

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы?

Марцевич С. Ю.\*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Минздрава России, Москва, Россия

В статье кратко описываются этапы создания основных методов лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений. Отмечается, что основы существующих в настоящее время клинических рекомендаций (КР) сформировались в конце первого десятилетия XXI века, с тех пор радикальных изменений в КР не произошло за счет отсутствия принципиально новых подходов к лечению острого ИМ, его ближайших и отдаленных исходов. Соблюдение действующих на сегодняшний момент КР позволило существенно снизить госпитальную летальность при остром ИМ и улучшить отдаленные исходы. Однако на сегодняшний день, несмотря на соблюдение КР, абсолютные показатели больничной летальности при остром ИМ остаются достаточно высокими, весьма неблагоприятным является отдаленный прогноз жизни больных. Анализируется ряд крупных рандомизированных клинических исследований, закончившихся в 2023 – 2024 г., изучавших принципиально новые подходы к лечению острого ИМ и его отдаленных исходов. Отмечается, что ни одно из этих исследований не дало положительного результата. Новое исследование с бета-адреноблокаторами, доказавшими свое положительное влияние на смертность больных при остром ИМ в 80-х гг. XX века, дало отрицательные результаты. Это может свидетельствовать о том, что ряд методов лечения острого ИМ, эффективность которых была доказана несколько десятилетий назад, в настоящее время утратил свою значимость. Несмотря на соблюдение современных КР, остаточный риск смерти после острого ИМ остается достаточно высоким. Необходима разработка радикально новых методов лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, доказанные методы лечения, клинические рекомендации, новые методы лечения, полная реваскуляризация, ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера, аполиппротеин А1, бета-блокаторы.



**Для цитирования:** Марцевич С. Ю. Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):444-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3097. EDN BBYQXS

### The evolution of evidence-based methods of acute myocardial infarction treatment: is there any reason for optimism in recent years?

Martsevich S. Yu.\*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article briefly describes the stages of creating the main methods of acute myocardial infarction (MI) and its complications treatment. It is noted that currently existing clinical guidelines (CG) were formed at the end of the first decade of the XXI century; since then there have been no principal changes in the CG due to the lack of fundamentally new approaches to the acute MI treatment, its immediate and long-term outcomes. Compliance with the current CG has significantly reduced hospital mortality in acute MI and improved long-term outcomes. However, today, despite compliance with the CG, the absolute hospital mortality rates for acute MI remain quite high, and the long-term prognosis of patients' lives is very unfavorable. A number of major randomized clinical trials that ended in 2023-2024 and studied fundamentally new approaches to the treatment of acute MI and its long-term outcomes are analyzed. It is noted that none of these studies gave a positive result. A new study with beta-blockers, which proved its positive effect on the mortality of patients with acute MI in the 80s of the twentieth century, gave negative results. This may indicate that a number of acute MI treatment methods, the effectiveness of which was proven several decades ago, have now lost their significance. It is concluded that despite compliance with modern CG, the residual risk of death after acute MI remains quite high. It is necessary to develop principally new methods of treating this disease.

**Keywords:** acute myocardial infarction, evidence-based therapy, clinical guidelines, new methods of treatment, complete revascularization, SGLT2 inhibitors, apolipoprotein A1, beta-blockers.

**For citation:** Martsevich S. Yu. The evolution of evidence-based methods of acute myocardial infarction treatment: is there any reason for optimism in recent years? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):444-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3097. EDN BBYQXS

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergeymartsevich@mail.ru

Received/Поступила: 13.08.2024

Review received/Рецензия получена: 23.08.2024

Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

## Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ), его ближайшие и отдаленные последствия, продолжают оставаться важнейшей медицинской и социальной проблемой практически во всех странах мира, так как вносит существенный вклад (напрямую или через осложнения этого заболевания) в структуру смертности населения. В течение длительного времени медицина не обладала методами лечения ИМ с доказанной эффективностью. В настоящей статье будут кратко изложены основные этапы создания методов лечения ИМ и особо отмечена значимость самых последних исследований по изучению новых подходов к лечению ИМ и его последствий.

