

Кудаев Юрий Анатольевич

**ПРОФИЛАКТИКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПЛАНОВЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА
АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Панов Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тыренко Вадим Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника факультетской терапии, начальник

Обрезан Андрей Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий

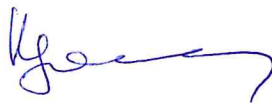
Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» мая 2023 года в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Лечение заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) является одной из наиболее актуальных проблем в современном здравоохранении вследствие их широкой распространенности, высокого риска инвалидизации и летальных исходов (Shu J. et al., 2018). В свою очередь, ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество (Aboyans V. et al., 2018).

Сосудистые операции сопряжены с высоким риском кардиальных событий. У пациентов с атеросклерозом периферических артерий после реваскуляризации пораженного бассейна 30-дневное развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достигает 21% (Sazgary L. et al., 2020). Помимо непосредственной угрозы, больные с периоперационным повреждением и инфарктом миокарда (ИМ) имеют повышенный риск смерти в течение первого года после выписки из стационара вследствие развития сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих аритмий и повторного ИМ (Thomas S. et al., 2020). Следует отметить, повреждение миокарда зачастую остается неverified ввиду отсутствия систематического скрининга маркеров повреждения в клинической практике, что приводит к недооценке частоты кардиальных осложнений и их отдаленных последствий (Puelacher C. et al., 2018).

На протяжении последних лет в Российской Федерации проводится более 130 тысяч сосудистых операций в год (Покровский А.В., 2019). Учитывая, что диагностически значимое периоперационное повышение уровня тропонина выявляется более чем у 20% больных (Devereaux P.J. et al., 2017), расчетный показатель случаев повреждения миокарда превышает ежегодно 26 тысяч. Ситуация усугубляется высокой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) (Алекян Б.Г. и др., 2019).

В связи с тем, что превентивная реваскуляризация миокарда существенно не улучшает периоперационные исходы плановых некардиальных операций (Halvorsen S. et al., 2022), а арсенал лекарственных средств для предупреждения ССО ограничен, существует необходимость поиска новых медикаментозных способов их профилактики при внесердечных хирургических вмешательствах высокого кардиального риска, к которым относят и артериальные реконструкции.

Особый интерес представляет применение в предоперационном периоде препаратов с непосредственным влиянием на метаболические процессы в кардиомиоцитах. Одним из их представителей является никорандил, который обладает фармакодинамической способностью повышать устойчивость миокарда к повторным эпизодам гипоксии за счет воспроизведения феномена ишемического прекодиционирования, обусловленного активацией АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий (Lenz M. et al., 2021). Кроме того, нитратоподобный эффект препарата посредством повышения уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата и расслабления гладкомышечных клеток способствует уменьшению преднагрузки (Goldschmidt M. et al., 1996).

Установлено, что образование оксида азота зависит от уровня субстрата NO-синтаз – аргинина (Арг), биосинтез которого осуществляется из цитруллина (Цит) (Жлоба А.А., 2007). Соотношение субстрата Арг и продукта синтазных реакций Цит при применении никорандила до настоящего времени не изучено. Влияние фармакотерапии на эти важнейшие метаболические функции является основным направлением изучения действия препарата. Поскольку от уровня общего гомоцистеина (оГци) зависит биодоступность окислов азота, с одной стороны, а с другой никорандил определенно влияет на вазомоторную функцию, изучение суммы окислов азота и изменений в соотношениях участников указанных реакций представляет весомый интерес. В связи с влиянием препарата на трансмембранный транспорт, важным моментом является изучение перераспределения гомоцистеина (Гци) между плазмой крови и клетками. Известно, что Гци способствует ослаблению эндотелий-зависимой релаксации сосудов. В свою очередь, Гци в клетках находится в форме S-аденозилгомоцистеина (АдоГци), который при транспорте во внеклеточную среду переходит в свободный Гци, образующий смешанные дисульфиды как с

белковыми тиоловыми остатками, так и с другими аминотиолами плазмы крови. Гци плазмы в свободном состоянии и определяемый в виде различных дисульфидов суммарно обозначается как оГци (Жлоба А.А. и др., 2013). АдоГци оказывает ингибирующее действие на процессы переноса метильной группы аминокислоты метионина (Met) к различным внутриклеточным субстратам, включая белки и нуклеиновые кислоты, оказывая влияние на эпигенетические процессы регуляции метаболизма и стабилизацию генома. Таким образом, от соотношения Met/Гци напрямую зависит функциональное состояние клеток и их способность к репарации. Остается не изученным и их влияние на эндотелий-зависимую релаксацию при назначении никорандила.

На сегодняшний день получены данные о кардиопротективном эффекте препарата при стабильной ИБС (Марцевич С.Ю и др., 2019; Horinaka S. et al., 2010), чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) (Zhao X.T. et al., 2019; Zhou J. et al., 2020) и коронарном шунтировании (КШ) (Аргунова Ю.А. и др., 2021), что определяет перспективы его использования у больных ИБС при плановых операциях на артериях нижних конечностей.

Учитывая повышение доступности хирургических методов лечения ЗАНК, немногочисленные и неоднозначные данные о медикаментозной коррекции факторов ССР и фармакологической кардиопротекции в периоперационном периоде у больных ИБС возрастает актуальность разработки организационных, методических и медикаментозных подходов к профилактике кардиальных осложнений.

Цель исследования

Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца при плановых операциях на артериях нижних конечностей на основе анализа предоперационной подготовки, послеоперационного лечения и оценки эффективности применения пероральной формы никорандила перед хирургическим вмешательством.

Задачи исследования

1. Определить особенности предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных ишемической болезнью сердца, направленных на плановую реваскуляризацию нижних конечностей.
2. Оценить кардиопротективный эффект никорандила у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании по динамике высокочувствительного сердечного тропонина, частоте развития ишемического повреждения и инфаркта миокарда.
3. Изучить фармакодинамические особенности никорандила на основе оценки динамики суммарного содержания оксидов азота, уровня аргинина, цитруллина, общего гомоцистеина и метионина в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании.
4. Провести оценку эффективности и безопасности предоперационного применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидности при плановом бедренно-подколенном шунтировании.
5. Усовершенствовать протокол обследования и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к плановым операциям на артериях нижних конечностей.

Научная новизна

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, направляемые на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, характеризуются неудовлетворительной коррекцией факторов сердечно-сосудистого риска и отсутствием проведения адекватной медикаментозной терапии.
2. Показано, что предикторами кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании являются ожирение,

атеросклероз брахиоцефальных артерий и наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Интраоперационное повреждение миокарда ассоциировано с фракцией выброса левого желудочка менее 50%.

3. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца применение никорандила в дозе 20 мг перед бедренно-подколенным шунтированием сопровождается повышением содержания субстрата NO-синтазных реакций – аргинина, уменьшением содержания цитруллина и увеличением соотношения аргинин/цитруллин. Применение никорандила за 2 часа до операции приводит к снижению частоты развития кардиальных осложнений, не сопровождается неблагоприятными побочными эффектами и значимой артериальной гипотензией.

Теоретическая и практическая значимость

1. Выявленные высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на реваскуляризацию нижних конечностей и их неудовлетворительный контроль определяют необходимость совершенствования лечебно-диагностических процессов и инструментов для маршрутизации изучаемой категории пациентов.

2. Установленные предикторы развития кардиальных осложнений (ожирение, атеросклероз брахиоцефальных артерий, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 50%) способствуют выделению группы пациентов высокого риска, нуждающихся в интенсификации мероприятий по контролю и предупреждению интраоперационных осложнений.

3. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании на фоне применения никорандила в дозе 20 мг за 2 часа до операции определяет целесообразность применения данного подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей.

4. Разработана программа для электронных вычислительных машин «Алгоритм подготовки больных ишемической болезнью сердца к плановым внесердечным хирургическим вмешательства (MedIBS)», которая предполагает персонализацию и оптимизацию протокола обследования и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца, направляемых на плановую реваскуляризацию нижних конечностей.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух частей. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни для изучения особенностей предоперационной подготовки и лечения пациентов, госпитализированных на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, затем для оценки клинической эффективности, безопасности и метаболической активности применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца при бедренно-подколенном шунтировании проведено проспективное рандомизированное исследование.

