

КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ
при остром инфаркте миокарда

CORONARY REPERFUSSION
in acute myocardial infraction

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk

E.V. Vyshlov, V.V. Ryabov

**CORONARY REPERFUSION
in acute myocardial infarction**

Monograph

Tomsk 2019

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

Е.В. Вышлов, В.В. Рябов

**КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ
при остром инфаркте миокарда**

Монография

Томск 2019

УДК 616.127-005.8-08
ББК54.101.4,45-5
В 955

Вышлов Е.В., Рябов В.В. Коронарная реперфузия
В 955 при остром инфаркте миокарда – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019. – 196 с.

ISBN 978-5-6040497-6-1

Острый инфаркт миокарда – это одно из наиболее социально значимых заболеваний. Учитывая, что основной патофизиологический механизм его развития – это атеротромботическая окклюзия коронарной артерии, наиболее эффективный способ ограничения зоны некроза миокарда является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. С этой целью используется тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство и их сочетание. В настоящей монографии предложен краткий исторический обзор развития науки об инфаркте миокарда, проблемах коронарной реперфузии, проанализированы основные клинические исследования и современные клинические рекомендации, а также представлены результаты собственных научных исследований по этому вопросу.

Монография рассчитана на специалистов, которые принимают участие в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, ангиохирургов, врачей скорой помощи, а также молодых ученых, занимающих этой проблемой.

УДК 616.127-005.8-08

Редакторы:

Р.С. Карпов – академик РАН научный руководитель НИИ кардиологии ТНИМЦ.

В.А. Марков – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ТНИМЦ и профессор кафедры кардиологии Сиб ГМУ.

Рецензенты:

С.И. Антипов – к.м.н., заведующий кардиологическим отделением Томской областной клинической больницы, Главный кардиолог Томской области.

В.В. Кашталап – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово.

ISBN 978-5-6040497-6-1

© Е.В. Вышлов, В.В. Рябов, 2019

© НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	9
Введение	11
ГЛАВА 1. Атеротромбоз как механизм окклюзии коронарной артерии	14
ГЛАВА 2. История тромболитической терапии	24
ГЛАВА 3. Тромболитические препараты.....	35
3.1. Стрептокиназа	37
3.2. Тканевой активатор плазминогена	41
3.3. Урокиназа	45
3.4. Стафилокиназа	48
3.5. Фортелизин	51
ГЛАВА 4. Методика проведения тромболизиса при инфаркте миокарда	59
4.1. Необходимые условия для проведения тромболизиса.....	59
4.2. Показания к проведению ТЛТ	60
4.3. Противопоказания к ТЛТ	60

4.3.1.	Абсолютные противопоказания.....	60
4.3.2.	Относительные противопоказания к ТЛТ	61
4.4.	Проведение ТЛТ: последовательность действий	61
4.5.	Схемы введения тромболитиков на догоспитальном этапе	62
4.6.	Схемы введения тромболитиков в стационаре	63
4.7.	Косвенные признаки реперфузии миокарда при тромболизисе.....	63
4.8.	Сопутствующая терапия при ТЛТ	64
4.9.	Осложнения тромболитической терапии.....	66
4.9.1.	Геморрагии	66
4.9.2.	Реперфузионные нарушения ритма и проводимости	70
4.9.3.	Гипотония	71
4.9.4.	Аллергические реакции.....	72
ГЛАВА 5.	Краткая история чрескожного коронарного вмешательства	75
ГЛАВА 6.	Первичное ЧКВ при STEMI.....	81
6.1.	Критерии коронарной реперфузии при первичном ЧКВ	81
6.2.	Основные термины и целевые временные интервалы при первичном ЧКВ.....	81
6.3.	Рекомендации по ЧКВ у пациентов, поступивших позже 12 часов от начала STEMI	82
6.4.	Некоторые аспекты выполнения ЧКВ	83
6.5.	Сопутствующая терапия при первичном ЧКВ	84
ГЛАВА 7.	Первичное ЧКВ или фармако-инвазивная реперфузия	87