## Основные вехи в подходах к лечению острого ИМ

Первые принципиальные подходы к лечению острого ИМ, впервые описанного отечественными врачами В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско в 1910 г. [1], обозначил американский ученый James V. Herrick, считавший, что полное соблюдение покоя в течение нескольких месяцев является основным в лечении этого заболевания [2]. Он же в 1919 г. впервые использовал метод электрокардиографии для диагностики этого заболевания [3]. Соблюдение полного покоя для лечения острого ИМ оставалось основным до конца 50-х гг. XX века. В учебнике для студентов, изданном в 1957 г., написанным выдающимся отечественным терапевтом Г. Ф. Лангом и дополненным двумя другими не менее выдающимися терапевтами — М. С. Вовси и А. Л. Мясниковым, отмечалось, что "полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. Даже при легкой форме ИМ постельный режим должен продолжаться не менее 1,5 месяцев, так как это минимальный срок для образования рубца на месте инфаркта. При выраженной тяжелой картине заболевания больной должен лежать 2-3 месяца. Опыт показал, что такое длительное соблюдение покоя понижает смертность от инфаркта миокарда" [4]. Летальность от острого ИМ составляла в те времена от 30 до 50%. Следует отметить, что никаких серьезных исследований, доказавших, что длительное соблюдение покоя после острого ИМ улучшает прогноз жизни, проведено не было.

Первым методом, продемонстрировавшим возможность снижения смертности от ИМ, стало применение бета-адреноблокаторов (БАБ), открытых в 1962 г. J. Black и соавт. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BHAT ( $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial), начавшимся в 1977 г. и опубликованном в 1982 г., было отчетливо продемонстрировано снижение ближайшей и отдаленной смертности у больных, получавших пропранолол, по сравнению с больными, получавшими плацебо [5].

Именно это и ряд других исследований с БАБ при остром ИМ послужили поводом присудить в 1988 г. J. Black и его соавторам Нобелевскую премию. В заключении Нобелевского комитета отмечалось, что создание БАБ является величайшим прорывом в лечении сердечных заболеваний со времени открытия дигиталиса 200 лет назад.

Начиная с 1959 г. стали проводиться РКИ по оценке эффективности тромболитической терапии в лечении острого ИМ. Они давали, однако, достаточно противоречивые результаты, в первую очередь из-за небольшого количества включенных в них больных, а также из-за методических погрешностей. Лишь проведенные в середине 80-х гг. XX века два крупных РКИ — GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico, включено 11806 больных) и ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, включено 17187 больных) отчетливо показали влияние стрептокиназы на показатели смертности [6, 7]. После этого тромболитическая терапия стала стандартом лечения острого ИМ, хотя частота её выполнения в реальной практике всегда оставалась недостаточно высокой. Новые тромболитические препараты, в частности, тканевой активатор плазминогена, оказались существенно эффективнее стрептокиназы [8].

В том же исследовании ISIS-2 было доказано, что добавление ацетилсалициловой кислоты (АСК) также существенно снижает показатели смертности [7]. Наибольший эффект достигался при комбинированном применении стрептокиназы и АСК. Этот препарат также стал стандартом лечения острого ИМ.

Появившаяся методика чрескожной баллонной ангиопластики, дополняемая установкой стента, в острой стадии ИМ стала реальной конкуренцией тромболитизису. В начале 90-х гг. XX века был проведен ряд РКИ по сравнению эффективности тромболитизиса и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в острой стадии ИМ [9]. Не все результаты сравнения были однозначными, однако наиболее крупное исследование (395 больных) показало, что различие в частоте комбинированной конечной точки (смерть или рецидив ИМ) было статистически значимым в пользу проведения ЧКВ (ее частота составила 5,1% в группе ЧКВ и 12,0% в группе тромболитизиса,  $p=0,02$ ) [10].

По данным проведенного в 2009 г. метаанализа, суммарный эффект во влиянии на госпитальную летальность был статистически значимо лучше при применении ЧКВ по сравнению с тромболитизисом (отношение шансов 0,66 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,61-0,82) [9]. Результаты метаанализа по сравнению тромболитизиса и ЧКВ, включившего не только РКИ, но и наблюдательные исследования, также продемонстрировали преимущество ЧКВ в острой стадии ИМ. Однако в отдаленном периоде преимущества ЧКВ удалось доказать только в РКИ, но не в наблюдательных исследованиях.