Спектр методов, использованных в исследовании, соответствует современному уровню обследования кардиологических больных. Применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, госпитализированные для реваскуляризации нижних конечностей, нуждаются в повышении эффективности мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, проведении адекватной гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

2. У больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании ожирение, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз брахиоцефальных артерий и фракция выброса левого желудочка < 50% являются предикторами развития периоперационных кардиальных осложнений.

3. Назначение никорандила в разовой дозе 20 мг за 2 часа до бедренно-подколенного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца способствует повышению биодоступности субстрата NO-синтазных реакций, участвующих в патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений, приводит к снижению частоты развития неблагоприятных кардиальных событий и не сопровождается нежелательными клиническими проявлениями.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется достаточным количеством исследованных больных, использованием современных методов диагностики и статистической обработки, соответствующих цели и задачам работы, статистической значимостью полученных результатов.

Материалы диссертационной работы представлены на кардиологическом конгрессе «Российский национальный конгресс кардиологов 2019» (Екатеринбург, 2019), кардиологическом конгрессе «Российский национальный конгресс кардиологов 2021» (Санкт-Петербурге, 2021).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук».

Результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического отделения № 1 и в учебный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А20-120092490045-8 «Разработка методов снижения риска коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом хирургическом вмешательстве на периферических артериях и аорте».

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи научной работы, создан дизайн исследования, проведены сбор и систематизация материалов, определены выводы и практические рекомендации. Автор принимал участие в обследовании и подготовке больных к операции, а также их курации после хирургического вмешательства. Автором осуществлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, проведена подготовка публикаций и докладов по проделанной работе.

Структура и объем диссертации

Объем диссертационной работы составляет 134 страниц машинописного текста, в том числе 18 таблиц и 18 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 179 источников, 11 российских и 168 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С целью решения поставленных задач и достижения цели проведены два исследования - ретроспективное (рисунок 1) и проспективное рандомизированное исследование (рисунок 2).



Рисунок 1 - Дизайн ретроспективного исследования



Рисунок 2 - Дизайн проспективного рандомизированного исследования

В ретроспективный анализ включено 65 мужчин и 26 женщин, медиана возраста которых составила 65 лет [61; 70]. Для изучения особенностей предоперационной подготовки и лечения больных ИБС, госпитализированных для хирургического лечения ЗАНК, анализировались клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования, проводимая медикаментозная терапия. Анамнез курения прослеживался в 72,5% случаев, артериальной гипертензией (АГ) страдали 81,3% больных, сахарным диабетом (СД) 38,5%, частота сопутствующего верифицированного атеросклероза смежных сосудистых бассейнов достигала 81,3%. При этом ранее в 56% случаев проводились операции на коронарных артериях, в 13,2% - на каротидных и в 48,4% - на артериях нижних конечностей.

В проспективное рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, с целью изучения клинической эффективности, безопасности и метаболической активности применения никорандила при бедренно-подколенном шунтировании (БПШ) было включено 70 пациентов.

Критерии включения: наличие стабильной ишемической болезни сердца и показаний к плановому БПШ, возраст старше 18 лет, подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии не включения: ИМ в течение предшествующих 3 месяцев, застойная СН III-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту в состоянии покоя, систолическое артериальное давление (АД) ниже 100 мм рт.ст., атриовентрикулярная блокада II и III степени, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), системные заболевания, требующие гормональной терапии, анемия тяжелой степени, тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 50*10⁹/л), тяжелая печеночная недостаточность, нарушение функции почек, требующее диализа, прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Мужчины составили 80%, женщины — 20%. Медиана возраста пациентов – 66 лет [61; 69]. Большинство из них страдали АГ (88,6%), имели избыточный вес или ожирение (72,9%). Курили на момент поступления 80% больных. Частота СД составила 29%, хронической болезни почек (ХБП) – 21%. ОНМК в анамнезе зарегистрировано у 17 (24,3%) больных, транзиторная

ишемическая атака (ТИА) – у 7 (10%). У 14 (20%) пациентов выполнялись хирургические вмешательства на каротидных артериях. Несмотря на то, что все больные относились к категории очень высокого риска, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (менее 1,4 ммоль/л) на догоспитальном этапе был достигнут лишь у 6 (8,6%) из них. У 61,4% пациентов присутствовала клиника стенокардии II ФК и у 8,6% — III ФК. Фибрилляцией предсердий (ФП) страдали 15 (21%) пациентов. ИМ перенес 21 (30%) человек. Реваскуляризация миокарда, не связанная с предстоящей сосудистой реконструкцией, выполнена в 31 случае: в 29% - проведено ЧКВ и в 16% — КШ.

Все больные ИБС, которым планировалось плановое БПШ, после компьютерной рандомизации были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) - с назначением пероральной формы никорандила и 2 группа (контроля) – стандартной терапии. В 1 группе к базовой медикаментозной терапии, получаемой больными на госпитальном этапе, назначался никорандил в разовой дозе 20 мг за 2 часа до операции. В контрольной группе больных никорандил в предоперационном периоде не использовался.

Продолжительность наблюдения за результатами применения никорандила составила до 18 дней, в течение которых проведены 3 визита. Во время первого визита перед рандомизацией проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови с определением липидного спектра, суммарного содержания оксидов азота, уровней участников и модуляторов NO-синтазных реакций (Арг и Цит) и взаимосвязанных участников трансметилирования (оГци и Мет), высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн), N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP), электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ).

Прием никорандила осуществлялся за 2 часа до операции. Непосредственно перед началом проведения премедикации производили забор венозной крови для определения концентрации оксидов азота, уровней участников и модуляторов NO-синтазных реакций и взаимосвязанных участников трансметилирования. Во время второго визита через 24 часа после операции осуществляли плановое общеклиническое и биохимическое исследование крови, контроль вч-сТн, ЭКГ. Продолжительность наблюдения за результатами предоперационного применения терапии никорандилом составила от 6 до 18 дней госпитального периода. При повышенном уровне вч-сТн через 24 часа после операции осуществлялся его контроль в динамике (через 48 ч после операции). Во время 3 визита перед выпиской больного из стационара осуществляли полный лабораторный контроль, регистрацию ЭКГ.

Основными негативными событиями, которые оценивались во время проведения данного исследования, являлись: периоперационное повреждение и инфаркт миокарда, развитие нарушений ритма (эпизоды ≥ 5 мин), СН, ОНМК, ТИА, смерть от сердечно-сосудистых причин. Комбинированная конечная точка – периоперационное повреждение и инфаркт миокарда, нарушения ритма, СН.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), липидного спектра, вч-сТн и NT-proBNP. Клинический и биохимические анализы крови выполнялись в клиничко-диагностической лаборатории Центра на автоматическом анализаторе с применением реактивов и контрольных материалов фирмы «Roche» (Швейцария). Определение вч-сТн I выполнялось на анализаторе Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, США). Верхняя граница нормы вч-сТн составляла 0,034 нг/мл. Периоперационным повреждением миокарда, согласно четвертому универсальному определению ИМ, считалось повышение уровня вч-сТн в динамике, превышающее 99-й перцентиль верхней границы нормы, при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ и новых зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Для определения суммы оксидов азота применялся современный энзиматический способ с использованием нитратредуктазы. Значения концентрации оксидов азота предварительно

анализировали в группах здоровых лиц, а данные референтного интервала представляли в виде медианы и 5-95 перцентиля.

Определение оГци осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в варианте UPLC (ultra performance liquid chromatography), которая представляет собой чувствительный метод количественной оценки оГци в плазме крови. Определение Мет, Арг и Цит происходило в рамках единой процедуры ВЭЖХ анализа.

Инструментальные исследования включали ЭКГ (электрокардиограф GE Medical Systems MAC 120 ST, США), ЭхоКГ с оценкой фракции выброса левого желудочка методом Симпсона, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) и артерий нижних конечностей по стандартным методикам Центра (аппарат General Electric Vivid 7, США).

Статистическая обработка данных

Проверка нормальности распределений показателей оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после операции проводилось критерием Вилкоксона. Для оценки величины различия в группах рассчитывалась псевдо-медиана разностей значений (ПМЕД) и стандартизованная разность средних (СРС). Непрерывные показатели описывались в виде медиана [первый квартиль: третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3], среднее \pm стандартное отклонение (СРЕД \pm СО), минимальное – максимальное значения (МИН-МАКС).

Бинарные показатели количества событий описывались как количество событий и частоты с построением 95% доверительного интервала по формуле Вилсона (n, % [95% ДИ]). У категориальных показателей рассчитывалось количество и процент пациентов на каждом уровне. Бинарные и категориальные показатели в группах сравнивались точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного сравнения проводилась методом Бенджамини-Хохберга.

