

Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0002

© Л.Л. Берштейн, С.А. Болдуева, И.Н. Кочанов, М.Д. Лунина, Т.В. Найден, П.С. Подметин, Д.С. Евдокимов, Б.М. Танделов, С.А. Сайганов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Для цитирования: Берштейн Леонид Львович – ORCID 0000-0002-9444-159X; Болдуева Светлана Афанасьевна – ORCID 0000-0002-1898-084X; Кочанов Игорь Николаевич – ORCID 0000-0002-3499-1792; Лунина Марина Дмитриевна – ORCID 0000-0002-9900-3767; Найден Татьяна Викторовна – ORCID 0000-0002-9770-472X; Подметин Петр Сергеевич – ORCID 0000-0001-8612-9136; Евдокимов Дмитрий Сергеевич – ORCID 0000-0002-3107-1691; Сайганов Сергей Анатольевич – ORCID 0000-0002-9880-516X. Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):19–27 DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0002

Абстракт

Частота тяжелых сердечных событий в течение первого года после острого коронарного синдрома (ОКС) остается высокой. Причиной развития повторных сердечных событий после ОКС является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой стандартной вторичной профилактики, основанной на достижении «целевых» уровней традиционных факторов риска (ТФР).

Цель настоящего исследования – изучение динамики количественных и качественных ультразвуковых характеристик атеросклеротической бляшки (АСБ) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА) как независимого предиктора развития сердечно-сосудистых событий после ОКС. Полученные данные могут стать основой альтернативного подхода ко вторичной сердечно-сосудистой профилактике, связанного с оценкой параметров ультразвуковой визуализации каротидного русла.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование являются ОКС любого типа и наличие каротидной АСБ, выявленной при дуплексном сканировании (ДС) БЦА (основная группа, АСБ+). В дополнительную группу (АСБ-) будут включать пациентов с ОКС и без каротидной АСБ. Критериями исключения являются факторы высокого риска смерти от причин, не связанных с атеротромбозом, и невозможность проведения стандартной терапии.

Целью будет являться проведение полной реваскуляризации и использование стентов 2 поколения с лекарственным покрытием. Медикаментозное лечение будет проводиться по действующим стандартам с целью достижения контроля основных ТФР атеросклероза.

Основные параметры, регистрируемые в период индексной госпитализации. Планируется регистрировать параметры, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. уровень основных ТФР атеросклероза; тип ОКС; класс Killip; балл GRACE для ОКС без подъема сегмента ST; максимальный уровень сердечного тропонина; эхокардиографические характеристики тяжести ОИМ; важнейшие ангиографические характеристики; наличие некоронарного атеросклероза; коморбидность с расчетом индекса коморбидности Charlson.

Ультразвуковое исследование сонных артерий. ДС БЦА будет включать оценку ряда количественных и качественных параметров АСБ. Повторное исследование планируется через 6 мес. Регистрация конечных точек (сердечная смерть, повторная госпитализация в связи с ОКС, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) будет производиться у пациентов основной группы в течение двухлетнего проспективного наблюдения.

Заключение. Планируемое исследование призвано обосновать альтернативный общепринятому сегодня подход к контролю качества проводимой вторичной профилактики у лиц ОКС, что имеет большое значение с учетом высокой социальной и медицинской значимости данной проблемы.

Ключевые слова. Атеросклеротическая бляшка сонных артерий; острый коронарный синдром; вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий.

Assessment of carotid atherosclerotic plaque parameters changes to control the efficacy of secondary prevention after acute coronary syndrome: rationale and design of the study

L.L. Bershtein, S.A. Boldueva, I.N. Kochanov, M.D. Lunina, T.V. Naiden, PS Podmetin, D.S. Evdokimov, B.M. Tandelov, S.A. Saiganov

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The incidence of the recurrent major cardiac events during the first year after acute coronary syndrome (ACS) remains high. They result from a failure to stabilize atherosclerosis by the current secondary prevention approach based on the target levels of the traditional risk factors (TRF) concept.

The **aim** of this study is to assess the changes in the quantitative and qualitative ultrasound characteristics of the extracranial brachycephalic arteries atherosclerotic plaque as an independent predictor of the recurrent major cardiovascular events after acute coronary syndrome (ACS). The data obtained can form the basis of an alternative approach to secondary cardiovascular prevention, based on the ultrasound carotid imaging.