В середине 90-х гг. XX века был проведен ряд РКИ, доказавших положительное влияние ряда препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента существенно улучшать отдаленные исходы больных, перенесших ИМ [11-14]. Так, в исследовании GISSI-3 у 18 895 больных острым ИМ было показано, что назначение лизиноприла в первые часы заболевания всем больным острым ИМ статистически значимо улучшало выживаемость больных через 6 месяцев [11]. Отсроченное назначение (через 3-16 дней после начала ИМ) больным с ИМ и клиническими признаками сердечной недостаточности каптоприла, рамиприла, трандолаприла также продемонстрировало статистически значимое снижение отдаленной смертности больных [12-14].

В исследовании EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) у больных острым ИМ и выявленными на 3-14-й день признаками сердечной недостаточности к лечению добавляли либо ингибитор минералкортикоидных рецепторов эплеренон (3313 человек), либо плацебо (3319 человек) [15]. Через 16 месяцев у больных, получавших эплеренон, наблюдалось значимое уменьшение вероятности развития первичной комбинированной конечной точкой (ПККТ) – смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2005 г. в исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), в которое были включены 45852 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST, было показано, что добавление клопидогрела к АСК статистически значимо снижало риск развития комбинированной конечной точки: смерти, повторного инфаркта или инсульта (в течение 28 дней) [16]. Это исследование окончательно утвердило принцип обязательной двойной антиагрегантной терапии после перенесенного ИМ.

В исследовании PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) в 2004 г. впервые было доказано, что активная терапия статинами в максимальных дозах (аторвастатин 80 мг) с первых дней острого ИМ существенно снижает вероятность отдаленных осложнений по сравнению с менее интенсивной терапией статинами (правастатин 40 мг) и улучшает прогноз жизни больных [17].

Названные выше методы лечения на сегодняшний день практически исчерпывают принципиальный круг вмешательств, обладающий доказанным действием на ближайший и отдаленный прогноз жизни больного с ИМ. Проводившиеся в более позднее время отдельные РКИ с некоторыми считавшимися перспективными лекарственными препаратами (например, сакубитрилом-валсартаном, исследование PARADISE-MI (Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction) [18] положительных результатов не дали.

## Клинические рекомендации

Все указанные методы лечения и отдельные лекарственные препараты, доказавшие положительное влияние на исходы ИМ как в острой стадии, так и в отдаленном периоде, нашли отражение в международных и национальных клинических рекомендациях (КР), которые в основе своей сформировались в начале второго десятилетия текущего века и радикально не менялись до настоящего времени. Объяснялось это тем, что, с начала XXI века не было создано ни одного принципиально нового метода лечения или лекарственного препарата, радикально влиявшего на ближайшие и отдаленные исходы острого ИМ. Последняя версия КР Европейского кардиологического общества по лечению острых коронарных синдромов опубликована в 2023 г. [19], однако все принципиально новые содержащиеся в них положения не были основаны на уровне доказательств А. Последние рекомендации по лечению больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST Американской кардиологической ассоциации были приняты в 2013 г. [20].

## Показатели госпитальной летальности от ИМ в настоящее время

Явное снижение госпитальной летальности при остром ИМ обозначилось с начала 70-х гг. XX века (до 13-15%), что совпало с началом применения дефибрилляции и БАБ, а также с организацией отделений интенсивной терапии. С начала XXI века наблюдалось дальнейшее постепенное снижение госпитальной летальности при остром ИМ. По данным одного из исследований, скорректированная по возрасту госпитальная летальность при остром ИМ в странах Евросоюза прогрессивно снижалась в период с 2012 по 2020 гг., хотя в разных странах этот процесс был выражен не одинаково [21]. Объяснялось это, по-видимому, в первую очередь активным внедрением КР, в частности, увеличением частоты проведения ЧКВ в острой стадии ИМ.

Однако в настоящее время, по данным целого ряда регистров, госпитальная летальность все еще сохраняется на высоком уровне. Так, по данным крупного популяционного регистра в Японии, опубликованным в 2023 г., больничная летальность в целом при остром ИМ составляет 10%, а при ИМ с подъемом сегмента ST – 12,3% [22].