Выявление предикторов негативных событий проводилось построением одно и многофакторных моделей логистических регрессий. Перед построением многофакторных моделей исключались коррелируемые ковариаты. Из исходных многофакторных моделей, включающих ковариаты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, методами прямого и обратного шага (для дополнительного контроля) по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Для формулы многофакторной модели логистической регрессии методами ROC-анализа рассчитывался наилучший с точки зрения отношения чувствительности и специфичности порог вероятности для прогноза негативного события и оценивались с построением 95% доверительных интервалов качественные прогностические показатели: чувствительность, специфичность, частота случаев метода, фактическая частота случаев, положительная прогностическая ценность, отрицательное прогностическое значение, положительное и отрицательное отношения правдоподобия. Согласованность построенных многофакторных моделей проверялась тестом Хосмера-Лемешова.

Статистический анализ выполнен с применением пакета программ RStudio (версия 2022.02.0 Build 443 – © 2009-2022 RStudio, Inc., USA) на языке R (версии 4.1.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности предоперационной подготовки и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных для хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей

Распространенность мультифокального атеросклероза, факторов сердечно-сосудистого риска и степень их коррекции на догоспитальном этапе

Проанализированы результаты обследования 65 мужчин и 26 женщин, поступивших для

реваскуляризации нижних конечностей в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Средний возраст среди мужчин составил 64 [60; 69] года, среди женщин - 67 [62; 74] лет и различался незначимо ($p = 0,11$) (таблица 1).

До хирургического вмешательства у 74 (81,3%) больных выполнена УЗДГ артерий нижних конечностей, у 76 (83,5%) — КТ-ангиография, у 31 (34%) — прямая ангиография. До операции ЭхоКГ выполнена у 79 (86,8%) пациентов, УЗДГ БЦА — у 72 (79,1%), КТ-ангиография БЦА — у 17 (18,7%), коронарная ангиография (КАГ) в разные сроки до операции - у 49 (53,8%).

В дальнейшем у 54 (59%) больных проведено эндоваскулярное лечение ЗАНК, а у 37 (41%) - шунтирование артерий нижних конечностей.

Таблица 1 - Клиническая характеристика госпитализированных мужчин (N=65) и женщин (N=26)

Показатель	Мужчины (n = 65)	Женщины (n = 26)	p- критерий
Возраст, Me [LQ; UQ], годы	64 [60; 69]	67 [62; 74]	0,11
Анамнез курения, n (%)	54 (83%)	12 (46%)	<0,001
Курят, n (%)	24 (37%)	7 (27%)	0,46
Прекратили курение, n (%)	30 (46%)	5 (19%)	0,019
АГ, n (%)	55 (84%)	19 (73%)	0,24
СД, n (%)	27 (42%)	8 (31%)	0,47
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,5 [63,0; 92,5]	72,5 [63,0; 85,0]	0,31
ИМ, n (%)	25 (38%)	7 (27%)	0,34
Стенокардия, n (%)	31 (48%)	5 (19%)	0,017
ЧКВ, n (%)	25 (38%)	3 (11,5%)	<0,001
КШ, n (%)	21 (32%)	2 (7,7%)	0,016

АГ встречалась в 81,3% случаев, одинаково часто у мужчин и женщин (84% vs. 73%, $p = 0,24$). Величина индекса массы тела более 30 кг/м² отмечалась у 27,5% больных: 12 (18,5%) мужчин и 13 (50%) женщин.

Анамнез курения встречался у 72,5% пациентов, при этом у мужчин почти в два раза чаще, чем у женщин (83% vs. 46%, $p < 0,001$). Доля больных, продолжавших курить на момент поступления в клинику, составила 34%, однако женщины отказывались от курения значительно реже, чем мужчины (19% vs. 46%, $p = 0,019$). Частота СД составила 38,5% и не различалась у мужчин и женщин (42% vs. 31%, $p = 0,47$).

Средняя величина СКФ у мужчин и женщин не различалась. У 71 (78%) больных СКФ составляла от 60 до 115 мл/мин/1,73 м², у 20 (22%) человек — 14 мужчин и 6 женщин — была менее 60 мл/мин/1,73 м².

Дислипидемия наблюдалась одинаково часто у мужчин и женщин (27% vs. 39%, $p = 0,38$), среднее содержание общего холестерина было одинаковым, однако отмечалась тенденция к более низкому содержанию ХС ЛПНП у женщин (2,58 ммоль/л vs. 1,68 ммоль/л, $p = 0,18$). Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 3,3% больных.

Таким образом, у всех больных ЗАНК, госпитализированных для хирургического лечения, выявлялись факторы риска (ФР) в разных сочетаниях. Один ФР имел место у 12 (13%) человек, 2 - у 38 (42%), 3 - у 24 (26,4%), 4 - у 11 (12%), 5 - у 6 (6,6%) (рисунок 3).

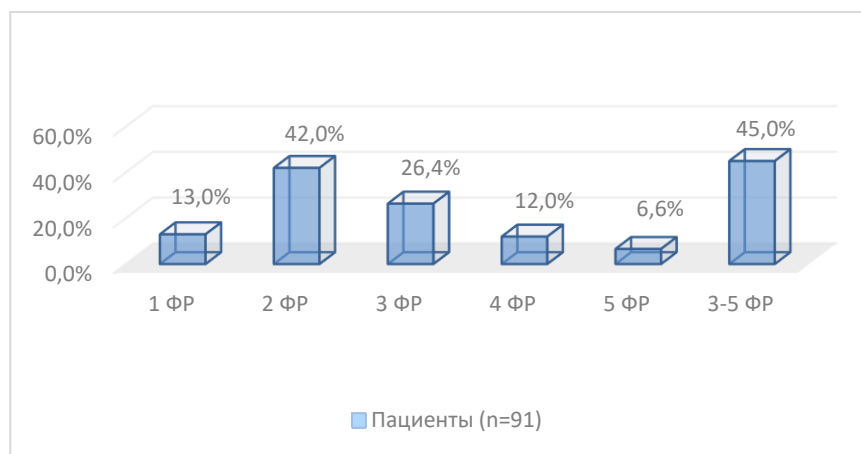


Рисунок 3 - Распределение больных в зависимости от количества факторов сердечно-сосудистого риска

По количеству ФР группы мужчин и женщин не различались (рисунок 4).

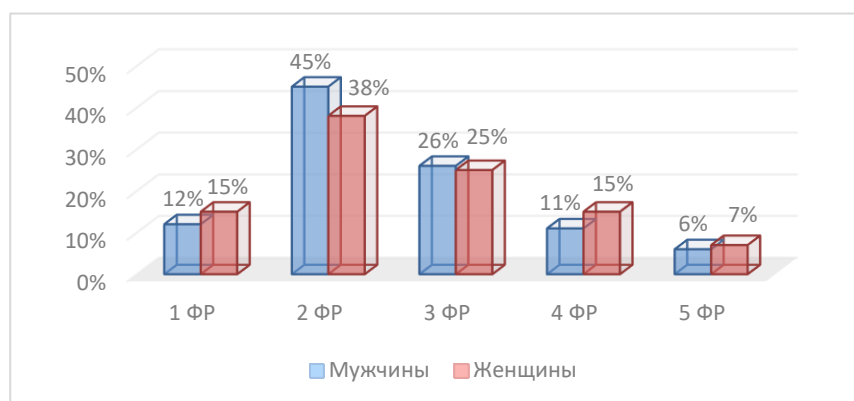


Рисунок 4 - Распределение факторов риска у мужчин (N=65) и женщин (N=26)

ИМ в анамнезе встречался у 35,2% больных, одинаково часто у мужчин и женщин (38% vs. 27%, $p = 0,34$), но стенокардией чаще страдали мужчины (48% vs. 19%, $p = 0,017$). Реваскуляризация миокарда в разные сроки до операции на артериях нижних конечностей проведена 56% больных, при этом чаще она выполнялась у мужчин - ЧКВ (38% vs. 11,5%, $p < 0,001$) и КШ (32% vs. 7,7%, $p = 0,016$).

Указания на нарушения ритма были у 32 (35%) больных. Частота аритмий не различалась у мужчин и женщин (38,5% vs. 27%, $p = 0,30$).