7.1.	Время – миокард	87
7.2.	ЧКВ или тромболизис?.....	91
7.3.	Сравнение первичного ЧКВ и фармако-инвазивной реперфузии (собственные данные).....	97
ГЛАВА 8.	Коронарная реперфузия у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом ST	113
8.1.	Тромболитическая терапия	116
8.2.	Первичное ЧКВ	121
8.3.	Спасительное ЧКВ после тромболизиса	124
8.4.	Отсроченное рутинное ЧКВ после эффективного тромболизиса	125
8.5.	Рутинное ЧКВ после успешного тромболизиса у больных старческого возраста (собственные данные).....	127
ГЛАВА 9.	Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии	142
ГЛАВА 10.	Коронарная реваскуляризация у больных с инфарктом миокарда при кардиогенном шоке.....	154
10.1.	Механическая поддержка кровообращения при кардиогенном шоке.....	157
ГЛАВА 11.	Феномены микрососудистого повреждения миокарда при коронарной реперфузии	167
11.1.	Патогенез феномена микрососудистой обструкции, или no-reflow	168
11.2.	Диагностика феномена микрососудистой обструкции, или no-reflow	171

Коронарная реперфузия при остром инфаркте миокарда

11.3.	Патогенез феномена геморрагического пропитывания	173
11.4.	Диагностика геморрагического пропитывания миокарда	175
11.5.	Прогностическая значимость феноменов микрососудистого повреждения	179
11.6.	Частота развития МСО и ГМП (собственные данные).....	181
11.7.	Лечение и профилактика феноменов МСО и ГПМ	186
SUMMARY		195

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	–	артериальное давление
АКШ	–	аорто-коронарное шунтирование
АСК	–	ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВАБК	–	внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВГН	–	верхняя граница нормы
ГПМ	–	геморрагическое пропитывание миокарда
ДГЭ	–	догоспитальный этап
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИСКА	–	инфаркт-связанная коронарная артерия
КА	–	коронарная артерия
КАГ	–	коронарная ангиография
КФК	–	креатинфосфокиназа
КФК-МВ	–	МВ-фракция креатинфосфокиназы
КШ	–	кардиогенный шок
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
МСО/МВО	–	микрососудистая/микровазкулярная обструкция

НМГ	–	низкомолекулярный гепарин
НФГ	–	нефракционированный гепарин
ОИМ	–	острый инфаркт миокарда
ОКС	–	острый коронарный синдром
ПМК	–	первый медицинский контакт
СК	–	стрептокиназа
СМП	–	скорая медицинская помощь
ТЛТ	–	тромболитическая терапия
ФГ	–	фибриноген
ФЖ	–	фибрилляция желудочков
ЧКВ	–	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКМО	–	экстракорпоральная мембранная оксигенация
STEMI	–	ST elevation myocardial infarction/ инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST остается одним из наиболее социально значимых заболеваний. В последние годы его значение в России даже возросло, что связано с большими финансовыми государственными вложениями в строительство и оборудование системы первичных и региональных сосудистых центров для лечения этой патологии. Российское государство и общество вправе ожидать результат этого финансирования в виде снижения летальности от острого инфаркта миокарда (ИМ). Поэтому обсуждение организационных и медицинских проблем, а также поиск оптимальных решений по этому вопросу приобретает дополнительную актуальность.

Острый инфаркт миокарда в промышленно развитых странах, в том числе и в России, является одной из ведущих причин смертности населения. Это результат урбанизированного образа жизни: малая физическая активность, высококалорийное питание, курение и психо-эмоциональные стрессы ведут к метаболическому синдрому, атеросклерозу и сосудистым катастрофам.

За 1–2 поколения преимущественно сельское население переместилось в города, затем произошла роботизация промышленности, массовая автомобилизация, условия жизни кардинально изменились, а большинство привычек, связанных с питанием и физическими нагрузками, остались прежними. Поэтому для глобального решения этой проблемы необходимо менять эти привычки, что в настоящее время медленно, но происходит. Эта задача решается путем объяснения населению причин сосудистых катастроф – инфарктов миокарда и мозговых инсультов – и предложением/пропагандой принципов здорового образа жизни. Врачи, и в первую очередь кардиологи, должны своим примером показывать и доказывать эффективность такого подхода.