Materials and methods. Inclusion criteria are the ACS of any type and the presence of carotid / subclavian plaque detected at the ultrasound study (main group, plaque+). The additional group (ACP-) will include the ACS patients without the evidence of the carotid plaque. Exclusion criteria are a high risk factors of death not related to atherothrombosis or the contraindications to the standard treatment.

Revascularization and medical therapy. The goal will be a complete revascularization with the use of 2nd generation drug-eluting stents. Medical therapy will be conducted according to the current guidelines in order to achieve the TRFs control.

The main parameters recorded during the period of index hospitalization. It is planned to record the parameters that affect the cardiovascular prognosis, including the the main TRFs; ACS type; Killip class; GRACE score for non-ST elevation ACS; maximum level of cardiac troponin; echocardiographic characteristics of the infarction severity; angiographic characteristics; the presence of non-coronary atherosclerosis; comorbidity with the calculation of the Charlson comorbidity index.

Ultrasound examination of the carotid arteries. The study will include the assessment of a number of quantitative and qualitative plaque characteristics. A follow-up study is planned after 6 months.

Endpoints (cardiac death, rehospitalization due to ACS, ischemic stroke/transient ischemic attack) will be recorded in patients of the main group during a 2-year follow-up.

Conclusion. This study is intended to substantiate an alternative approach to the currently generally accepted strategy of secondary prevention in patients after ACS, which is of great importance given the high social and medical significance of this problem.

Keywords. Carotid plaque; acute coronary syndrome; secondary prevention of MACE.

Введение

Несмотря на широкое распространение инвазивных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и появление все более эффективных схем медикаментозной терапии ИБС, частота повторных сердечно-сосудистых событий среди лиц, перенесших ОКС, остается высокой – 7–9% в течение 1 года после ОКС [1]. Причиной их развития является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой вторичной профилактики. В настоящее время ее качество определяется достижением «целевых» значений традиционных факторов риска атеросклероза (ТФР) – холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), артериального давления, гликозилированного гемоглобина при сахарном диабете (СД) и т.д. Тем не менее значительная частота осложнений наблюдается даже в случае достижения оптимального контроля ТФР [2]. Такой результат, вероятно, связан с тем, что ТФР обуславливают вариабельность тяжести атеросклероза лишь на 20% [3]. Поэтому даже оптимальный контроль ТФР не гарантирует стабилизации атеросклероза.

Альтернативным методом контроля стабилизации атеросклероза является сосудистая визуализация. Из двух ее важнейших методов (оценка коронарного кальциевого индекса при компьютерной томографии и УЗ-сканирование сонных артерий) последний имеет преимущества в виде отсутствия лучевой нагрузки, хорошей воспроизводимости, более высокой разрешающей способности, возможности корректной оценки динамики атеросклеротической нагруженности на фоне холестеринснижающей терапии.

Мы предположили, что характер изменения параметров каротидной АСБ в динамике может быть более точным критерием стабилизации атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем традиционный косвенный подход, основанный на контроле ТФР. Настоящее исследование запланировано с целью проверки этой гипотезы.

Обоснование исследования

Актуальность вторичной кардиоваскулярной профилактики и ее ограничения

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. При этом 75% смертей от ССЗ приходится на страны со средним и низким уровнем дохода, к которым относится и Российская Федерация [4]. В 2010-х гг. сердечно-сосудистая смертность в РФ была в 3–5 раз выше, чем в странах Западной Европы и США [5], составляя около 500/100 тыс. населения, при этом основная ее доля (300/100 тыс. населения) приходилась на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [6]. Показатель количества лет жизни, утраченных в результате инвалидности и преждевременной смерти от ИБС (DALY на 100 тыс. населения) был

в 2016 г. в РФ выше, чем в странах западной Европы и США в 3–6,6 раза среди женщин и 2,8–3,7 раза среди мужчин. В свою очередь доля смертности от острого инфаркта миокарда в структуре ИБС составляет в развитых странах 31–44% [7].

Несмотря на широкое использование инвазивной стратегии лечения острого коронарного синдрома и постоянную оптимизацию медикаментозной терапии ОКС и вторичной профилактики, в течение 1 года после ОКС частота тяжелых сердечно-сосудистых событий остается на уровне 7–9% [1]. Следует отметить, что данная цифра получена в рамках клинического исследования с высокой приверженностью пациентов терапии, в реальной практике она, очевидно, еще выше. В РФ смертность от ИМ среди мужчин была на уровне $116,4 \pm 2,24$ на 100 тыс. и включала $35,3 \pm 1,2$ на 100 тыс. от повторного ИМ. Среди женщин при смертности от ИМ $26,9 \pm 0,9$ на 100 тыс. $5,8 \pm 0,4$ на 100 тыс. приходилось на долю повторного ИМ [7].