ОНМК (23% vs. 19%, $p = 0,78$) и ТИА (11% vs. 7,7%, $p = 0,76$) в анамнезе одинаково часто встречались у мужчин и женщин. Реваскуляризация каротидного бассейна в прошлом выполнялась у 13,2% пациентов, с одинаковой частотой у мужчин и женщин (15% vs. 7,7%, $p = 0,49$).

Операции на нижних конечностях в прошлом перенесли 42 (46%) человека, одинаково часто мужчины и женщины (48% vs. 42%, $p = 0,82$).

Наличие мультифокального атеросклероза (МФА) оценивалось на основании анамнестических данных и результатов визуализирующих методов обследования.

Объективным подтверждением клинически значимого атеросклероза коронарных артерий считали перенесенный ИМ, операции ЧКВ и КШ, а при отсутствии ИМ и реваскуляризации миокарда — наличие по данным КАГ стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$.

ИМ перенесли 32 человека (25 мужчин и 7 женщин). КШ выполнено у 23 пациентов, ЧКВ — у 28. Среди пациентов без ИМ и реваскуляризации миокарда в анамнезе КАГ выполнена у 7 мужчин и 1 женщины, у всех выявлено поражение коронарных артерий $> 50\%$. Таким образом, объективное подтверждение значимого поражения коронарного русла было получено у 52 (57%)

больных.

Клинически значимое поражение БЦА подтверждали данными о перенесенном ОНМК или ТИА, хирургических вмешательствах и наличии стенозов в каротидных артериях $\geq 50\%$, выявляемых при УЗДГ и/или КТ-ангиографии БЦА. ОНМК и ТИА перенесли 29 человек (22 мужчины и 7 женщин), у 12 из них выполнены операции на БЦА. У 21 пациента без ОНМК и ТИА в прошлом (11 мужчин и 10 женщин) при УЗДГ/КТ-ангиографии были обнаружены стенозы БЦА.

Признаки клинически значимого поражения одного артериального бассейна были у 17 (18,7%) больных, двух бассейнов — у 48 (52,7%) человек. Комбинация ЗАНК и поражения БЦА выявлена у 22 (24,1%) больных, ЗАНК и поражения коронарных артерий — у 26 (28,6%). Клинически значимое поражение, локализующееся в трех основных сосудистых бассейнах, имело место у 26 (28,6%) больных (рисунок 5).

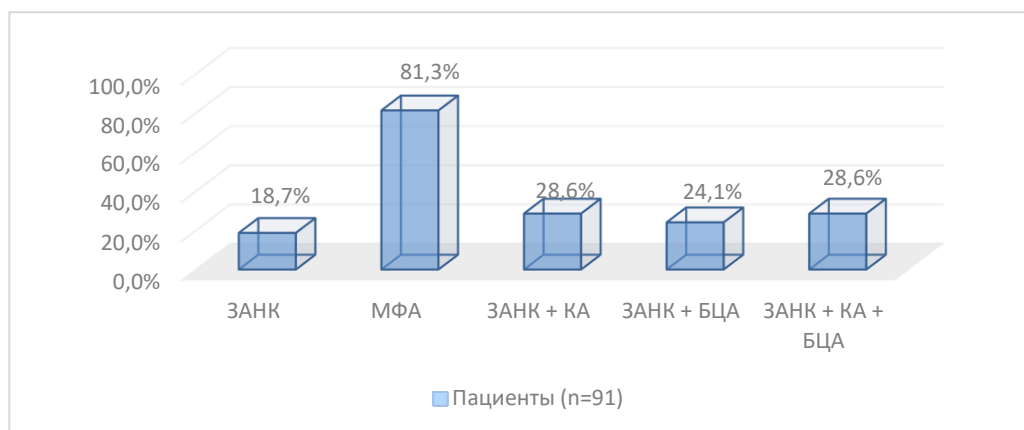


Рисунок 5 - Распространенность мультифокального атеросклероза

Примечание: ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей; МФА — мультифокальный атеросклероз; КА — коронарные артерии; БЦА — брахиоцефальные артерии.

Клинически значимое поражение, локализующееся в трех артериальных бассейнах, у мужчин встречалось чаще, чем у женщин (35% vs. 12%, $p = 0,02$). В сочетании с ЗАНК у женщин чаще, чем у мужчин, выявлялось поражение БЦА (50% vs. 14%, $p < 0,001$), частота поражения коронарного русла значимо не различалась (32% vs. 19%, $p = 0,21$) (рисунок 6).

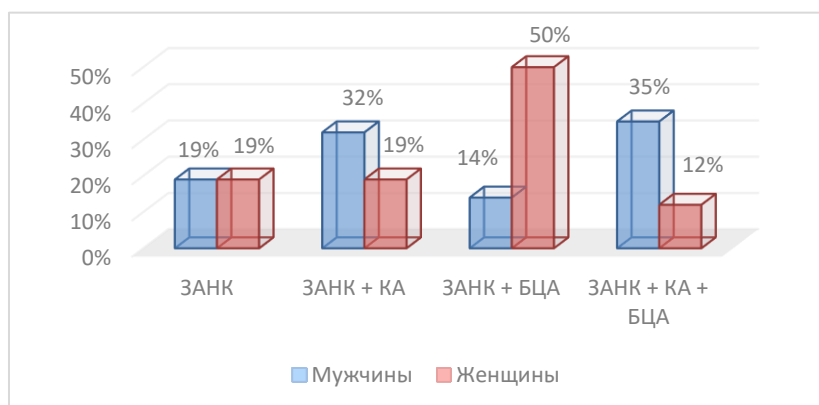


Рисунок 6 - Распространенность мультифокального атеросклероза у мужчин (N=65) и женщин (N=26)

Из факторов ССР наиболее часто встречалась АГ - 81,3%, при этом целевые значения АД регистрировались у 34 (45,9%) пациентов с АГ. Анамнез курения прослеживался в 72,5% случаев. Ожирением страдали 25 (27,5%) больных, дислипидемией — 28 (30,8%), при этом целевой

уровень ХС ЛПНП был достигнут у 3 (3,3%) больных. Частота СД составила 38,5%, ХБП - 22%. Распространенность МФА составила 81,3%.

Имеющиеся данные, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждают факт, что больные с ЗАНК относятся к категории очень высокого ССР, нуждающейся в обязательной модификации образа жизни и эффективной коррекции факторов ССР. Однако в обследованной группе, несмотря на тяжесть поражения периферических артерий, целевые значения АД не были достигнуты у 54,1% пациентов с АГ, на момент госпитализации продолжали курить 34% больных. Выявляемая по данным лабораторных исследований дислипидемия у пациентов, принимавших статины, позволяет говорить об отсутствии проведения адекватной гиполипидемической терапии.

Учитывая существующий разрыв между действующими рекомендациями и данными клинической практики, у пациентов с ЗАНК, направляемых для хирургического лечения, на догоспитальном этапе должна проводиться более эффективная коррекция факторов ССР.

Особенности медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и ее модификации в госпитальном периоде

На сегодняшний день, медикаментозная терапия остается главным инструментом снижения ССР. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, пациенты с ИБС перед хирургическим лечением ЗАНК должны получать статины, бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при наличии явлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), при необходимости контролируемую анти тромботическую терапию.

В проведенном исследовании на догоспитальном этапе статины получали 73 (80,2%) пациента, но целевой уровень ХС ЛНП достигнут лишь у 3 из них. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) назначены в 74 (81,4%) случаях: БРА принимали 30 (33%) пациентов, иАПФ - 44 (48,4%). ББ получали 55 (60,4%) больных, а блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) - 26 (28,6%) (рисунок 7). Диуретики использовались у 21 (23%) больного, при этом среди пациентов с ХСН их получали 41%.



Рисунок 7 - Частота назначения основных групп лекарственных препаратов на догоспитальном и госпитальном этапах (N=91)

Из антиагрегантов наиболее часто применялся аспирин, в 82,4% случаев. Клопидогрел в комбинации с аспирином применялся у 20 (22%) пациентов с ИБС, которые перенесли ЧКВ или острый коронарный синдром (ОКС) в течение года до настоящей госпитализации. В виде монотерапии клопидогрел получали 4 (4,4%) пациента, в 2 (2,2%) случаях использовался тикагрелор — у пациентов после ЧКВ по поводу ОКС. Таким образом, на догоспитальном этапе дезагрегантная терапия проводилась у 81 (89%) больного. Антикоагулянты получали 19 больных, из них 10 – варфарин и 9 – прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). В 16 случаях для профилактики ОНМК при ФП, в 3 — в связи с наличием механического протеза клапанов сердца.

