79 пациентам со стенокардией II-III ФК вводился Ad-FGF-4/плацебо [47]. Через 12 нед. в гр. активного лечения наблюдалось улучшение ТФН на 30 % по результатам тредмил-теста. В следующем плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании AGENT-2, ген FGF-4 вводили 52 пациентам со стабильной РСт [48]. Через 8 нед. наблюдения разница в дефекте перфузии по результатам нагрузочной сцинтиграфии миокарда между гр. активного лечения и плацебо была не достоверна (4,2 % vs 1,6 %). За короткий период существования генной терапии выполнен огромный объем экспериментальных работ, а также проведены первые клинические исследования, что значительно укрепило научную базу генной терапии. Сегодня многие специалисты считают, что вопрос не в том, будут ли достигнуты значительные клинические успехи в результате проведения генной терапии, а в том, когда это произойдет.

В случае нестабильности гемодинамики у пациента с рефрактерной ишемией миокарда, и которому невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда, могут быть использованы устройства механической поддержки кровообращения с целью стабилизации состояния и гемодинамики, такие как внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК). Баллон контрапульсатора устанавливается в нисходящем отделе аорты и синхронизируется с работой сердца посредством ЭКГ или инвазивного АД. Снижение постнагрузки, обусловленное сдуванием баллона в аорте во время систолы, сочетается с диастолическим усилением посредством повторного надувания баллона во время диастолы. Это улучшает как гемодинамику, так и миокардиальную энергетику и уменьшает потребность в кислороде. Показаниями к проведению ВАБК являются кардиогенный шок, рефрактерная НС, тяжелая ИБС, гемодинамически нестабильная, механические осложнения ОИМ или травмы, поддержка при коронарных вмешательствах высокого риска, рефрактерная желудочковая аритмия, в качестве моста к трансплантации сердца [49]. Несмотря на потенциальную возможность спасения жизни больного, использование ВАБК сопряжено с большим риском развития осложнений. В медицинской литературе описаны следующие из них: тяжелая ишемия конечностей, аневризма аорты, аортальная регургитация, кровотечение, тромбоцитопения, инфекционные осложнения. В качестве альтернативы ВАБК была предложена усиленная наружная контрапульсация (УНКП) [50].

В основе УНКП, лежит компрессия сосудов нижних конечностей при помощи манжет в диастолу и стравливание воздуха из манжет в систолу, обычно используется давление 100-300 мм рт.ст. Нагнетание воздуха в манжеты приводит к ретроградному току крови в артериях, обуславливающему увеличение диастолического давления в аорте, что, в свою очередь, ведет к увеличению перфузионного давления в КА и усилению кровоснабжения миокарда на 20-40 %. За счет компрессии венозного русла нижних конечностей происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. В начале систолы

желудочков мгновенное стравливание воздуха из манжет понижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца. В современных системах каждая манжета разделена на три части, обхватывающие соответственно икры, нижнюю треть бедра и верхнюю треть бедра с захватом ягодиц. Во время диастолы происходит быстрая компрессия манжет в последовательности от икр вверх. Дополнительное использование манжет для верхней части бедер и ягодиц вносит существенный вклад в достижение эффективной контрапульсации [51].

С момента внедрения метода УНКП в клиническую практику был выполнен ряд работ, посвященных его использованию при стабильной стенокардии. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, мультицентровом исследовании MUST-EECP (Multicenter study of enhanced external counterpulsation) изучалась эффективность и безопасность использования УНКП [52]. В исследовании приняли участие 139 больных со стенокардией, у которых имелись положительные результаты стресс-теста и документированное по данным КАГ гемодинамически значимое поражение КА. В качестве плацебо использовалась, так называемая, неактивная контрапульсация с давлением сжатия нижних конечностей, недостаточным для изгнания крови из артерий. Части больных была выполнена активная (эффективная), а части — неактивная контрапульсация в период 4-7 нед. Общая продолжительность процедур у одного пациента составила 35 ч. Контролируемыми параметрами являлись ТФН, время до возникновения депрессии ST, количество эпизодов стенокардии в сут. и доза используемых нитратов. ТФН увеличилась как в гр. пациентов, прошедших активную контрапульсацию (аНКП), так и в гр. пациентов, прошедших неактивную контрапульсацию (нНКП). Однако только в гр. аНКП достоверно увеличилось время до возникновения депрессии ST ≥ 1 мм при нагрузочной пробе, уменьшилось количество эпизодов стенокардии, снизилась доза принимаемых нитратов.