Причиной развития повторных сердечно-сосудистых событий после ОКС является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой вторичной профилактики. В настоящее время в качестве критерия адекватности последней используется клинико-лабораторный контроль нескольких основных традиционных факторов риска атеросклероза (ТФР): артериальной гипертензии (АГ), курения, гликозилированного гемоглобина при сахарном диабете (СД), холестерина ЛНП. Ключевым инструментом вторичной профилактики является снижение ХС ЛНП – важнейшего фактора риска атеросклероза [8]. Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов с ИБС в международных рекомендациях снижался трижды за последние 15 лет [9, 10]. Приведенные в действующих рекомендациях значения ХС ЛНП, как правило, достигаются назначением комбинации статинов высокой мощности, ингибитора кишечной абсорбции холестерина эзетимиба и в ряде случаев дорогостоящих парентеральных препаратов, подавляющих синтез или блокирующих PCSK9. При этом имеются потенциальные риски высоких доз гиполипидемических препаратов и «избыточно» низких уровней ХС ЛНП: в связи с относительно небольшим временем применения современных схем терапии и достижения очень низких значений ХС ЛНП долгосрочные данные по безопасности отсутствуют [11].

Следует отметить также, что значительная частота осложнений наблюдается даже в случае достижения в результате лечения «оптимального» контроля ТФР [2]. Неполный успех подхода к вторичной профилактике, основанного на контроле ТФР, объясним. Его принципиальный недостаток состоит в том, что ТФР обуславливают вариабельность тяжести атеросклероза лишь в малой степени – около 20% [3]. Поэтому даже полный контроль ТФР на уровне рекомендуемых в настоящее время значений не гарантирует стабилизации атеросклероза (по-видимому, возможна и обратная ситуация).

Потенциал ультразвуковой визуализации сонных артерий во вторичной профилактике ИБС

Альтернативным подходом к контролю стабилизации атеросклероза является сосудистая визуализация. Известно, что расхождение результатов традиционной риск-стратификации и оценки риска на основе данных ультразвуковой визуализации каротидного атеросклероза наблюдается в 80% случаев [12]. По сравнению с другим важнейшим методом визуализации атеросклероза (оценкой коронарного кальциевого индекса при компьютерной томографии) ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий имеет преимущества в виде отсутствия лучевой нагрузки, хорошей воспроизводимости, более высокой разрешающей способности, возможности корректной оценки динамики атеросклеротической нагруженности на фоне холестеринснижающей терапии. Последнее особенно существенно для пациентов с ОКС, которым такая терапия назначается в 100% случаев. Изучение динамики параметров каротидной АСБ предлагалось для контроля эффективности холестеринснижающей терапии в первичной профилактике [13]. Аналогичный подход у лиц с манифестированной ИБС рутинно не используется. Между тем, по европейским данным, у лиц с ОКС частота выявления атеросклеротической бляшки сонных артерий превышает 50% [14]. С учетом более раннего развития и тяжелого течения атеросклероза в российской популяции можно рассчитывать, что этот показатель среди российских пациентов будет более высоким. Это позволит оценить динамику параметров каротидной АСБ у большей части лиц с ОКС.

Для оценки атеросклеротической нагруженности сонных артерий наиболее часто используется расчет суммарной площади атеросклеротической бляшки (СПАСБ). Этот показатель у лиц среднего риска без манифестированного атеросклеротического ССЗ изменяется в среднем на 3–4 мм² в год [15]. У лиц очень высокого и экстремального риска, к которым относятся пациенты после ОКС, можно ожидать более быстрой динамики. Эта цифра существенно меньше погрешности измерения при УЗ-сканировании (1 мм² у тренированного специалиста при точном соблюдении протокола [15]), что обеспечивает возможность надежной оценки динамики СПАСБ. Согласно данным Spence et al., среди лиц, получавших статины, стабилизация/регресс АСБ (динамика СПАСБ за год <5 мм² или уменьшение >5 мм²) наблюдалась у 70%, а прогрессирование (увеличение >5 мм² за год) – у 30% [16].