На госпитальном этапе отмечалась отчетливая тенденция к увеличению количества

пациентов, получающих статины с 80,2% до 95,6% ($p < 0,001$) (рисунок 7). При этом у 3 больных, не получавших статины имелись данные о непереносимости данной группы препаратов.

Наблюдалось более широкое применение ББ, частота назначения которых составила 80,2%. Рост числа пациентов, получающих ББ был обусловлен назначением их в группах с ИБС и ХСН. Увеличение частоты использования БМКК до 38,5% объяснялось их применением с целью коррекции АД у больных с АГ. В госпитальный период БРА получали 36 (39,6%) пациентов, иАПФ - 51 (56%), при этом наблюдалось более частое их назначение у больных с АГ или ХСН, что соответствует современным представлениям о лечении больных периферическим атеросклерозом с сопутствующей АГ или ХСН. За счет назначения диуретиков лицам с ХСН частота их применения выросла до 40,1%.

Из антиагрегантов чаще всего применялся аспирин – у 87 (95,6%) пациентов. Антикоагулянтная терапия проводилась у 19 больных. Аспирин в комбинации с клопидогрелем применялся у 45 (49,5%) больных и с тикагрелором в 2 (2,2%) случаях, что было обусловлено проведением эндоваскулярных вмешательств, в том числе и у лиц, которые перенесли ЧКВ или ОКС в течение года до настоящей госпитализации. У 7 пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, после баллонной ангиопластики со стентированием артерий нижних конечностей использовалась комбинация аспирина с антикоагулянтом: в 4 – с ПОАК и в 3 – с варфарином. После открытых реконструкций комбинацию аспирина с антикоагулянтом получали 9 больных: 5 – с ПОАК и 3 – с варфарином. В 4 случаях у пациентов с высоким риском кровотечения после шунтирующей операции проводилась монотерапия антикоагулянтами: в 3 – варфарином и 1 – ПОАК. Монотерапия аспирином после открытой реваскуляризации нижних конечностей проводилась у 24 пациентов. Монотерапия клопидогрелем и тикагрелором в послеоперационном периоде не использовалась.

Анализ проводимого лечения показал, что терапия на догоспитальном этапе у больных ЗАНК перед сосудистыми реконструкциями далека от оптимальной. Отмечена низкая эффективность гиполипидемической терапии с отсутствием адекватного контроля за уровнем ХС ЛПНП. Не в полной мере с целью снижения ССР использовались ББ, особенно у лиц, перенесших ИМ и ХСН. Блокаторы РААС и ББ не получали 14% пациентов, нуждающихся в их приеме. Тем не менее, в госпитальном периоде отмечается тенденция к оптимизации медикаментозной терапии согласно существующим рекомендациям по лечению пациентов с ИБС перед внесердечными операциями.

Неоптимальная профилактика ССР на догоспитальном этапе у больных с ИБС, госпитализированных для хирургического лечения ЗАНК подчеркивает необходимость тщательного диспансерного наблюдения за данной когортой пациентов.

Применение никорандила у больных ишемической болезнью сердца при бедренно-подколенном шунтировании

Фармакодинамические особенности предоперационного назначения никорандила

До приема никорандила уровень суммы окислов азота у пациентов составил 12,7 (9,4 - 19,1) мкмоль/л. После применения препарата в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции достоверного изменения концентрации суммы окислов азота не зарегистрировано - 13,1 (10,2 - 24,9) мкмоль/л (таблица 2), что означает его прямое воздействие без опосредованного превращения в оксид азота.

Таблица 2 - Сравнение уровней метаболических маркеров до и через 2 часа после применения никорандила до хирургического вмешательства

Название маркера	До приема никорандила	После приема никорандила	р-критерий
оГци, мкМ	7,7 (4,0 - 10,2)	7,2 (5,1 - 10,7)	0,85
Мет, мкМ	28,6 (26,9 - 33,7)	28,2 (26,5 - 35,6)	0,88

Мет/оГци	4,36 (3,06 - 7,38)	4,84 (2,93 - 7,01)	0,58
NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻ , мкМ	12,7 (9,4 - 19,1)	13,1 (10,2 - 24,9)	0,59
Арг, мкМ	66,9 (52,3 - 72,0)	76,5 (63,0 - 83,5)	0,018
Цит, мкМ	57,8 (44,7 - 68,2)	49,8 (31,2 - 62,6)	0,038
Арг/Цит	1,33 (0,95 - 1,58)	1,55 (1,18 - 2,35)	0,00037

Примечание: оГци – общий гомоцистеин, Мет – метионин, Арг – аргинин, Цит – цитруллин, достоверность различий оценивали с помощью теста Вилкоксона для парных наблюдений.

Установлено, что до и после приема никорандила достоверно не изменяются уровни оГци (7,7 мкмоль/л vs. 7,2 мкмоль/л, $p=0,85$), Мет (28,6 мкмоль/л vs. 28,2 мкмоль/л, $p=0,88$) и их соотношения (4,36 vs. 4,84, $p=0,58$). Уровень Арг возрастает (66,9 мкмоль/л vs. 76,5 мкмоль/л, $p=0,018$), а Цит – понижается (57,8 мкмоль/л vs. 49,8 мкмоль/л, $p=0,038$) и, соответственно соотношение Арг/Цит повышается (1,33 vs. 1,55, $p=0,00037$) с ещё более убедительной достоверностью в условиях применения никорандила (таблица 2, рисунок 8).

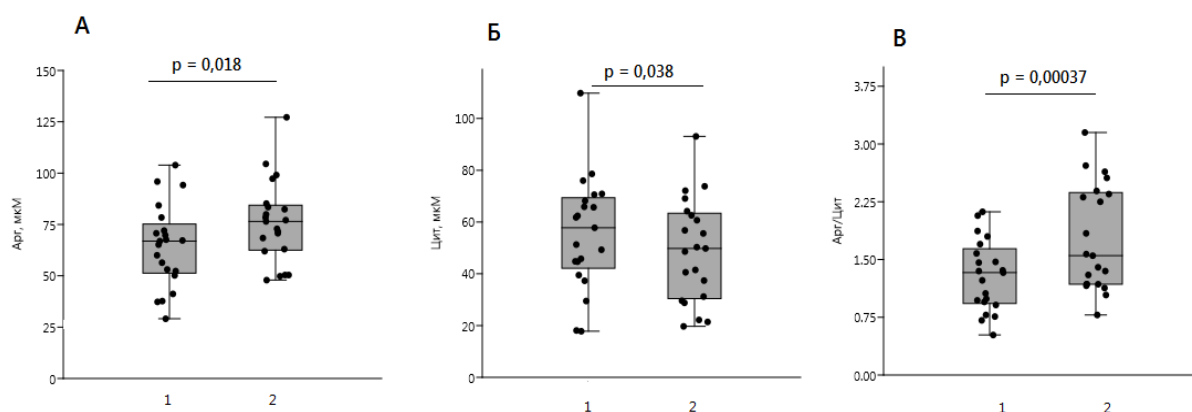


Рисунок 8 - Уровни участников NO-синтазных реакций аргинина (А), цитрулина (Б) и их соотношения (В) в плазме крови пациентов до (1) и через 2 часа после (2) приема никорандила

При этом содержание Арг или Цит не коррелирует с экскреторной функцией почек (рисунок 9 А, Б), тогда как их соотношение достоверно зависит от СКФ только до применения никорандила (рисунок 9 В), а после его приема соотношение Арг/Цит теряет зависимость от СКФ.