Более того, при некоторых видах острого ИМ наблюдается даже увеличение больничной летальности. Так, по данным исследования, проводившегося в США, летальность, связанная с кардиогенным шоком, увеличилась с 2009 по 2019 гг. [23]. Аналогично, в обзоре, посвященном лечению кардиогенного шока, отмечается, что, несмотря на применение новых технологий его лечения и новых ле-

карственных препаратов 30-дневная летальность при этом состоянии практически не изменилась за последние 20 лет [24].

## Показатели отдаленной летальности в настоящее время

Оценка отдаленной летальности больных, перенесших ИМ, всегда представляет значительно большие сложности, чем оценка госпитальной летальности, в силу целого ряда причин, в первую очередь из-за так называемых "потерянных больных" (lost to follow-up). Также прямые сравнения отдаленных исходов после перенесенного ИМ в значительной степени осложнены из-за наличия коморбидных состояний. Кроме того, установление истинных причин смерти в отдаленном периоде также может представлять определенные трудности.

Тем не менее, целый ряд исследований последних лет свидетельствует о том, что отдаленный прогноз жизни у больных, перенесших ИМ, остается достаточно неблагоприятным. Особенно это касается больных, перенесших повторный ИМ. Так, в исследовании, недавно проведенном в США, было показано, что ранний повторный ИМ (развившийся в течение 90 дней после первичного ИМ) является жизнеугрожающим состоянием: 50% таких больных, по данным этого исследования, умирают в течение 5 лет. Основными причинами смерти были проблемы со стентами и быстрое прогрессирование ИБС [25]. В исследовании Y. Plakht и соавт. было показано, что каждый последующий ИМ существенно ухудшает прогноз жизни больного: у больных, перенесших 3 и более ИМ, выживаемость через 3000 дней наблюдения составляла не более 10% [26].

По данным российского регистра РИМИС (Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), через 6 лет после перенесенного ИМ умерли более 25% больных, причем среди тех, кто перенес повторный ИМ, в живых осталось не более 35% больных [27]. Важно, что в остром периоде ИМ более 90% больных в этом исследовании проводили ангиопластику инфаркт-зависимой коронарной артерии, т.е. использовали самый современный метод лечения острого ИМ.

## Результаты исследований 2023-2024 гг. по лечению острого ИМ и его последствий

Необходимо отметить, что в последнее два года было проведено несколько крупных РКИ, изучавших принципиально новые подходы к лечению острого ИМ и его исходов, а также пытавшиеся переоценить роль старых препаратов с доказанным действием, в эффективности которых появились определенные сомнения.

Принципиальным исследованием, призванным подтвердить установившуюся несколько лет назад стратегию полной реваскуляризации КА вместо реваскуляризации только инфаркт-зависимой артерии, стало исследование FULL REVASC (The FFR-Guidance for Complete Nonculprit Revascularization), в котором изучали преимущества полной реваскуляризации, основанной на определении фракционного резерва кровотока (ФРК), при остром ИМ с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением. Прежние РКИ [28, 29] продемонстрировали, что профилактическое стентирование незадействованных в остром ИМ коронарных артерий (КА), основанное на визуальной оценке ангиографических изменений, способно снизить частоту смерти и повторного ИМ. Однако такой подход к лечению острого ИМ, изучавшийся в этих РКИ, хотя и вошел в КР [19], сопряжен с целым рядом проблем, так как визуальная оценка степени стеноза может завысить или занижить функциональную его значимость, привести к избыточному лечению, установке ненужных стентов и соответственно к увеличению риска рестенозов и тромбозов в них [30]. Поэтому считалось, что преимущества полной реваскуляризации КА в острой стадии ИМ оставались неясными.

В опубликованных в 2023 г. результатах исследования FIRE (The Functional Assessment in Elderly MI Patients with Multivessel Disease) было продемонстрировано преимущество полной реваскуляризации КА при остром ИМ на отдаленные исходы заболевания в течение 1 года у пожилых больных [31].