В международный регистр пациентов, перенесших УНКП — IEPR (International EECP Patient Registry), были включены 978 больных с РСт III-IV ФК. После выполнения сеансов УНКП уменьшение ФК стенокардии, по крайней мере на I ФК, было зафиксировано у 81 % больных. Существенно улучшалось КЖ больных. Эффекты курса УНКП также включали: урежение приступов стенокардии и улучшение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии с таллием 201.

Эффекты УНКП изучали не только у пациентов с хронической ИБС и СН, но и ОКС. В 2004г была опубликована работа, посвященная изучению гемодинамических эффектов УНКП у пациентов с ОИМ. В исследовании приняли участие 24 пациента, которым в течение 12 ч от начала затяжного ангинозного приступа было выполнено ЧКВ. Сеанс контрапульсации продолжительностью 60 мин проводили через 48-72 ч после начала симптомов ОИМ. Было показано, что УНКП у пациентов, перенесших ОИМ, может способствовать улучшению функции сердца у пациентов с ОИМ [53]. УНКП способствовала увеличению сердечного индекса без прироста ЧСС и приводила к увеличению в крови концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНУП).

В исследовании, выполненном в Калифорнийском университете, было показано, что передвижная установка для УНКП может безопасно использоваться в условиях

палаты интенсивной терапии у пациентов с ОКС и/или кардиогенным шоком. УНКП была выполнена 10 пациентам, которым по тем или иным причинам было решено не проводить ВАБК. В работе не было зафиксировано ни одного ПЭ УНКП [54].

Представленные результаты клинических наблюдений свидетельствуют о возможности применения УНКП у пациентов с ОИМ. В то же время, на сегодняшний день отсутствуют данные о возможности использования УНКП у пациентов с рецидивирующей постинфарктной ишемией миокарда.

Литература

- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. РЖ 2005; 1: 5-15.
- Люсов В.А., Лебедев А.Ю., Петрова Е.В., и др. Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения при остром инфаркте миокарда. РЖ 2006; 2: 88-93.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361-6.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: e82-293.
- Иоселиани Д.Г., Роган С.В., Семитко С.П. Стентирование инфаркт-ответственной артерии в первые часы острого инфаркта миокарда: ближайшие и среднесрочные результаты. Интервенционная кардиология 2003; 2: 24-9.
- Константинова Е.В., Магнитский А.В., Шостак Н.А. Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда. РЖ 2006; 4: 58-62.
- Чернецов В.А., Господаренко А.Л. Препараты возникновения рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии. РЖ 1999; 6: 11-4.
- Armstrong PW, Yuling Fu, Wei-Ching Chang, et al. Acute Coronary Syndromes in the GUSTO-IIb Trial: Prognostic Insights and Impact of Recurrent Ischemia. Circulation 1998; 98: 1860-8.
- Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and Long-Term Clinical Outcomes Associated With Reinfarction Following Fibrinolytic Administration in the Thrombolysis In Myocardial Infarction Trials. JACC 2003; 42: 7-16.
- Bosch X, Theroux P, Waters DD, et al. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic, significance. Circulation 1987; 75: 988-95.
- Addy JM, van Miltenburg-van Zijl, Simoons ML, et al. Incidence and Follow-Up of Braunwald subgroups in Unstable Angina Pectoris. JACC 1995; 25: 1286-92.
- Predrag Erceg, Mladen Davidovic, Zorana Vasiljevic, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Early Post-Infarction Angina. Circ J 2007; 71: 1530-3.
- Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия Москва 2000.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-4.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации 2008; 240-326.
- Thygesen K, Alpert JS, Harvey D. Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC 2007; 50: 2173-95.
- Бурова Н.Н., Козулин В.Ю., Шляхто Е.В. Ранняя постинфарктная стенокардия. Сердце 2003; 2: 72-4.
- Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of Postinfarction Myocardial Ischemia during Atherosclerotic Obstruction of Coronary Arteries. Bull Exper Biol Med 2005; 3: 363-8.
- Conti CR. The management of refractory angina. Eur Heart J 2000; 21: 1909-10.
- Лупанов В.П. Диагностика и лечение рефрактерной стенокардии. РЖ 2004; 2: 104-8.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002; 23: 355-70.
- Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Патарая С.А. и др. Антагонист кальция 3 поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение. РЖ 2008; 11: 1524-31.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2007; 50: 1-157.
- Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory Angina Pectoris. Mechanism and Therapeutic Options. JACC 2002; 39: 923-34.
- Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. РЖ 2008; 11: 1616-20.
- Косарев В.В., Бабанов С.А. Антиагреганты: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца. РЖ 2009; 18: 1172-6.
- Белоусов Ю.Б. Эффекты аторвастатина при остром коронарном синдроме: предупреждение ранних повторных ишемических исходов. Фарматека 2001; 11: 27-30.
- Затейщиков Д.А., Королева О.С. Применение статинов в раннем периоде ОКС. Сердце 2008; 2: 85-90.
- Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish Multicenter Randomized Study of Invasive Versus Conservative Treatment in Patients With Inducible Ischemia After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). Circulation 1997; 96: 748-55.
- Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, et al. Current and Future Treatment Strategies for Refractory Angina. Mayo Clin Proc 2004; 79: 1284-92.
- Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial Revascularization with a Carbon Dioxide Laser in Patients with End-Stage Coronary Artery Disease. N Engl J Med 1999; 341: 1021-8.
- Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of Transmyocardial Revascularization with Medical Therapy in Patients with Refractory Angina. N Engl J Med 1999; 341: 1029-36.
- Allen KB, Dowling RD, Angell WW, et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1228-34.
- Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, et al. Continued symptomatic