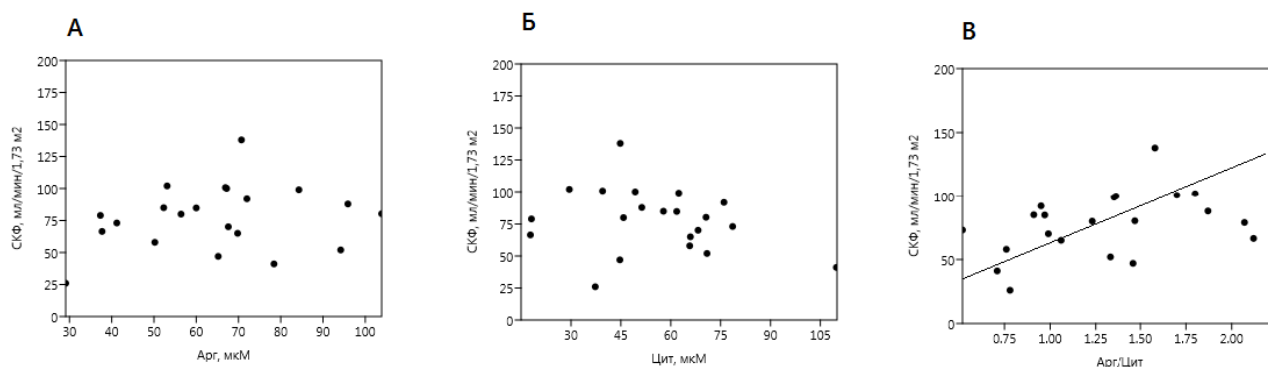


Рисунок 9 - Разброс данных в зависимости от скорости клубочковой фильтрации: аргинина (А – корреляция не достоверна), цитрулина (Б – корреляция не достоверна) и их соотношения (В - $R_s = 0,482$, $p = 0,046$)

Влияние никорандила на уровни суммы окислов азота, высвобождающихся за счет NO-синтазных реакций менее заметно, так как механизм действия препарата реализуется на уровне клеток, как за счет прямого воздействия на К-транспортер, что приводит к активации внутриклеточных метаболических функций, включая показанный нами эффект увеличения соотношения Арг/Цит, по-видимому, за счет ресинтеза Арг из Цит в тканях. Это способствует увеличению пула Арг и, соответственно, увеличению биодоступности субстрата NO-ситазных реакций. Другая возможная причина увеличения уровней Арг может заключаться в ингибировании внутриклеточных аргиназ второго типа, однако действия никорандила в качестве ингибитора аргиназ в литературе не описано. Поэтому его влияние на внутриклеточные метаболические процессы, включая реакции ресинтеза Арг из Цит, представляется более вероятным.

Результаты применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании

В исследовании приняли участие 56 мужчин и 14 женщин. Медиана возраста больных основной группы составила 67 лет [60; 70], группы контроля - 65 [61,5 – 68,5]. Основными факторами ССР были курение и АГ: их частота в группе никорандила составила 83% и 91%, в группе контроля – 77% и 86% соответственно. Распространенность избыточного веса или ожирения в основной группе – 71%, в контрольной – 74%. Заболеваемость СД и ХБП в группе никорандила составила по 26%, в группе контроля – 31% и 17% соответственно. ОНМК перенесли 17 (24,3%) человек: 7 (20%) – в основной и 10 (28,6%) – в контрольной. У 14 (20%) больных ранее выполнялись операции на БЦА, у 7 (20%) - в основной группе и у 7 (20%) - в контрольной.

Дислипидемией страдали 51% больных основной группы и 43% - контрольной. На догоспитальном этапе целевой уровень ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) был достигнут в 6 (8,6%) случаях, из них 2 (6%) в группе никорандила и 4 (11%) в группе контроля.

МФА с вовлечением трех сосудистых бассейнов (коронарные, каротидные и артерии нижних конечностей) верифицирован у 51% пациентов основной группы и у 40% группы контроля.

Таким образом, у всех больных ИБС и ЗАНК, включенных в исследование, выявлялись множественные факторы риска и коморбидные состояния. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам и периоперационным параметрам (таблица 3).

Таблица 3 - Клиническая характеристика и периоперационные параметры пациентов основной и контрольной групп

Показатель (описание значений)	Группа никорандила (n = 35)	Группа контроля (n = 35)	Сравнение	
			Различие	p-уровень
Мужчины (n, (%))	30 (85.7%)	26 (74.3%)	–	Общее сравнение: 0.371
Женщины (n, (%))	5 (14.3%)	9 (25.7%)		
Возраст, лет МЕД [Q1; Q3]	67 [60; 70]	65 [61.5; 68.5]	psevdо MED [95%CI]: -1 [-4; 3]	0.676
Избыточный вес или ожирение (n, % [95%ДИ])	25, 71% [55%; 84%]	26, 74% [58%; 86%]	1.2 [0.4; 3.8]	>0.999

Курение, (n, % [95%ДИ])	29, 83% [67%; 92%]	27, 77% [61%; 88%]	0.7 [0.2; 2.7]	0.766
АГ, (n, % [95%ДИ])	32, 91% [78%; 97%]	30, 86% [71%; 94%]	0.6 [0.1; 3.2]	0.710
ФК стенокардии, (n, (%))	II - 22 (62.9%) III - 4 (11.4%)	II - 21 (60%) III - 2 (5.7%)	–	Общее сравнение: 0.579
ИМ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	12, 34% [21%; 51%]	1.5 [0.5; 4.8]	0.603
ЧКВ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	8, 23% [12%; 39%]	12, 34% [21%; 51%]	1.7 [0.5; 5.9]	0.428
КШ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	4, 11% [5%; 26%]	7, 20% [10%; 36%]	1.9 [0.4; 9.9]	0.513
ФП, (n, % [95%ДИ])	6, 17% [8%; 33%]	9, 26% [14%; 42%]	1.7 [0.5; 6.5]	0.561
Уровень NT-proBnP, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	208 [83; 419]	117 [90; 457]	psevdо MED [95%CI]: -9 [-119; 46]	0.796
Повышение NTproBnP, (n, % [95%ДИ])	13, 37% [23%; 54%]	11, 31% [19%; 48%]	0.8 [0.3; 2.3]	0.802
ФВ ЛЖ, %, МЕД [Q1; Q3]	60 [56; 64]	55 [50.5; 60.5]	psevdо MED [95%CI]: -5 [-8; -1]	0.19
ФВ ЛЖ <50%, (n, % [95%ДИ])	6, 17% [8%; 33%]	8, 23% [12%; 39%]	1.4 [0.4; 5.7]	0.766
СКФ, мл/мин/1.73, МЕД [Q1; Q3]	81 [61.5; 89.5]	71 [63.5; 87.5]	psevdо MED [95%CI]: -2 [-12; 8.17]	0.733
ХБП, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	6, 17% [8%; 33%]	0.6 [0.2; 2.2]	0.561
СД, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	11, 31% [19%; 48%]	1.3 [0.4; 4.3]	0.792
ОНМК в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	7, 20% [10%; 36%]	10, 29% [16%; 45%]	1.6 [0.5; 5.7]	0.578
ТИА в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	3, 9% [3%; 22%]	4, 11% [5%; 26%]	1.4 [0.2; 10.1]	>0.999
Атеросклероз БЦА, (n, % [95%ДИ])	18, 51% [36%; 67%]	14, 40% [26%; 56%]	0.6 [0.2; 1.8]	0.472
Операции на БЦА, (n, % [95%ДИ])	7, 20% [10%; 36%]	7, 20% [10%; 36%]	1 [0.3; 3.8]	>0.999
Язвенная болезнь, (n, % [95%ДИ])	5, 14% [6%; 29%]	13, 37% [23%; 54%]	3.5 [1; 14.4]	0.054
Дислипидемия, (n, % [95%ДИ])	18, 51% [36%; 67%]	15, 43% [28%; 59%]	0.7 [0.2; 2]	0.632
Целевой уровень ХС ЛПНП, (n, % [95%ДИ])	2, 6% [2%; 19%]	4, 11% [5%; 26%]	2.1 [0.3; 24.9]	0.673
вч-сТн до операции, нг/мл МЕД [Q1; Q3]	0.003 [0; 0.01]	0.003 [0; 0]	psevdо MED [95%CI]: 0 [0; 0]	0.559

вч-сТн после операции, нг/мл МЕД [Q1; Q3]	0.003 [0; 0.01]	0.003 [0; 0.01]	psevd MED [95%CI]: 0 [0; 0]	0.621
Время операции, мин МЕД [Q1; Q3]	190 [180; 200]	190 [180; 195]	psevd MED [95%CI]: 0 [- 10; 5]	0.896
Количество койко-дней, сут МЕД [Q1; Q3]	8 [7; 9.5]	9 [7.5; 11]	psevd MED [95%CI]: 1 [0; 2]	0.103

При поступлении в группе никорандила у 62,9% пациентов присутствовала клиника стенокардии II ФК и у 11,4% - III ФК. В контрольной группе 60% и 5,7%, соответственно. ФП страдали 6 (17,1%) пациентов группы никорандила и 9 (27,7%) - группы контроля. ИМ перенесли 9 (25,7%) больных основной группы и 12 (34,3%) - контрольной. В группе никорандила у 8 (22,9%) пациентов проведено ЧКВ и 4 (11,4%) - КШ. В контрольной группе у 12 (34,3%) и 7 (20%) пациентов соответственно. При этом выполнение реваскуляризации миокарда не было обусловлено фактом предстоящей сосудистой операции. Обе группы пациентов были сопоставимы и по характеру медикаментозной терапии в предоперационном периоде.