В исследовании FULL REVASC 1542 больных с ИМ с подъемом сегмента ST или ИМ без подъема сегмента ST с очень высоким риском и многососудистым поражением после рандомизации были разделены на 2 группы: 764 проводили полную реваскуляризацию под контролем ФРК, 778 больным проводили только ангиопластику инфаркт-зависимой артерии [30]. Медиана наблюдения составила 4,8 лет (интерквартильный размах, 4,3-5,2). ПККТ была смерть от любой причины, ИМ, незапланированная реваскуляризация. ПККТ была достигнута у 145 больных (19%) в группе полной реваскуляризации и у 159 больных (20,4%) в группе реваскуляризации инфаркт-зависимой КА. HR составил 0,93 (95% ДИ, 0,74-1,17),  $p=0,53$ . Таким образом, применение полной реваскуляризации, основанной на оценке ФРК, несколько не улучшило отдаленные исходы заболевания. Это ставит под сомнение целесообразность индивидуализированного подхода к проведению полной реваскуляризации, хотя и не может опровергнуть необходимость ее проведения в принципе.

Проводящееся в настоящее время исследование COMPLETE-2 (The Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI-2), использующее физиологическую, а не анатомическую оценку поражения не вовлеченной в ИМ КА, возможно, прояснит ситуацию<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.phri.ca/research/complete-2/>

Принципиально новый подход к лечению острого ИМ использовался в исследовании AEGIS-II (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II) [32]. Изучался препарат CSL112, являющийся человеческим апополипротеином A1, полученным из плазмы. Ранее было показано, что препарат способен усиливать вывод холестерина из клетки. Считалось, что активный вывод холестерина из тканей может привести к регрессии или даже разрушению атеросклеротической бляшки. В исследование было включено 18 219 больных острым ИМ, многососудистым поражением и наличием дополнительных факторов риска, которым вводили CSL112 (9112 больных), или аналогично выглядящее плацебо (9107 больных). CSL112 вводили еженедельно в течение 4 недель.

Компонентами ПККТ были ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин в течение 90 дней после рандомизации. В исследовании не удалось продемонстрировать влияния апополипротеина A1 на вероятность возникновения ПККТ и любого из ее компонентов через 90, 180 и 365 дней после рандомизации. Введение препарата не оказывало статистически значимого влияния на уровень липидов крови. Результаты этого исследования ставят под сомнение эффективность активно пропагандировавшегося принципа активного выведения холестерина из тканей с помощью апополипротеина A1, являющегося основным компонентом липопротеинов высокой плотности.

Большие надежды возлагались на применение ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера (SGLT2-ингибиторов) у больных, перенесших ИМ, особенно в плане профилактики хронической сердечной недостаточности. Были установлены возможные благоприятные механизмы действия этих препаратов, внушавшие большой оптимизм [33]. Реальность в виде РКИ, как это уже нередко случалось, полностью опровергла эти ожидания. В исследование DAPA-MI (Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure), которое проводилось на базе 2 регистров (Sweetheart и Minap) с помощью двойного слепого рандомизированного метода и с использованием прагматического дизайна, включали больных острым ИМ с развившимися нарушениями функции левого желудочка, не имевших в анамнезе сахарного диабета или хронической сердечной недостаточности. Всего было включено 4017 больных, 2019 из которых получали дапаглифлозин, 1998 – плацебо. Длительность наблюдения составила около 1 года. Результаты исследование оценивали по методу "отношения победителей" (win ratio). Конечными точками по их иерархической значимости были смерть, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью, нефатальный ИМ, развитие фибрилляции/трепетания предсердий, появление сахарного диабета 2 типа [34]. Наступление смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности было зарегистрировано у 50 больных (2,5%), принимавших дапаглифлозин и у 52 больных (2,6%), принимавших плацебо (HR, 0,95 (95% ДИ,

0,64-1,40), что не позволило сделать утверждение о благоприятном влиянии дапаглифлозина на исходы острого ИМ. При вторичном анализе было отмечено, что препарат вызывал благоприятные метаболические изменения.

Чуть позже были опубликованы результаты аналогичного исследования с эмпаглифлозином EMPACT-MI (EMPAgliflozin for the prevention of Chronic heart failure and morTality after an acute Myocardial Infarction) [35]. Это было классическое двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в которое включались больные, госпитализированные по поводу острого ИМ и имевшие повышенный риск развития сердечной недостаточности. 3260 больным назначали эмпаглифлозин, 3262 – плацебо. ПККТ была госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любых причин.