Кроме СПАСБ, УЗ-сканирование позволяет оценить динамику качественных параметров бляшки, отражающих ее состав и «уязвимость», т.е. склонность к атеротромбозу. Считается, что показатель медианы серой шкалы (GSM), отражающий ультразвуковую плотность АСБ и, соответственно, ее морфологию, повышается на фоне эффективной

терапии за счет увеличения доли соединительной ткани и уменьшения липидно-некротического компонента АСБ. Статистически достоверные изменения GSM на фоне терапии статинами наблюдаются уже через месяц, а через 6–12 месяцев составляют, по разным данным и на фоне терапии разной интенсивности, от 10 до 50% [17]. Таким образом, отслеживание этого показателя в динамике также может позволить делать выводы о том, достигнута ли стабилизация атеросклероза. Этому способствует хорошая воспроизводимость показателя GSM (внутриисследовательская вариабельность 1, при диапазоне показателя от 0 до 250) [15]. Значение состава АСБ для прогноза является дискуссионным [18], а его динамики – малоизучено, так что получение данных по этому вопросу весьма актуально.

Мы предполагаем, что оценка динамики каротидной АСБ, которая непосредственно отражает динамику атеросклеротического процесса, является более точным критерием стабилизации атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем традиционный косвенный подход, основанный на контроле ТФР. Подтверждение этой гипотезы в планируемом исследовании позволит персонализировать мероприятия вторичной профилактики после ОКС, добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и оптимизации расходования медицинских ресурсов.

Цель исследования

Основной целью исследования является изучение возможности использования динамики количественных и качественных ультразвуковых характеристик АСБ экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА) как независимого предиктора развития сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома (ОКС).

Кроме этого, планируется решение следующих задач.

1. На первом этапе выполнения протокола исследования будут собраны данные о распространенности атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) среди российских пациентов с ОКС (кросс-секционный анализ), а также выявлена доля стенозирующих поражений. При этом планируется выявить основные предикторы наличия и тяжести поражения БЦА. Как уже указывалось, уровень наиболее значимых ТФР: расчетный сердечный риск по шкалам, используемым в первичной профилактике, и фактическая тяжесть каротидного атеросклероза, имеют невысокую корреляцию. В связи с этим планируется оценить, каков удельный вес традиционно оцениваемых факторов риска в развитии каротидного атеросклероза у лиц с ОКС, и выявить ТФР, наиболее значимые в отношении каротидного атеросклероза.

2. Предполагается найти исходные количественные и качественные и характеристики

каротидной АСБ, являющиеся маркерами неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий в течение первого года после ОКС.

Как указывалось выше, дизайном исследования предусмотрена динамическая оценка параметров каротидной АСБ через полгода после первичного обследования. Вместе с тем исходные параметры каротидной АСБ, отражающие атеросклеротическую нагруженность и «уязвимость» АСБ, могут иметь самостоятельное прогностическое значение. Подтверждение этой гипотезы позволит уже при индексной госпитализации по поводу ОКС улучшить риск-стратификацию пациентов и выявить нуждающихся в наиболее агрессивной терапии.

3. Протоколом предусмотрена регистрация сердечно-сосудистых осложнений у лиц без АСБ каротидного бассейна в момент индексной госпитализации. Сравнение полученных данных с данными пациентов, имевших каротидную АСБ на исходном визите, позволит оценить, имеется ли независимое прогностическое влияние нестенозирующего каротидного атеросклероза на исходы ОКС.

4. Также планируется оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений после ОКС в зависимости от степени контроля ТФР в ходе лечения.

В исследовании планируется получить подтверждение данных о влиянии оптимального контроля ТФР на прогноз и сравнить частоту исходов при различных сочетаниях уровня контроля ТФР

и признаков стабилизации АСБ по данным сосудистой визуализации.