При приеме никорандила в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции не зарегистрировано случаев развития побочных эффектов действия препарата и не зафиксировано эпизодов выраженной гипотензии (САД <100 мм рт.ст.). Всем больным выполнили БПШ. Длительность операции в среднем составила 190 мин. в обеих группах.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде выявлены у 14 (20%) пациентов: у 3 (9%) - в основной группе и у 11 (31%) - в контрольной.

Летальных исходов, ИМ ТИА и ОНМК в обеих группах наблюдения не зарегистрировано. Выявлено статистически значимое межгрупповое различие при анализе случаев повреждения миокарда (таблица 4). Так, в контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после операции превысил пороговые значения, что свидетельствовало об интраоперационном повреждении миокарда, в группе никорандила динамика повышения вч-сТн отсутствовала (0% vs. 14%, $p=0,027$) (рисунок 10).

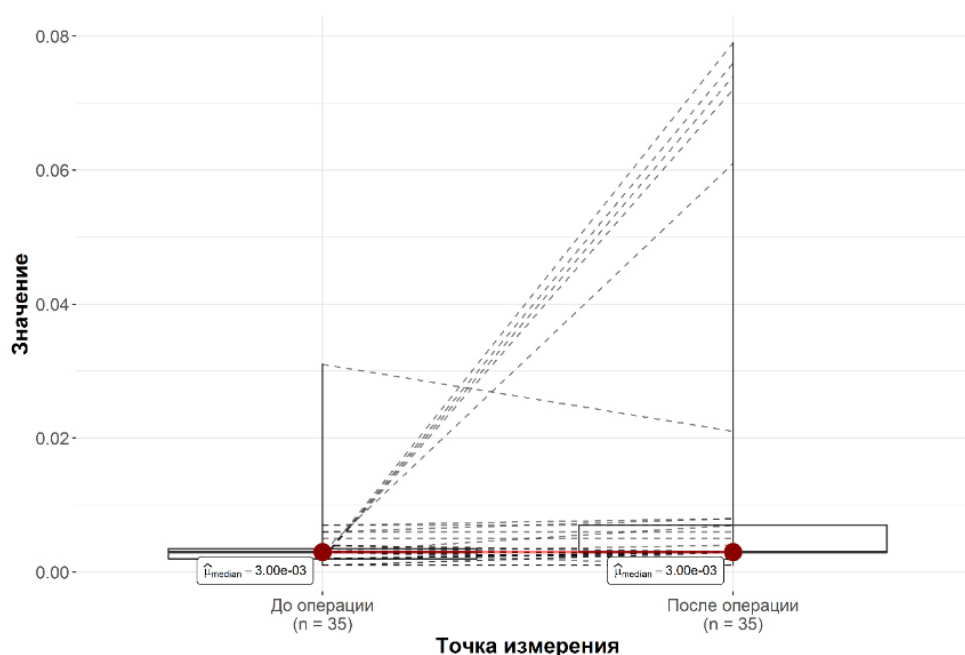


Рисунок 10 - Динамика уровня высокочувствительного сердечного тропонина через 24 часа после операции у больных контрольной группы

Статистически значимого различия средних значений вч-сТн после операции в обеих группах получено не было (рисунок 11).

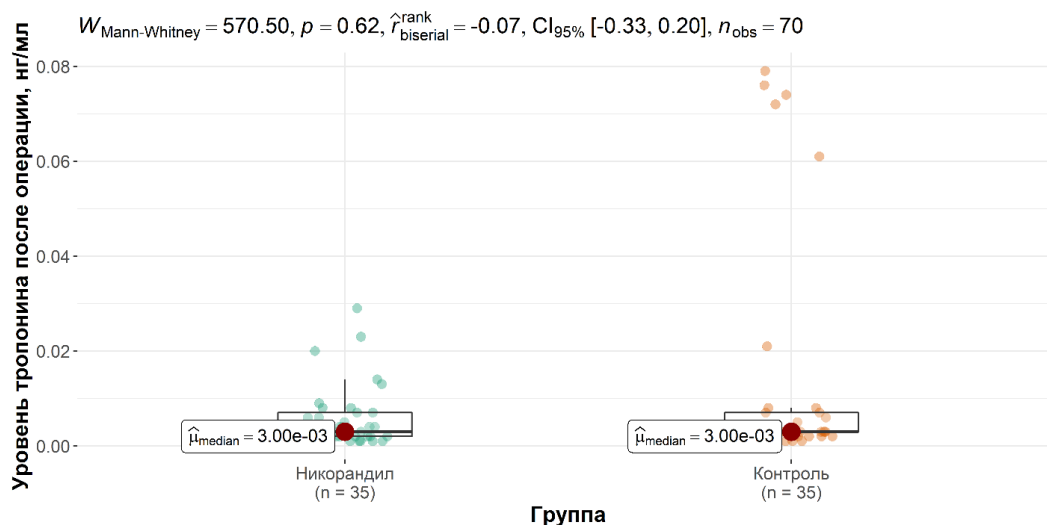


Рисунок 11 - Уровень высокочувствительного сердечного тропонина у больных основной и контрольной группы через 24 ч после операции

Нарушения ритма зарегистрированы у 3 пациентов основной группы (пароксизмы ФП) и у 4 - контрольной (пароксизмы ФП). Явления СН в периоперационном периоде наблюдались у 2 больных контрольной группы при отсутствии в группе никорандила (таблица 4). В основной группе пациентов, получающих никорандил, отмечено статистически значимое снижение общей частоты ССО (повреждение миокарда, ИМ, нарушения ритма, СН, ОНМК) в раннем послеоперационном периоде (9% vs. 31%, $p=0,034$) (таблица 4).

Таблица 4 - Частота периоперационных кардиальных осложнений

Показатель	Группа никорандила (n=35)	Группа контроля (n=35)	p-критерий
Повреждение миокарда, n (%)	0 (0)	5 (14)	0,027*
ИМ, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Нарушения ритма, n (%)	3 (9)	4 (11)	>0,999
Сердечная недостаточность, n (%)	0 (0)	2 (6)	0,493
Комбинированная конечная точка, n (%)	3 (9)	11 (31)	0,034*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

С целью выявления статистически значимых предикторов кардиальных осложнений проанализирована сопутствующая патология у всех пациентов и проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей выявлены статистически значимые для риска кардиальных осложнений предикторы – ожирение, ОНМК в анамнезе и атеросклероз БЦА. Наличие ожирения увеличивает риск в 3,67 раз, ОНМК в анамнезе – в 6,96 раз, атеросклероза БЦА – в 3,86 раз (таблица 5).

Таблица 5 - Факторы риска кардиальных осложнений среди показателей наличия сопутствующей патологии у всех пациентов

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	р-критерий	ОШ [95% ДИ]	р-критерий
ОНМК в анамнезе	6.96 [1.98; 26.3]	0.003*	11.35 [2.32; 73.6]	0.005*
Ожирение	3.67 [1.07; 12.84]	0.038*	4.7 [0.9; 29.61]	0.074
Атеросклероз БЦА	3.86 [1.14; 15.52]	0.038*	–	–

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 11.35 раз ($p = 0.005$).

В многофакторной модели с помощью ROC анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 57.1% и специфичности – 98.2% у порогового значения вероятности комбинированной конечной точки - 47.4% (рисунок 12).