Медиана наблюдения составила 17,9 месяцев. За это время наступление ПККТ отмечено у 267 больных (8,2%) у больных, получавших эмпаглифлозин и у 298 больных (9,1%), получавших плацебо. Вероятность наступления ПККТ на 100 человека-лет составила для дапаглифлозина 5,9, для плацебо 6,6 (HR, 0,90 (95% ДИ, 0,76-1,06)  $p=0,21$ ). Таким образом, ни один из представителей класса SGLT2 – ингибиторов не показал значимых преимуществ в улучшении прогноза жизни больных, перенесших ИМ и имеющих высокий риск развития сердечной недостаточности. Тот факт, что в двух названных выше РКИ использовались разные методы статистического анализа, давшие примерно одинаковый результат, позволяет предположить, что полученные результаты не были случайными.

Наконец, нельзя не упомянуть еще об одном исследовании, в котором не изучали эффективность новых методов лечения ИМ, а, напротив, пытались подтвердить эффективность старых, давно доказавших свою эффективность методов лечения. Надо отметить, что многие специалисты по доказательной медицине уже давно выражали сомнения в эффективности методов лечения ИМ и его исходов, доказавших свою значимость в конце XX века, в так называемую "дореперфузионную" эру лечения ИМ и призывали провести новые РКИ, доказывающие эффективность этих препаратов в современных условиях [36]. В первую очередь это касалось БАБ, препаратов, как уже отмечалось, первых доказавших свое положительное влияние на смертность больных, перенесших ИМ.

Одним из таких исследований стало РКИ REDUCE-AMI (Randomized Evaluation of Decreased Usage of Beta-Blockers after Acute Myocardial Infarction), целью которого было изучить, как влияют БАБ на отдаленные исходы больных, перенесших острый ИМ, и не имеющих явных признаков сердечной недостаточности [37]. Отметим, что именно такие больные включались в исследование Vнат и ему подобные. Это было открытое РКИ в параллельных группах, оно проводилось в 45 центрах Швеции, Эстонии и Новой

Зеландии. Больных острым ИМ с фракцией выброса не менее 50% после проведения коронарографии разделяли на 2 группы. Одной назначали бета-блокаторы – БАБ (метопролол или бисопролол), другой бета-блокаторы не назначали.

ПККТ была смерть или развитие повторного ИМ. С сентября 2017 по май 2023 гг. было включено 5020 больных. Медиана наблюдения составила 3,5 лет (интерквартильный размах от 2,2 до 4,7). За время наблюдения ПККТ возникла у 199 из 2508 больных (7,9%), получавших БАБ и у 208 из 2512 больных (8,3%), не получавших БАБ (HR, 0,96 (95% ДИ, 0,79-1,16)  $p=0,64$ ).

Таким образом, среди больных острым ИМ, которым проводилась КАГ и у которых не была снижена фракция выброса, длительное применение БАБ не привело к снижению риска смерти от всех причин или повторного ИМ по сравнению с больными, не получавшими БАБ. В настоящее время проводятся еще 5 РКИ, изучающих влияние БАБ на прогноз жизни больных, перенесших острый ИМ. В редакционном комментарии, опубликованном в этом же номере журнала *The New England Journal of Medicine*, профессор Gabriel Steg написал, что "пока мы ожидаем результатов ряда выполняющихся исследований, пересматривающих роль БАБ в современной терапии, было бы уместно рассматривать роль рутинного назначения БАБ после ИМ как "травмированный резерв" (injured reserve) [38].

## Дальнейшие перспективы

В настоящее время активно разрабатывается целый ряд инновационных подходов к лечению острого ИМ и улучшению его исходов. Один из них – попытка

применять мезенхимальные стромальные клетки для улучшения функции сердца при ИМ [39]. Ведется поиск генов, которые могут служить биомаркерами ИМ, соответственно воздействие на них может повлиять на результаты лечения [40]. Очевидно, что только РКИ смогут доказать, насколько эффективными и безопасными окажутся эти методы.

## Заключение

Несмотря на огромные достижения доказательной медицины, в первую очередь второй половины XX века, в лечении острого ИМ и его исходов, ближайшая и отдаленная смертность от этого заболевания остается достаточно высокой. Это свидетельствует о сохранении высокого остаточного риска смерти после перенесенного ИМ. Исследования последних лет не внесли ничего принципиально нового в стратегию лечения больных острым ИМ или ранее перенесших ИМ. Практическая медицина остро нуждается в разработке принципиально новых подходов к лечению этого заболевания. Остается с нетерпением ожидать результатов РКИ, в которых будет реально доказана их ценность.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России.