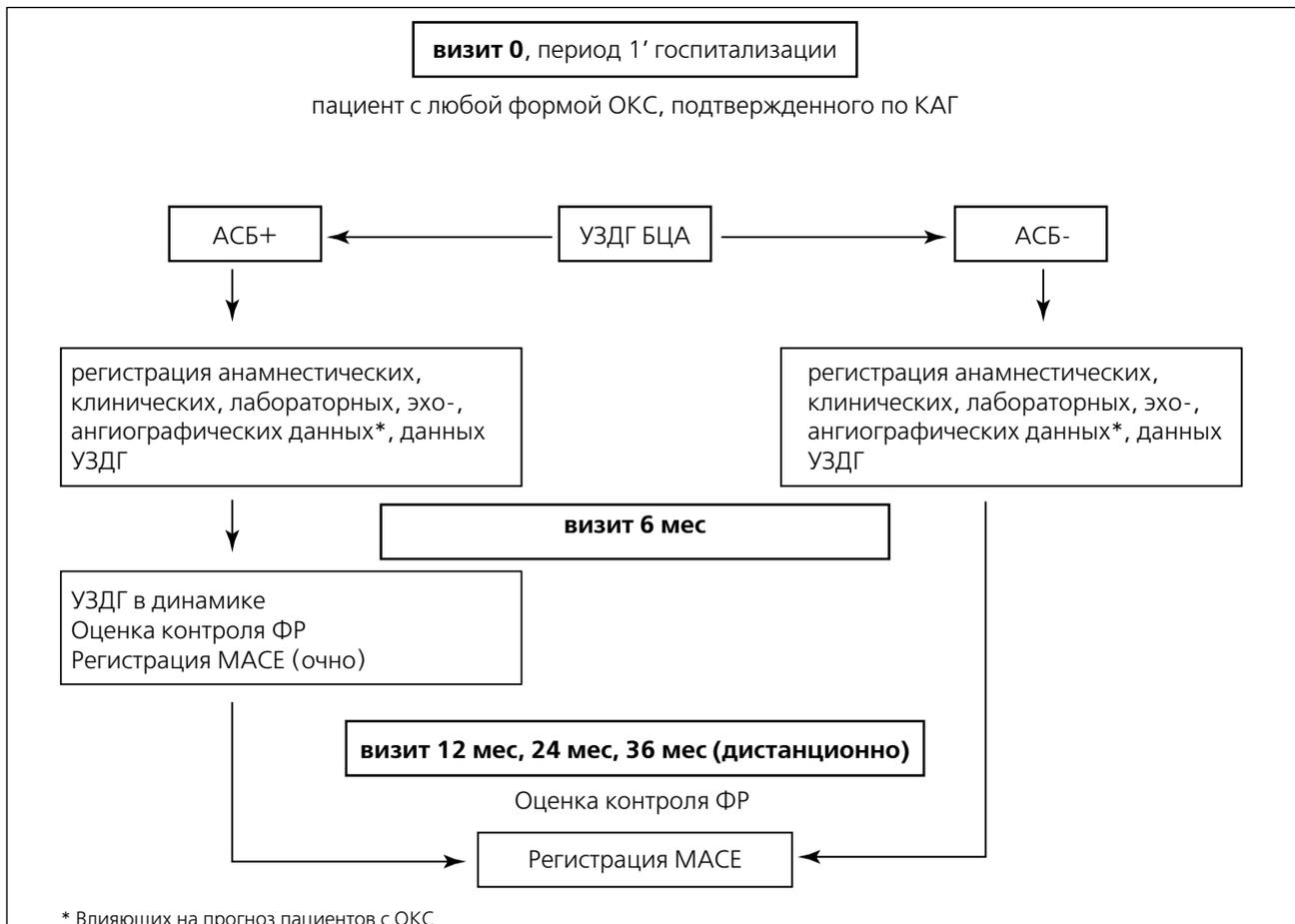
В случае подтверждения основной гипотезы стабилизация каротидной АСБ будет являться маркером достаточного для данного пациента контроля основных модифицируемых факторов риска и отсутствия необходимости в усилении терапии, в т.ч. за счет наиболее дорогостоящих парентеральных препаратов, направленных на подавление PCSK9. Напротив, отсутствие стабилизации АСБ по ультразвуковым критериям будет являться маркером недостаточного контроля ТФР и неблагоприятного прогноза для данного пациента, в т.ч. в случае достижения их «целевого» уровня факторов риска. В этом случае потребуются усиление терапии. Такой подход может привести к повышению эффективности лечения пациентов, перенесших ОКС, и улучшению исходов, а также оптимизировать ресурсы здравоохранения.