Но это работа на популяционном уровне. Если же у пациента все-таки развился инфаркт миокарда, нужны технологии, которые наиболее эффективно помогут конкретному пациенту. До 2-й половины XX в. инфаркт миокарда был относительно редкой патологией. Больные с этим заболеванием лечились в общетерапевтических отделениях, что сопровождалось высокой летальностью в результате первичной фибрилляции желудочков. Для решения этой проблемы в странах Западной Европы, северной Америке и Австралии в 60-х гг. начали создавать палаты (блоки) интенсивной терапии для острых коронарных больных. Практически параллельно в начале 70-х гг. по инициативе академика Чазова Е.И. такие палаты начали создавать и в Советском Союзе. Наблюдение и лечение острых коронарных больных в таких палатах позволило практически исключить первичную фибрил-

ляцию желудочков как причину смерти и в результате снизить летальность у этой категории больных почти в 2 раза.

Учитывая, что острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – это, как правило, результат атеротромботической окклюзии коронарной артерии, наиболее эффективным способом ограничения зоны некроза миокарда является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Сначала с этой целью использовали тромболитическую терапию, пионером которой также был академик Чазов Е.И., затем – первичную ангиопластику или их сочетание в виде фармако-инвазивной реперфузии. Своевременная коронарная реперфузия позволила дополнительно снизить летальность в 1,5–2 раза.

Коллектив отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра более 30 лет занимается проблемами коронарной реперфузии при инфаркте миокарда в разных ее аспектах. В настоящей монографии представлены основные теоретические и практические вопросы по лечению инфаркта миокарда в отношении реперфузии: и данные литературы по этому вопросу, и результаты работы нашего коллектива.

ГЛАВА 1.

АТЕРОТРОМБОЗ КАК МЕХАНИЗМ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Атеросклероз коронарных артерий можно рассматривать как доброкачественное заболевание, так как его медленное прогрессирование сопровождается развитием коллатералей и при отсутствии коронарного тромбоза не создает большой опасности для жизни человека [1]. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе и инфаркта миокарда (ИМ), происходит в подавляющем большинстве случаев в результате или разрыва атеросклеротической бляшки, или эрозии эндотелия на ней. Абсолютное большинство случаев ОКС (до 75%) обусловлены разрывом бляшки с распадом [2]. Эрозия эндотелия выявляется на аутопсии в 40% случаев внезапной смерти и в 25% случаев ИМ [3]. При анализе случаев внезапной смерти обнаружение эрозии эндотелия ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов, курением, женским полом и более низким отно-

шением общего холестерина к липопротеидам высокой плотности по сравнению с разрывом бляшки [4–6].

Для развития ОКС обязательно наличие критического стеноза коронарной артерии: такой стеноз обнаруживается менее, чем в половине случаев [6–8]. Основную роль играет не размер бляшки, а ее тип, т.е. состав и биология: богатые липидами и мягкие бляшки более опасны, чем твердые и богатые коллагеном [1, 9]. Тромбоз, который происходит на бляшке, вызывающей сильный стеноз, в большинстве случаев приводит к полной окклюзии коронарной артерии (КА), но благодаря хорошо развитому за время роста бляшки коллатеральному кровообращению некроз миокарда при этом часто не развивается [10, 11]. Обычно клинически значимому повреждению эндотелия предшествует нарушение его функции. Обсуждается роль как традиционных (повышение ЛПНП, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, отягощенная наследственность), так и новых факторов риска (гипергомоцистеинемия, *Chlamydia pneumoniae*, *herpes virus* и пр.) в данном процессе [12]. Дисфункция эндотелия характеризуется нарушением продукции NO, повышением адгезии лейкоцитов и моноцитов, активацией тромбоцитов, усилением взаимодействия моноцитов и тромбоцитов с сосудистой стенкой, повышенным оксидативным стрессом и смещением баланса вазорелаксации/вазоконстрикции в сторону последней [13, 14]. Сочетание данных факторов создает на поверхности эндотелия агрессивную провоспалительную среду, в условиях которой повышается активность тканевого фактора, и становится возможным запуск коагуляционного

каскада [15, 16]. Основным тромботическим стимулом при эрозии эндотелия считается коллаген, в то время как при повреждении бляшки тромбообразование сильно стимулируется липидным ядром за счет большого содержания в нем тканевого фактора [17].