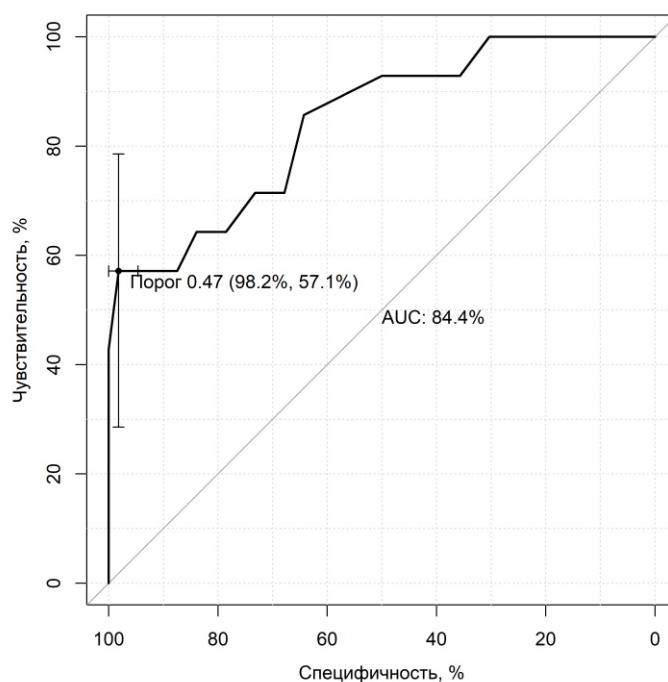


Рисунок 12 - ROC – кривая многофакторной модели комбинированной конечной точки

Уровень значимости теста Хосмера-Лемешова $p = 0.383$, что говорит о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами осложнений. Комплексная метрика $AUC = 84.4\%$ демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели.

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей у пациентов в группе контроля выявлены статистически значимые для риска кардиальных осложнений предикторы – ОНМК в анамнезе и ФВ ЛЖ $<50\%$. Наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 12,25 раз, а ФВ ЛЖ $<50\%$ – в 5,83 раза (таблица 6).

Таблица 6 - Факторы риска кардиальных осложнений среди показателей у пациентов в группе контроля

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	р-критерий	ОШ [95% ДИ]	р-критерий
ОНМК в анамнезе	12.25 [2.4; 80.73]	0.004*	40.01 [4.3; 1087.33]	0.006*
ФВ ЛЖ < 50%	5.83 [1.12; 36.08]	0.041*	–	–
Атеросклероз БЦА	4.25 [0.98; 21.08]	0.061	–	–

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 40.01 раз ($p = 0.006$).

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей выявлен статистически значимый предиктор для риска периоперационного повреждения миокарда – ФВ ЛЖ <50%. Наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 7,36 раз (таблица 7).

Таблица 7 - Факторы риска периоперационного повреждения миокарда среди показателей у всех пациентов

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	р-критерий	ОШ [95% ДИ]	р-критерий
ФВ ЛЖ < 50%	7.36 [1.1; 61.18]	0.040*	9.15 [1.06; 107.63]	0.048*
ХСН	0.13 [0.01; 0.93]	0.073	0.09 [0; 0.82]	0.059
ОНМК в анамнезе	5.46 [0.83; 44.68]	0.077	6.42 [0.75; 73.08]	0.094

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 9.15 раз ($p = 0.048$).

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, направляемые на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, характеризуются высокой распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска: анамнез курения прослеживался у 72,5% больных, продолжали курить на момент госпитализации 34%, артериальная гипертензия встречалась в 81,3% случаев, ожирение – в 27,5%, сахарный диабет – в 38,5%, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 1,4 ммоль/л – в 96,7%.

2. Больные с ишемической болезнью сердца и заболеваниями артерий нижних конечностей характеризуются неудовлетворительным приемом базисных препаратов. Бета-адреноблокаторы принимали 60,4% больных, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - 81,4%, аспирин - 82,4%, статины - 80,2%. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут у 3,3% пациентов, целевой уровень артериального давления - у 45,9% больных с артериальной гипертензией.

3. Ожирение, атеросклероз брахиоцефальных артерий, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 50%

ассоциированы с риском кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании (ожирение увеличивает риск в 3,67 раз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – в 6,96 раз, атеросклероз брахиоцефальных артерий – в 3,86 раз, фракция выброса левого желудочка <50% - в 5,83 раз).

4. Через 2 часа после приема никорандила у больных ишемической болезнью сердца перед плановым бедренно-подколенным шунтированием отмечается повышение содержания субстрата NO-синтазных реакций – аргинина, уменьшение содержания цитруллина и увеличение соотношения аргинин/цитруллин при отсутствии достоверного изменения концентрации суммы окислов азота.

5. Назначение никорандила у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца в дозе 20 мг за 2 ч до бедренно-подколенного шунтирования снижает частоту госпитальных неблагоприятных кардиальных осложнений (9% vs. 31%, $p=0,034$), включая частоту повреждения миокарда по динамике уровня высокочувствительного сердечного тропонина (0% vs. 14%, $p=0,027$). Применение никорандила не приводит к нежелательными клинико-лабораторными проявлениям и эпизодам выраженной артериальной гипотензии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановыми операциями на артериях нижних конечностей необходим эффективный контроль за проведением мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

2. Для снижения частоты неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца при реваскуляризации нижних конечностей рекомендуется назначение пероральной формы никорандила в дозе 20 мг за 2 часа до операции.

3. Программа для электронных вычислительных машин «Алгоритм подготовки больных ишемической болезнью сердца к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам (MedIBS)» позволит структурировать диагностический подход, определить эффективную схему медикаментозного лечения у больных стабильной ишемической болезнью сердца на этапе предоперационной подготовки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в крупных проспективных рандомизированных исследованиях, с возможностью включения пациентов с ишемической болезнью сердца перед хирургическим лечением заболеваний аорты и брахиоцефальных артерий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Распространенность поражения и факторы риска у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных для хирургического вмешательства: гендерные особенности / А.В. Панов, Э.В. Кулешова, М.А. Чернявский, Ю.А. Кудаев, Н.Л. Лоховина, И.Т. Абесадзе, М.З. Алугишвили // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27. - № 4. – С. 415–426.
2. Применение никорандила при сосудистых хирургических вмешательствах у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Кудаев, Э.В. Кулешова, Н.Л. Лоховина, И.Т. Абесадзе, М.З. Алугишвили, М.А. Чернявский, А.В. Панов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. - № 5. – С. 420–427.
3. Профилактика кардиальных осложнений у больных с ишемической болезнью сердца при сосудистых операциях: возможности никорандила / Ю.А. Кудаев, Т.Ф. Субботина, Н.Л. Лоховина, М.З. Алугишвили, И.Т. Абесадзе, И.В. Титенков, А.А. Жлоба, М.А. Чернявский, А.В. Панов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. - Т. 15. - № 4. – С. 402–411.

4. Оценка сердечно-сосудистого риска и профилактика осложнений при внесердечной хирургии у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Панов, Э.В. Кулешова, Н.Л. Лоховинина, М.З. Алугишвили, И.Т. Абесадзе, И.В. Титенков, Ю.А. Кудачев // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. - № 6. – С. 629–639.

5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023613734 Российская Федерация. Программа подготовки больных ИБС к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам (MedIBS) / Д.В. Королев, Ю.А. Кудачев, М.З. Алугишвили, И.Т. Абесадзе, Н.Л. Лоховинина, И.В. Титенков, А.В. Панов; правообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023612016; заявл. 03.02.2023; опублик. 20.02.2023. Бюл. № 2. – Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	ПОАК - прямые пероральные антикоагулянты
АД - артериальное давление	РААС - блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
АдоГци - аденозилгомоцистеин	СД - сахарный диабет
Арг - аргинин	СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ББ - бета-адреноблокаторы	СН - сердечная недостаточность
БМКК - блокаторы медленных кальциевых каналов	ССО - сердечно-сосудистые осложнения
БПШ - бедренно-подколенное шунтирование	ССР - сердечно-сосудистый риск
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II	ТИА - транзиторная ишемическая атака
БЦА - брахиоцефальные артерии	УЗДГ - ультразвуковая доплерография
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография	ФВ ЛЖ - фракция выброса
Вч-сТн - высокочувствительный сердечный тропонин	ФК - функциональный класс
Гци - гомоцистеин	ФП - фибрилляция предсердий
ЗАНК - заболевания артерий нижних конечностей	ФР - фактор риска
иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ХБП - хроническая болезнь почек
ИБС - ишемическая болезнь сердца	ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности
ИМ - инфаркт миокарда	ХСН - хроническая сердечная недостаточность
КА - коронарные артерии	Цит - цитруллин
КАГ - коронарная ангиография	ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
КШ - коронарное шунтирование	ЭКГ - электрокардиограмма
Мет - метионин	ЭхоКГ - эхокардиография
КТ - компьютерная томография	NT-proBNP - N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа
МФА - мультифокальный атеросклероз	
оГци - общий гомоцистеин	
ОКС - острый коронарный синдром	
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения	