

Инфаркт миокарда и проблема индивидуализации лечения. Клинический пример спонтанной диссекции двух коронарных артерий

Арефьев М. Н.¹, Клыков Л. Л.¹, Крылов В. В.¹, Русина В. А.¹, Таратухин Е. О.²

¹ГБУЗ “Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова” ДЗМ. Москва; ²ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена проблеме соотношения доказательных данных и индивидуального подхода к пациенту в частности, притом, что пациент находится на периферии статистических разбросов. Приводятся данные современной литературы о возможностях индивидуализации подхода к больным. Описан клинический пример молодой пациентки с рецидивирующими спонтанными диссекциями коронарных артерий и развитием инфаркта миокарда.

Ключевые слова: дизайн “n равное 1”, спонтанная диссекция, стент с лекарственным покрытием, голометаллический стент, река-

нализация, пациент-центрированная медицина, персонифицированная медицина.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(4): 88–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-88-92>

Поступила 29/06-2017

Принята к публикации 18/08-2017

Myocardial infarction and the issue of individualized management. Clinical case of spontaneous dissection in two coronary arteries

Arefiev M. N.¹, Klykov L. L.¹, Krylov V. V.¹, Rusina V. A.¹, Taratukhin E. O.²

¹SBHI City Clinical Hospital № 15 n.a. O. M. Filatov. Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

The article is focused on the problem of evidence-based and individual approach relations in patient management, especially if a patient is on the periphery of statistical ranges. Recent literary data analyzed, on the opportunities for management individualization. Clinical case is provided of young female patient with spontaneous dissections of coronary arteries and myocardial infarction development.

Key words: the n-of-1 study, spontaneous dissection, drug eluting stent, bare metallic stent, recanalization, patient-centered medicine, personified medicine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 88–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-88-92>

ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сокращений сердца, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, “n-of-1” — дизайн клинических исследований по типу “n равное 1”.

В статистическом распределении всегда есть периферия, где находятся те пациенты, которых немного, но у которых заболевание протекает нетипично, не так, как у остальных. Они, однако, являются живыми людьми, которым нужно оказывать помощь не менее высокого качества, чем самому типичному пациенту. Такую помощь называют индивидуализированной, персонализированной, персонифицированной [1]. Начало “эпохи” персонализированной медицины относят [2] к 1999г, когда в американском Wall Street Journal, а спустя несколько месяцев — в The Oncologist, была опубликована статья, в которой описывалась возможность таргетного, геном-специфичного фармакологического влияния [3]. Несколько

раньше, в 1986г, в New England Journal of Medicine была представлена статья, авторы которой предлагали “рандомизированные исследования у индивидуальных пациентов”, вернув к жизни понятие, возникшее в 1953г, но не нашедшее тогда развития [4].

В соответствии с такой парадигмой стал разрабатываться дизайн клинических исследований в формате “n-of-1” (дизайн клинических исследований по типу “n равное 1”), когда число участников равно одному. Подобный дизайн предполагает рандомизированное, слепое назначение препарата пациенту с последующей слепой сменой, обычно в течение нескольких циклов. Во время исследования собираются все нужные данные и делается объективный

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 375-12-30

e-mail: cardio03@list.ru

[Арефьев М. Н. — зав. отделением кардиореанимации, Клыков Л. Л. — к.м.н., зав. отделением рентген-хирургических методов лечения, Крылов В. В. — к.м.н., врач отделения рентген-хирургических методов лечения, Русина В. А. — к.м.н., врач функциональной диагностики, Таратухин Е. О.* — к.м.н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].



Рис. 1 Состояние левой коронарной артерии при первом событии. Стрелкой указана диссекция в проксимальном сегменте.



Рис. 2 Состояние ПКА при первом событии.

вывод о том, какой препарат лучше переносится и более эффективен у конкретного больного [5]. Подобный дизайн применяется во множестве клинических областей и считается полезным в случаях, когда требуется длительная терапия больного; при этом есть выбор между возможностями сравнительно одинаковыми с точки зрения доказательной медицины [6]. В основном, дизайн индивидуальной рандомизации находит применение в онкологии, в паллиативной практике, в фармакотерапии дорогостоящими средствами. Но в современной литературе указывается на перспективность такого способа ведения больных и необходимость его использования в широком спектре ситуаций. Как изложено в журнале *Nature* (2015г), подход “n-of-1” должен стать повседневной практикой оказания медицинской помощи [7].

Исследования в такой парадигме позволяют учитывать любые дополнительные факторы, имеющиеся у пациента, в отличие от классических исследований, ограниченных набором критериев включения/исключения [8]. Они учитывают не только эффект, но и возникновение побочных явлений, индивидуальную фармакокинетику, включая лекарственное взаимодействие, а также помогают исключить психосоматические реакции благодаря “слепому” дизайну.

В кардиологии исследования в таком дизайне проводятся для статинов. Выполнено исследование по поводу миопатии, связанной с приемом статинов. Исследование имело следующую схему. Общая продолжительность 33 нед.; “слепой” прием статина или плацебо происходил в течение трех периодов, разделенных трехнедельными периодами “отмывания”. Включали лиц (n=8), имевших в анамнезе связанные с приемом статинов боли в мышцах, которые сопро-

вождались или нет повышением в крови креатинфосфокиназы. Обнаружено, что по отношению к степени миалгии по визуальной аналоговой шкале, тяжести боли не было различий при приеме как статинов, так и плацебо. Авторы указывают, что такой дизайн исследований может быть полезен в случае сложностей определения психосоматических и реальных реакций на прием препарата [9, 10]. Современные исследования вышли за пределы клинического и фармакологического контекста и стали использоваться в изменении образа жизни, борьбе с гиподинамией [11, 12]. В вопросах изменения образа жизни исследования по типу “n-of-1” появились всего несколько лет назад [13, 14].

Нетипичное течение заболевания может быть связано и с особенностями анамнеза, объективного статуса, и ответа на стандартные вмешательства. Генетические особенности вносят существенный вклад, иногда — основной. То или иное стечение обстоятельств — биологических, психосоматических — может “повернуть” движение патофизиологических процессов в непредсказуемом направлении. Подобные ситуации не так уж редки в работе врача. В качестве иллюстрации проблемной ситуации предлагаем случай пациентки, наблюдавшейся на практике.

Больная Н., 34 лет, поступила в клинику в связи с возобновлением стенокардии в течение нескольких сут, длительным приступом боли, не купирующейся изокетом, сопровождающейся холодным потом. Из анамнеза известно, что за полтора года до текущего события была госпитализирована по месту жительства в связи с острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Была выявлена окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА)

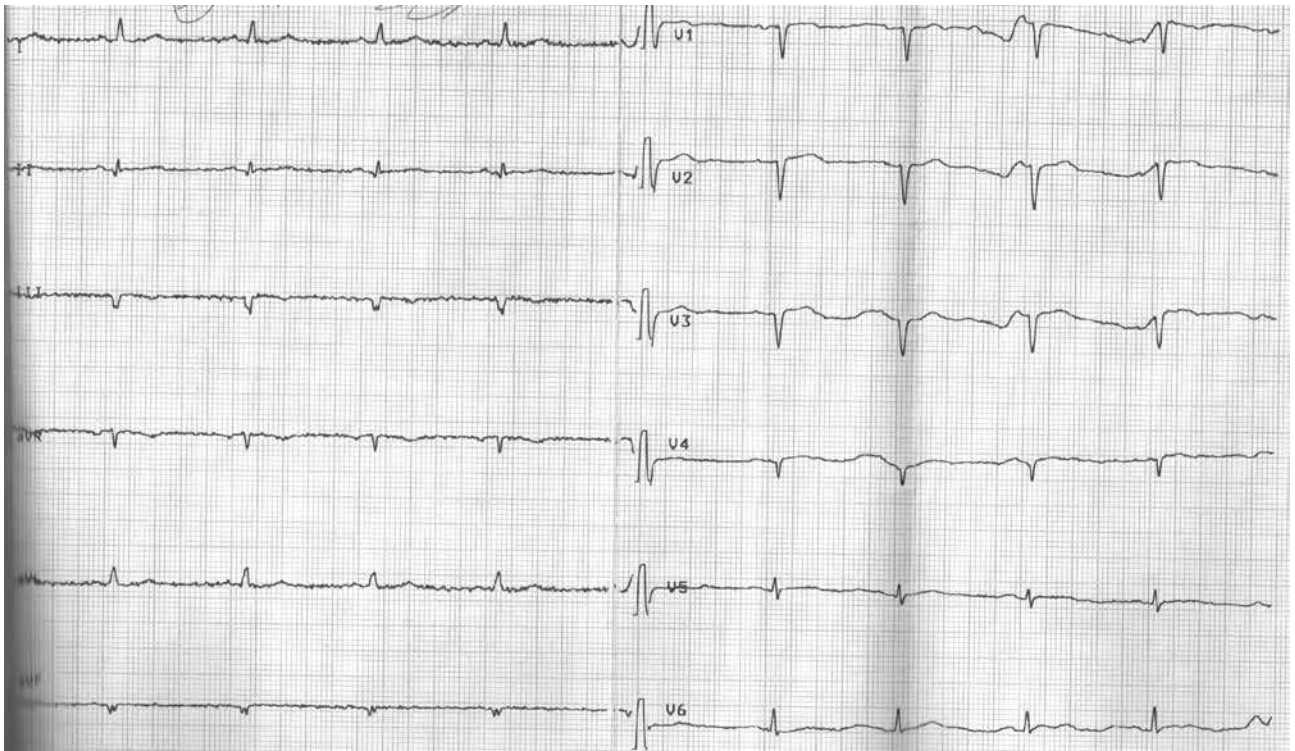


Рис. 3 Электрокардиограмма при поступлении.

на уровне среднего сегмента, флотирующая диссекция в проксимальном сегменте; в правой коронарной артерии (ПКА) протяженная диссекция в среднем и проксимальном сегментах до 90% (рисунки 1, 2). Выполнена реваскуляризация: стентирование диссекции ПКА двумя голометаллическими стентами, с кровотоком TIMI III (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Попытка реканализации ПМЖА была неудачная; кроме того, вмешательство сопровождалось жизнеугрожающими нарушениями ритма, неоднократной дефибрилляцией.

После стентирования ПКА была назначена двойная антитромбоцитарная терапия: тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., аспирин 125 мг 1 раз/сут. Спустя нед. после выписки из стационара больная была госпитализирована ввиду желудочно-кишечного кровотечения со снижением уровня гемоглобина со 139 г/л до 107 г/л. Обнаружена язва антрального отдела желудка с состоявшимся кровотечением, размер 7×4 мм, глубина 1–2 мм. На фоне противоязвенной терапии (омепразол, де-нол) кровотечение не рецидивировало, несмотря на продолжающийся прием антитромбоцитарных средств. Состояние сохранялось стабильным ~1,5 года, до настоящего ухудшения.

В анамнезе жизни и факторов риска (ФР) особенностей нет, замужем, имеет ребенка, менструальная функция сохранена, гормональные контрацептивы не использует; не курит, алкоголем не злоупотребляет. В семейном анамнезе особенностей нет.

При поступлении состояние средней тяжести, общий осмотр — без признаков патологических изме-

нений; избыточная масса тела — индекс массы тела = 29,1 кг/м², расположение подкожной жировой ткани равномерное. Частота дыхания 16 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд./мин, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. На электрокардиограмме ритм синусовый, признаки рубцовых изменений передне-перегородочной области (рисунок 3). На эхокардиограмме при поступлении гипокинез верхушечных сегментов левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), гипо-акинез верхушки ЛЖ, аневризма верхушечно-перегородочной области ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ 47%, псевдонормальный тип диастолической дисфункции, пиковое давление в легочной артерии 20 мм рт.ст.

Лабораторные данные: гемоглобин 138 г/л, эритроциты $4,7 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 41%, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 319×10^9 /л; общий холестерин 3,64 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,44 ммоль/л, коэффициент атерогенности 1,5, триглицериды 1,94 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л. Тропонин Т в динамике отрицательный. По данным анамнеза, полтора года назад общий холестерин 3,8 ммоль/л.

Постоянная терапия до текущей госпитализации: метопролол 12,5 мг 2 раза/сут., аторвастатин 20 мг 1 раза/сут., тикагрелор 90 мг 2 раза/сут.

Выполнена коронароангиография: умеренное диффузное изменение ПМЖА на всем протяжении, признаки диссекции в дистальном сегменте, окклюзия дистального сегмента, заполнение через коллатерали. В сравнении с первой коронарограммой, отсутствует окклюзия прежней локализации (сред-



Рис. 4 Состояние ПКА в момент текущей госпитализации.



Рис. 5 Состояние левой коронарной артерии в момент текущей госпитализации.

ний сегмент), отсутствует диссекция в проксимальном сегменте, в этой области нет признаков стеноза. Огибающая ветвь без гемодинамически значимых стенозов. ПКА диффузно изменена, имплантированные два стента с признаками стеноза на всем протяжении ~50% (рисунки 4, 5).

Выполнена стресс-эхокардиография. Исходно: ритм синусовый с ЧСС 70 уд./мин, гипо- и акинез верхушечного сегмента передней стенки ЛЖ, МЖП, базального сегмента, гипокинез среднего сегмента МЖП, нижебазального сегмента; снижение показателей глобальной продольной деформации ЛЖ. После нагрузки (кистевой эспандер) достигнута ЧСС 115-120 уд./мин (синусовый ритм), обнаружено снижение сократимости в области нижней стенки, нижебазального сегмента. Проба положительная; субмаксимальная ЧСС не достигнута.

В плановом порядке больную доставили в рентген-хирургическую операционную. В области стентов ПКА выполнена транслюминальная ангиопластика; на контрольной ангиограмме признаки диссекции в области стентов — в проксимальном и среднем сегментах. Выполнено стентирование двумя стентами с лекарственным покрытием. На контрольной ангиограмме — кровоток TIMI III, без осложнений (рисунок 6).

В дальнейшем состояние стабильное, болевой синдром не рецидивировал. Назначена терапия: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., метопролол 50 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., лизиноприл 2,5 мг/сут., омепразол 20 мг 1 раз/сут. Спустя полгода после госпитализации состояние стабильное, боли не рецидивировали.

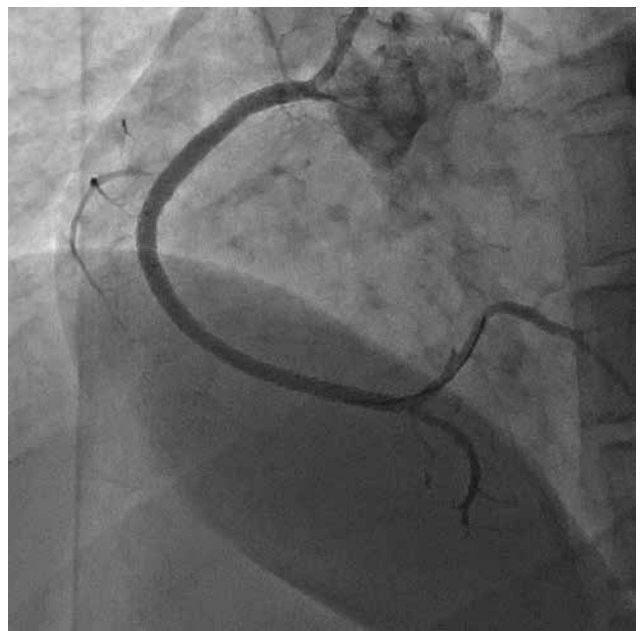


Рис. 6 ПКА после вмешательства.

Обсуждение

Эта больная находится на периферии ряда классических представлений по отношению к ФР развития коронарной патологии, будь то исследования дислипидемии как ФР, приема антитромботических средств, инвазивных вмешательств. По-видимому, ее ишемические события обусловлены особенностями соединительной ткани, приведшими к спонтанному отслоению tunica intima в ПМЖА с развитием окклюзии в среднем сегменте

и к отслоению в ПКА. Имплантированные голометаллические стенты ПКА не затормозили репаративную пролиферацию внутренней оболочки, приводя к стенозу. В ПМЖА произошла реканализация среднего сегмента, а кроме того, произошло самостоятельное восстановление внутренней оболочки проксимального сегмента.

Известно, что спонтанные диссекции у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин: до 80% таких пациентов — женского пола (средний возраст 42 года). Отмечают, что внезапная сердечная смерть, которую обычно связывают с атеросклеротической болезнью, может быть результатом такой диссекции неатеросклеротического генеза. ФР: беременность, системные воспалительные заболевания — васкулиты, волчанка, саркоидоз, дисплазии соединительной ткани и фибромускулярная дисплазия, интенсивная физическая нагрузка, травмы и удары в область сердца. Ведение таких больных отличается от ведения больных с атеросклерозом. Довольно часто диссекция заживает сама, поэтому рекомендуется консервативное лечение. Реваскуляризация рекомендуется в случаях, когда сохраняется ишемия, однако доля успешных вмешательств составляет 62% (при 92% в случае атеросклеротического коронарного события). Таким больным не рекомендуются статины, если нет выраженной дислипидемии [15-17].

Рецидивирующие диссекции, возможность спонтанной диссекции, которая могла стать причиной первого острого коронарного синдрома у описанной пациентки, создают сложности для определения стандартной инвазивной тактики, делают непредсказуемым ближайший прогноз. Ведение такой пациентки к тому же включает помимо биомедицинских аспектов вопрос информирования

и коммуникации. Он чрезвычайно важен в этой ситуации, поскольку молодая женщина, у которой произошел инфаркт миокарда, которая вынуждена критически поменять многое в своей жизни, должна выйти из ситуации врачебной помощи в конструктивном ресурсном состоянии. Результатом ее лечения должна быть не только биомедицинская стабильность, отсутствие рецидивов болевого синдрома и ишемии, нормальная толерантность к физической нагрузке и минимальный риск осложнений, повторения события, смерти. Результатом также должно стать психологическое состояние, в котором как минимум не будет тревоги, фиксаций и ипохондрических переживаний, а также будет осознанность в отношении своего состояния, рисков, прогноза, факторов влияния на прогноз в худшую или лучшую сторону. Эта часть работы врача обязательно включает биомедицинскую грамотность, которая дает основание коммуникации врача и информированию с использованием той информации, которая имеет значение для пациентки, и об этом значении врач получает представление в процессе взаимодействия.

Дизайн индивидуализации терапии дает инструмент качественной клинической работы. Выбор терапии на основании патогенетических показаний с учетом доказательных данных; последующая коррекция на основании данных, получаемых от пациента; коммуникация с постоянной обратной связью и коррекция терапии на основании такой коммуникации, — эти компоненты позволяют последовательно адаптировать доказательные данные для конкретного пациента. При этом сохраняются все преимущества рандомизированных исследований, и к ним добавляются преимущества центрирования внимания на пациенте.

Литература

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol* 2014; 113 (9): 22-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-22-25 (Russian: Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал* 2014; 113 (9): 22-5).
2. Jorgensen JT. New era of personalized medicine: a 10-year anniversary. *Oncologist* 2009; 14 (5): 557-8. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0047>.
3. Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *The Oncologist* 1999; 5 (4): 426-7.
4. Guyatt GH, Sackett D, Taylor DW, et al. Determining optimal therapy: randomized trials in individual patients. *NEJM* 1986; 314:889-92.
5. Sedgwick P. What is an n-of-1 trial? *BMJ* 2014; 348:g2674 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2674>.
6. Xie Taliang, Yu Zhuoxin. N-of-1 Design and Its Applications to Personalized Treatment Studies. *Statistics in Biosciences* 2016; 1-14. — 10.1007/s12561-016-9165-9.
7. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520:609-11.
8. Vohra S, Shamseer L, Sampson M, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ* 2015; 350:h1738 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1738>.
9. Ebrahim S, Davey G. Statins for people at low risk. N-of-1 approach to determine when adverse effects are caused by statins. *Bmj-British Medical Journal* 2015; 351 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5281>.
10. Joy TR, Monjed A, Zou GJ. N-of-1 (Single-Patient) Trials for Statin-Related Myalgia. *Ann Intern Med* 2014; 160:301-10.
11. Nurni Johanna, Knittle Keegan, Helf Christopher, et al. A Personalised, Sensor-Based Smart Phone Intervention for Physical Activity and Diet ? PRECIOUS N-of-1 Trial. *Frontiers in public health* 2016; <http://dx.doi.org/10.3389/conf.FPUBH.2016.01.00098>.
12. Nyman SR, Goodwin K, Kwasnicka D, et al. Increasing walking among older people: A test of behaviour change techniques using factorial randomised N-of-1 trials. *Psychol Health* 2016; 31 (3): 313-30 <http://dx.doi.org/10.1080/08870446.2015.1088014>.
13. Davidson KW, Alcantara C, Diaz K, et al. Observational N-of-1 studies of health behaviors: can this advance the science of behavior change? *International J Behavioral Medicine* 2016; 23S-38.
14. McDonald S, Quinn F, Vieira R, et al. N-of-1 methods in health behavior research: a systematic review. *International J Behavioral Medicine* 2016; 23S236-S.
15. Byard RW, Gilbert JD, Langlois NEI. Spontaneous coronary artery dissection. *Forensic Sci Med Pathol* 2017; 13 (2): 248-51 <http://dx.doi.org/10.1007/s12024-017-9845-x>.
16. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circulation Research* 2016; 118(8):1273-93 — 10.1161/circresaha.116.307547.
17. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC* 2016; 68(3):297-312 — 10.1016/j.jacc.2016.05.034.