- improvement three to five years after transmyocardial revascularization with CO (2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial revascularization. JACC 2002; 39: 1588-93.
35. Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, et al. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1203-9.
 36. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, et al. A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Laser Myocardial Revascularization to Improve Angina Symptoms in Patients With Severe Coronary Disease. JACC 2005; 46: 1812-9.
 37. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. Heart 2000; 83: 217-20.
 38. Lapenna E, Rapati D, Cardano P, et al. Spinal Cord Stimulation for Patients With Refractory Angina and Previous Coronary Surgery. Ann Thorac Surg 2006; 82: 1704-8.
 39. Mannheimer E, Eliasson T, Augustinsson L, et al. Electrical Stimulation Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris: The ESBY Study. Circulation 1998; 97: 1157-63.
 40. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. Eur Heart J 2002; 23: 1938-45.
 41. McNab D, Khan SN, Sharples LD, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPIRIT trial. Eur Heart J 2006; 27: 1048-53.
 42. Gibbons J, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina-Summary Article. Circulation 2003; 107: 149-58.
 43. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA Trial: Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. Circulation 2003; 107: 1359-65.
 44. Simons Michael, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological Treatment of Coronary Artery Disease With Recombinant Fibroblast Growth Factor-2: Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. Circulation 2002; 105: 788-93.
 45. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al. Local Perivascular Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery: Results of a Phase I Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Circulation 1999; 100: 1865-71.
 46. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 28-34.
 47. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial in Patients With Stable Angina Pectoris. Circulation 2002; 105: 1291-7.
 48. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. JACC 2003; 42: 1339-47.
 49. Santa-Cruz R., Cohen MG, Ohman EM. Aortic Counterpulsation: a Review of the Hemodynamic Effects and Indications for Use. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2006; 67: 68-77.
 50. Lam L, Mahmood S. Enhanced External Counterpulsation. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2003; 11: 92-4.
 51. Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure. JACC 2007; 50: 1523-31.
 52. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. JACC 1999; 33: 1833-40.
 53. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Hemodynamics and Its Mechanism. Relation to Neurohumoral Factors. Circ J 2004; 68: 1030-4.
 54. Cohen J, Grossman W, Michaels AD. Portable enhanced external counterpulsation for acute coronary syndrome and cardiogenic shock: a pilot study. Clin Cardiol 2007; 30: 223-8.

Поступила 10/02-2010