**Funding:** The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

## References / Литература

1. Obrastzov WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910;71:116-32.
2. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1912;LIX(23):2015-22. DOI:10.1001/jama.1912.04270120001001.
3. Herrick JB. Thrombosis of the coronary arteries. *JAMA.* 1919;72(6):387-90. DOI:10.1001/jama.1919.02610060001001.
4. Lang G.F. Diseases of the circulatory system. With additions by M.S. Vovsi and A.L. Myasnikov. Moscow: Medgiz 1958. (in Russ.) Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. С дополнениями М.С. Вовси и А.Л. Мясникова. Москва: Медгиз, 1958.
5. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982;247(12):1707-14. DOI:10.1001/jama.1982.03320370021023.
6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60. DOI:10.1016/S0140-6736(88)92833-4.
8. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6. DOI:10.1056/NEJM198504043121437.
9. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(10):673-9. DOI:10.1056/NEJM199303113281001.
10. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793745.
11. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343(8906):1115-22.
12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77. DOI:10.1056/NEJM199209033271001.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
14. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. *Am J Cardiol.* 1994;73(10):44C-50C. DOI:10.1016/0002-9149(94)90623-8.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/NEJMoa030207.
16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised

- placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. DOI:10.1056/NEJMoa040583.
  18. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55. DOI:10.1056/NEJMoa2104508.
  19. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
  20. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):485-510. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.018. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1039.
  21. Zuin M, Rigatelli G, Temporelli P, et al. Trends in acute myocardial infarction mortality in the European Union, 2012-2020. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(16):1758-71. DOI:10.1093/eurjpc/zwad214.
  22. Sawayama Y, Takashima N, Harada A, et al. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction: A Report from a Population-Based Registry in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(10):1407-19. DOI:10.5551/jat.63888.
  23. Zuin M, Pinto DS, Nguyen T, et al. Trends in Cardiogenic Shock-Related Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States, 1999 to 2019. *Am J Cardiol*. 2023;200:18-25. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.05.026.
  24. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehz363.
  25. Nair R, Johnson M, Kravitz K, et al. Characteristics and Outcomes of Early Recurrent Myocardial Infarction After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e019270. DOI:10.1161/JAHA.120.019270.
  26. Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. When More Means Less: The Prognosis of Recurrent Acute Myocardial Infarctions. *J Clin Med*. 2021;10(24):5889. DOI:10.3390/jcm10245889.
  27. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebely AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4001 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4001.
  28. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.038.
  29. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-21. DOI:10.1056/NEJMoa1907775.
  30. Böhm F, Mogensen B, Engström T, et al; FULL REVASC Trial Investigators. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1481-92. DOI:10.1056/NEJMoa2314149.
  31. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389(10):889-898. DOI:10.1056/NEJMoa2300468.
  32. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2021;231:121-7. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.052.
  33. Cotton M, Hawley A. SGLT2 inhibitors; suggested mechanism of actions in supporting post-myocardial infarction patients. *Future Cardiol*. 2023;19(9):419-22. DOI:10.2217/fca-2023-0066.
  34. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 2024;3(2):EVIDoa2300286. DOI:10.1056/EVIDoa2300286.
  35. Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1455-66. DOI:10.1056/NEJMoa2314051.
  36. Granger CB, Pocock SJ, Gersh BJ. The need for new clinical trials of old cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(2):71-2. DOI:10.1038/s41569-022-00819-1.
  37. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372-81. DOI:10.1056/NEJMoa2401479.
  38. Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention — On Injured Reserve. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1434-36. DOI:10.1056/NEJMe2402731.
  39. Barrère-Lemaire S, Vincent A, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing. *Physiol Rev*. 2024;104(2):659-725. DOI:10.1152/physrev.00009.2023.
  40. You H, Dong M. Identification of Immuno-Inflammation-Related Biomarkers for Acute Myocardial Infarction Based on Bioinformatics. *J Inflamm Res*. 2023;16:3283-302. DOI:10.2147/JIR.S421196.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Марцевич Сергей Юрьевич** [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362