Материал и методы

Дизайн исследования

На рисунке 1 представлен дизайн исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Перед включением в исследование пациенты будут подписывать информированное согласие по стандартной процедуре.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Критерии отбора пациентов**Критерии включения:**

- ОКС любого типа, подтвержденный коронарографией
- основная группа (АСБ+): наличие каротидной АСБ, выявленной при ДС БЦА
- дополнительная группа (АСБ-): отсутствие каротидной АСБ при ДС БЦА

Диагноз ОКС будет ставиться на основании стандартных критериев [19, 20]. Для включения в исследование необходима верификация диагноза при коронарографии (выявление как минимум одного сужения основных эпикардиальных артерий или их крупных ветвей >50%).

Подключичная и экстракраниальные отделы сонной артерии будут обследованы для выявления АСБ, определяемой по критериям Манхеймского консенсуса [21]. Пациенты, у которых будет подтверждено наличие каротидной АСБ в период первичной госпитализации по поводу ОКС, будут включены в основную группу, пациенты без АСБ – в дополнительную.

Критерии исключения:

- ФВ <30% и/или СН IV ф.к. по NYHA при выписке
- планируемая операция КШ
- непереносимость статинов
- тяжелая коморбидная патология с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года

В исследование не будут включены пациенты, имеющие высокий риск смерти от причин, не связанных с атеротромботическими событиями, в т.ч. пациенты с низкой ФВ ЛЖ. В исследование не будут включены пациенты, у которых планируется АКШ в качестве первичного метода реваскуляризации в связи со значительным отличием клинических характеристик этих пациентов от большей части пациентов с ОКС. Ожидаемая доля таких пациентов – 5–10% [22, 23].

Реваскуляризация и медикаментозная терапия

Объем реваскуляризации будет определяться специалистами отделений интервенционных методов диагностики и лечения. В отсутствие противопоказаний целью будет являться проведение полной реваскуляризации и использование стентов 2 поколения с лекарственным покрытием. Будут регистрироваться характеристики коронарной анатомии (число артерий с гемодинамически значимыми поражениями, балл SYNTAX и SYNTAX II для ЧКВ [24]), число и тип установленных стентов, успешность стентирования по ангиографическим критериям.

Назначение медикаментозной терапии будет осуществляться врачами-кардиологами по обычным стандартам. Целью будет являться назначение оптимальной медикаментозной терапии, в т.ч., как правило, двойной антитромбоцитарной терапии, бета-адреноблокатора, ингибитора РААС, статина

высокой мощности. По показаниям, по прошествии 12 месяцев после ОКС пациентам с многососудистым поражением и дополнительными факторами риска будет назначаться низкая доза ривароксабана в дополнение к антиагреганту [25]. Контроль терапии на амбулаторном этапе будет осуществляться врачами амбулаторного звена, а также сотрудниками ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Целью ОМТ является достижение контроля основных ТФР атеросклероза (АД, холестерин ЛНП, гликозилированный гемоглобин при СД, курение, гиподинамия) в соответствии с действующими рекомендациями [9, 11, 19, 20, 26].

Основные параметры, регистрируемые в период индексной госпитализации

Планируется регистрировать стандартные клинические, анамнестические и лабораторные характеристики, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. на уровень основных ТФР атеросклероза, включая психосоциальный (для оценки физической активности пациентам будет предложен разработанный нами опросник); тип ОКС; класс Killip; балл GRACE для ОКС без подъема сегмента ST; максимальный уровень сердечного тропонина; эхокардиографические характеристики тяжести ОИМ (локализация, площадь поражения, ФВ); наличие некоронарного атеросклероза (ЗПА, анамнез ишемического инсульта/ТИА); наличие коморбидности (ХОБЛ; ДЗСТ, тяжелые заболевания печени, ФП и др.) с расчетом индекса коморбидности Charlson [27].

Ультразвуковое исследование сонных артерий

Исследование сонных артерий будет проводиться с помощью ультразвукового линейного датчика с высоким разрешением (13 МГц) в В-режиме. Будут визуализированы на всем протяжении доступные визуализации экстракраниальные сегменты сонной артерии (общая сонная артерия, бифуркация и проксимальные 2/3 внутренней сонной артерии по дальней и ближней стенке), а также устье подключичной артерии с двух сторон в разных проекциях с целью визуализации максимальной площади АСБ. Критерием наличия атеросклероза будет визуализация атеросклеротической бляшки (АСБ), определяемой согласно Манхеймскому соглашению как локальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% в сравнении с окружающими участками, или локальное утолщение стенки более чем на 1,5 мм с его протрузией в просвет артерии [21].

Планируется оценка следующих количественных параметров: локализация АСБ; количество АСБ; высота АСБ, площадь АСБ и степень стенозирования просвета по диаметру и площади по методике ESCT [28]. Суммарная высота АСБ будет измеряться как сумма максимальных высот всех выявленных АСБ. Площадь АСБ (см²) будет измеряться в одной продольной плоскости и проекции; будет выби-

раться та проекция, где площадь АСБ наибольшая. Для расчета площади АСБ она будет обводиться по периметру [5]. В случае наличия нескольких бляшек все значения площади АСБ будут суммироваться и таким образом будет рассчитываться суммарная площадь АСБ.

Будет проводиться оценка качественных характеристик АСБ: экзогенность АСБ по модифицированной классификации Gray-Weale et al.; GSM-анализ [29].

В случае выявления каротидной АСБ при индексной госпитализации предусмотрено повторное дуплексное сканирование сонных артерий через 6 месяцев с оценкой динамики количественных и качественных параметров каротидной АСБ. Сформулированы критерии регресса, стабилизации и прогрессирования АСБ по величине изменения СПАСБ, а также по качественным показателям, в том числе по показателю GSM.

Конечные точки

В качестве конечных точек будут регистрироваться:

- сердечная смерть
- повторная госпитализация в связи с ОК (верификация по коронарографии)
- ишемический инсульт/ТИА

Выбор данных конечных точек обусловлен тем, что 1) основное внимание в исследовании уделяется оценке качества профилактики событий, связанных с прогрессированием атеросклероза/атеротромбоза и 2) перечисленные «твердые» конечные точки можно верифицировать, тем самым избегая избыточной регистрации событий, связанных только с субъективными параметрами.

Регистрация конечных точек будет производиться при очном визите пациентов, имеющих каротидную АСБ (6 мес.), а также на последующих визитах у пациентов обеих групп дистанционно на основании представленной медицинской документации.

Статистика

Наблюдательное исследование.

Расчет размера выборки проводился с помощью специализированного программного обеспечения (SAS OnDemand for Academics) для проверки равенства/неравенства долей в двух группах с учетом заданного клинически значимого различия [30,31].

В качестве первичной переменной эффективности выбрана доля пациентов, у которых до завершения наблюдения выявлялись сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Размер выборки был рассчитан для проверки нулевой гипотезы о равенстве частоты ССО в группе с прогрессированием АСБ («прогрессирование») и в группе сравнения («без прогрессирования»).

Для расчета размера выборки использовался метод нормальной аппроксимации Walters для анализа точного метода Фишера. Этот метод базируется на тесте с аналогичными показателями мощности – арксинусовым тестом с коррекцией

на непрерывность. Предполагается, что ее распределение соответствует стандартному нормальному. Примерная мощность (power) для одностороннего (upper/lower one-sided) сбалансированного случая генерализуется на несбалансированные и двухсторонние случаи (two-sided). Решение для количества наблюдений N получается численным обращением уравнения для мощности.

Для проверки нулевой гипотезы с помощью точного критерия Фишера при уровне значимости 5%, мощности статистического теста не менее 80%, при частоте ССО в первый год наблюдения – 10%, во второй год наблюдения – 7% и в третий год наблюдения – 5% были сделаны следующие экспертные предположения. Соотношение числа лиц с прогрессированием бляшки и без прогрессирования – 3:7 [32]. Клинически значимое соотношение частот MACE в группах $RR \geq 2$ (при RR менее 2 связь считается слабой и уязвимой к конфаундингу). Тогда соотношение частот ССО в группе «прогрессирования» и «без прогрессирования» составит (с учетом разного времени наблюдения за пациентами) 25,6% и 12,4%, соответственно, за весь период наблюдения. При таких условиях для достижения необходимой мощности надо включить в исследование 356 пациентов. Учитывая возможную потерю при наблюдении до 7% участников, общее число включенных в исследование должно составить 380 человек.

Кросс-секционное исследование.

Для сравнения пациентов, имеющих и не имеющих каротидную АСБ на визите 0, достаточно соотношения пациентов в группах сравнения (АСБ+ : АСБ-) не более 4:1 [33]. По предварительным собственным данным, ожидаемое соотношение чуть более 2:1, что позволит провести кросс-секционный анализ только среди пациентов, включенных в наблюдательную часть исследования.

Заключение

Планируемое нами исследование призвано обосновать альтернативный общепринятому сегодня подход к контролю качества проводимой вторичной профилактики у лиц с ОК. Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость данной проблемы, мы рассчитываем, что полученные результаты позволят оптимизировать алгоритм ведения и терапию этой многочисленной группы пациентов, что в конечном счете приведет к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и даст возможность оптимизировать ресурсы здравоохранения.

Конфликт интересов

Финансирование из средств государственного задания Минздрава России № 056–00068–22–00 на 2022 г. и плановый период 2023 и 2024 гг. в части прикладных научных исследований.

Список литературы / References

1. Schüpke S, Neumann FJ, Menicelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wübrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
2. Maron DJ, Boden WE. Why optimal medical therapy should be a universal standard of care. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):774-776. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.018.
3. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke.* 2012;43(7):1755-1760. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651059.
4. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD> (Дата обращения 02.06.2022).
5. Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6):5-10. In Russian. (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):5-10.
6. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015;46(5):328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
7. Gerasimov AA. Epidemiological aspects of myocardial infarction in the Russian Federation : abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. M., 2019. 24 p. In Russian. (Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.)
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Bershtein LL. A brief guide to cardiovascular prevention. M., 2021. 104 p. In Russian. (Берштейн Л.Л. Краткое руководство по кардиоваскулярной профилактике. М.: ГЭОТАР-медиа, 2021. 104 с.)
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1046-e1081. doi: 10.1161/CIR.0000000000000624.
12. van den Oord SC, ten Kate GL, Sijbrands EJ, van der Steen AF, Schinkel AF. Effect of carotid plaque screening using contrast-enhanced ultrasound on cardiovascular risk stratification. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):754-759. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.033.
13. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2014;271(2):381-389. doi: 10.1148/radiol.14131020.
14. Fichtel J, de Labriolle A, Giraudeau B, Arbeille P, Charbonnier B. Reducing risk of stroke in patients with acute coronary syndrome: is screening for asymptomatic carotid disease useful? *Heart Vessels.* 2008;23(6):397-402. doi: 10.1007/s00380-008-1065-6.
15. Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Sturlaugsdottir R, Gudmundsdottir A, Eiriksdottir G, Thorsson B, et al. Longitudinal Changes in Size and Composition of Carotid Artery Plaques Using Ultrasound: Adaptation and Validation of Methods (Inter- and Intraobserver Variability). *J Vascular Ultrasound.* 2014;38(4):198-208. doi:10.1177/154431671403800402.
16. Spence JD, Hackam D. Treating Arteries Instead of Risk Factors. A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis Stroke. 2010;41:1193.
17. Ibrabimi P, Jasbani F, Bajraktari G, Wester P, Henein MY. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10734-10747. doi: 10.3390/ijms160510734.
18. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):846-855. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.041.
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
21. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-296. doi: 10.1159/000343145.

22. Farmer D, Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 17;22(11):148. doi: 10.1007/s11886-020-01386-y.
23. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, Kuzmina-Krutetskaya AM, Volkov AV, Andreeva AE, et al. ISCHEMIA – the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site/ *Kardiologija.* 2017;57(10):12-19. In Russian. (Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., Кузьмина-Крутецкая А.М., Волков А.В., Андреева А.Е., Гумерова В.Е., Бутакова Ф.И., Сайганов С.А. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология.* 2017;57(10):12-19). <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10038>.
24. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013;381(9867):639-650. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.
25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
26. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2017;3(28):5-22. In Russian. (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галаявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дряпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3(28):5-22).
27. Zhang F, Bharadwaj A, Mohamed MO, Ensor J, Peat G, Mamas MA. Impact of Charlson Co-Morbidity Index Score on Management and Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;130:15-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.022.
28. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, et al.; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke.* 2012;43(3):916-921. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
29. Cismaru G, Serban T, Tirpe A. Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines.* 2021;9(4):418. doi: 10.3390/biomedicines9040418.
30. Machin D, Campbell MJ. *Statistical Tables for Design of Clinical Trials.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.
31. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics.* 1980;36(2):343-346.
32. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 2002;33(12):2916-2922. doi: 10.1161/01.str.0000042207.16156.b9.
33. Plavinsky SL. *Biostatistics: planning, processing and presentation of the results of biomedical research using the SAS system.* St. Petersburg, 2005. 559 p. In Russian. (Плавинский С.Л. Биостатистика : планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб: Изд. дом СПбМАПО, 2005. 559 с.).