Разрыв бляшки происходит в результате ослабления коллагенового каркаса, истончения и разрыва ее покрышки под действием металлопротеаз и других субстанций, выделяемых макрофагами [18, 19]. Морфологические исследования показали, что покрышка бляшки имеет уязвимые места, расположенные в ее плечевых регионах. Здесь выявляют скопления макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток [19, 20]. Поврежденные бляшки содержат в 6–9 раз больше макрофагов, чем стабильные [16]. Активация макрофагов происходит под влиянием цитокинов, выделяемых Т-лимфоцитами, и оксидативного стресса [16, 19, 22, 23]. Высокая частота позитивного ремоделирования, выявляемая при ранимых и поврежденных бляшках, отчасти объясняет тот факт, что 50–70% ОКС развиваются на основе небольших или умеренных стенозов [24]. Прочность фиброзной капсулы в основном определяется балансом факторов, влияющих на метаболизм коллагена. Покрышка бляшки богата коллагеном, что предполагает устойчивость к значительным механическим воздействиям. Тем не менее, это динамическая структура, определяемая соотношением синтеза коллагена под влиянием фактора роста и его деградации металлопротеазами активных макрофагов. Активные макрофаги могут также вызывать апоптоз и некроз глад-

комышечных клеток [2]. Т.о., баланс воспаления и репарации в атероме определяет ее устойчивость к повреждению [25, 26]. Триггером разрыва покрышки считают механический фактор, связанный с током крови и ритмичными движениями сердца. Такая относительно неинтенсивная, но длительно действующая нагрузка может, в конце концов, приводить к «изношенности» фиброзной покрышки до такой степени, что разрыв может произойти спонтанно, без видимой причины [27]. Большое значение имеет давление крови на бляшку, которое создает растягивающее напряжение. Если материал мягкой бляшки не выдерживает этого давления, оно передается на критически ослабленные участки покрышки, где и происходит разрыв [28. 29]. В качестве возможных пусковых механизмов разрыва бляшки рассматривают также вазоспазм и кровотечение из *vasa vasorum* атеромы [19, 30]. Невозможно выделить ключевой фактор, определяющий риск деструкции атеромы. Теоретически, такие ее характеристики, как локализация, размер, консистенция и состав липидного ядра, прочность фиброзной капсулы, степень локальной воспалительной реакции влияют на вероятность разрыва.

Внутрисосудистый тромбоз на месте повреждения эндотелия определяет клинический вариант большинства осложнений ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть) [24, 31]. Первичный тромб составляет тромбоцитарная пробка, биологический смысл которой заключается в закрытии места повреждения интимы от агрессивной среды крови. Этот процесс надо рассматривать как полностью физиологичный, ко-

торый направлен на заживление раневой поверхности. Но в ряде случаев в дальнейшем под влиянием тромбина к тромбоцитам может прикрепляться фибрин, что создает основу для формирования фибринового сгустка, вызывающего окклюзию коронарной артерии. Невозможно выделить ключевой фактор, объясняющий, почему в одних случаях тромбоз лимитируется на этапе тромбоцитарной пробки, а в других случаях развивается окклюдизирующий фибриновый тромб. Степень стенозирования, изменение геометрии сосуда, баланс коагуляционной и фибринолитической системы крови, выраженность дисфункции эндотелия, а также активность системного воспалительного ответа влияют на конечный вариант тромбообразования [15, 19, 25, 26].

При окклюдизирующем фибриновом тромбе обычно развивается острое повреждение миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. В случаях быстрого самопроизвольного, медикаментозного или механического восстановления проходимости артерии инфаркт удается предотвратить, или развивается мелкоочаговый инфаркт миокарда. При самопроизвольном ограничении тромбообразования, как правило, на этапе тромбоцитарного тромба, врач имеет дело с ОКС без подъема ST. При неокклюдизирующих тромбозах коронарных артерий тромб часто имеет многослойную структуру, отражающую последовательность и повторяемость тромбогенных стимулов. Клиническим отражением данной ситуации является волнообразность симптомов. Кроме этого, полагают, что мелкоочаговый некроз миокарда может быть

вызван эмболизацией дистального коронарного русла фрагментами частично лизирующегося тромба [25, 32].

Тонус КА является важным фактором, влияющим на коронарный кровоток при ИБС. Регуляция тонуса КА осуществляется гуморальными факторами и тесно связана с функцией эндотелия, лейкоцитов, тромбоцитов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Полагают, что состояние сосудистого тонуса определяется соотношением активности вазодилататоров и вазоконстрикторов. К вазодилататорам относят такие гуморальные факторы, как эндотелиальный релаксирующий фактор (NO), брадикинин, гистамин, аденозин, ряд простагландинов, эндотелиальный гиперполяризующий фактор. К вазоконстрикторам относят эндотелии, ангиотензин-1, вазопрессин, тромбоксан-A₂, катехоламины, серотонин. Многие из указанных факторов также влияют на гемостаз. Общепринятой точкой зрения является преобладание вазоконстрикторной активности в условиях нарушенной целостности эндотелия. Этот феномен также считается одним из проявлений дисфункции эндотелия [33].

В развитии ОКС отмечается некоторая закономерность, указывающая на большую роль активации симпатической нервной системы: инфаркт миокарда происходит чаще всего по утрам, особенно в первый час после пробуждения [34], при эмоциональном стрессе [35], физическом напряжении [36], при похолодании [37].

Однако далеко не все разорвавшиеся бляшки приводят к внутрисосудистому тромбозу. По данным Falk E., у 47 умерших от ИБС были обнаружены 103 разорвавшие-

ся бляшки, и только в 40 случаях наблюдался значительный тромбоз, который послужил причиной коронарной смерти. В остальных 63 случаях был отмечен быстрый рост бляшек, но без внутрисосудистого тромбоза [8].

Таким образом, ОКС – это результат целого комплекса системных и локальных процессов в организме, одним из ключевых которых является воспаление [38].

Литература

1. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2126–2146.
2. Falk E., Shah P., Fuster V. Coronary plaque disruption // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 657–671.
3. Arbustini E. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either athereclomy or angioplasty // *Am. J. Cardiol*. – 1995. – Vol. 75. – P. 675–682.
4. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2110–2116.
5. Davies M.J., Thomas A.C. Plaque Assuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina // *Br. Heart J*. – 1985. – Vol. 53. – P. 363–373.
6. Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1354–1363.
7. Davies M., Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac death // *N. Engl. J*. – 1984. – Vol. 310. – P. 1137–1140.

8. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi // *Br. Heart J.* – 1983. – Vol. 50. – P. 127–134.
9. Shah P.K., Forrester J.S . Pathophysiology of acute coronary syndromes // *Am. J . Cardiol.* – 1991. – Vol. 68 (suppl C). – P. 16C–23C.
10. Danchin N., Oswald T., Voiriot P. et al. Significance of spontaneous obstruction of high degree coronary artery stenoses between diagnostic angiography and later percutaneous transluminal coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P. 660–662.
11. Danchin N. Is myocardial revascularization for tight coronary stenosis always necessary // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 224–225.
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
14. Cybulsky M.I.Jr., Gimbrone M.A . Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis // *Science.* – 1991. – Vol. 251. – P. 788–791.
15. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point // *Thrombosis J.* – 2003. – Vol. 1. – P. 4.
16. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. et al. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3090–3097.
17. Toschi V., Gallo R., Lettino M. et al. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 594–599.
18. Shah P.K., Falk E., Badimon J. J. et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of

- atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1565–1569.
19. Shah P.K., Moreno P., Falk E. Pathophysiology of plaque rupture // *J.Vasc. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 244–258.
 20. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1276–1282.
 21. Kaarlinen M., Van der Wal A., Van der Loos C. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 606–612.
 22. Hansson G.K., Jonasson L., Seifert P.S. et al. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. – 1989. – Vol. 9. – P. 567–578.
 23. Maser A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events – exploring the hidden side of the moon // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1014–1016.
 24. Chyu K.Y., Shah P.K. The role of inflammation in plaque disruption and thrombosis // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 2 (2). – P. 82–91.
 25. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2126–2146.
 26. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76 (suppl. C). – P. 24–33.
 27. Mac Isaac A.I., Thomas J.D., Topol E.J. Toward the quiescent coronary plaque [Review Article] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 1228–1241.
 28. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V.R. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques // *Lancet*. – 1989. – Vol. 334. – P. 941–944.

29. Cheng G.C., Lorec H.M., Kamm R.D. et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 1179–1187.
30. Constantinides P. Cause of thrombosis in human atherosclerotic arteries // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66 (suppl. G). – P. 37G–40G.
31. Vorchheimer D.A., Fuster V. Inflammatory markers in coronary artery disease. Let prevention douse the flames // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 2154–2156.
32. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // *Кардиология*. – 1996. – №11. – С. 4–16.
33. Dinerman J.L., Mehta L. Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic Heart disease: insight into potential mechanisms and their clinical relevance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 207–222.
34. Goldberg R.J., Brady P., Muller J.E. et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 140–144.
35. Gelertn M.D., Hocham J.S. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P. 1512–1513.
36. Willich S.N., Lewis M., Lowel H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1684–1690.
37. Ornato J.P., Siegel L., Craren E.J. et al. Increased incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter // *Coron. Artery Dis.* – 1990. – Vol. 1. – P. 199–203.
38. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. – *Кардиология*. 2019. – № 59(8S). – С.15–23.

ГЛАВА 2.

ИСТОРИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

История тромболитической терапии (ТЛТ) тесно связана с историей изучения инфаркта миокарда (ИМ), взглядов на его патогенез. Ниже в хронологическом порядке представлены основные этапы этой совместной истории.

1772 г. – William Heberden ввел название „angina“ [1,2], что в настоящее время в англоязычной литературе чаще обозначается как „chest pain“. Но при этом ничего не было известно о причине и патогенезе этого состояния. До XIX в. острый инфаркт миокарда рассматривался как медицинский курьез [3].

1878 г. – Adam Hammer описал тромбоз коронарной артерии [4]. После этого в течение нескольких десятилетий основным способом изучения этиологии и патогенеза ИМ было только патологоанатомическое исследование и эксперименты на моделях животных.

1880 г. – Carl Weigert предположил связь между тромбозом коронарной артерии и инфарктом миокарда [5].



Рис. 2.1. В.П. Образцов

1882 г. – Julius Cohnheim отметил, что в случае нефатального инфаркта миокарда окклюзия коронарной артерии ведет к деструкции той части сердечной мышцы, которую кровоснабжает эта артерия [6].

1892 г. – William Osier описал инфаркт миокарда как последствие тромбоза или эмболизации коронарной артерии [7].

1899 г. – В.П. Образцов (рис. 2.1) впервые при жизни диагностировал инфаркт миокарда вследствие тромбоза венечной артерии сердца. «До этого никто при жизни инфаркт миокарда не диагностировал – это был диагноз секции» (из воспоминаний Н.Д. Стражеско, 1947 г.) [цит. по 8].



Рис. 2.2. Н.Д. Стражеско

1909 г. – В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско (рис. 2.2) дали классическое описание картины инфаркта миокарда, подчеркнули ведущее значение в его развитии тромбоза сосудов сердца и назвали это заболевание тромбозом венечных артерий сердца [9].

1912 г. – J. Herrick описал клинику «внезапного закрытия коронарных артерий», основные изменения ЭКГ при этом, а также впервые рекомендовал обязательный постельный режим больным ИМ [10].

1918 г. – Smith F.M. показал корреляцию между окклюзией коронарной артерии и изменениями на ЭКГ в эксперименте [11].

1933 г. – W. Tillet с соавт. установили свойство стрептококковых культур лизировать кровяной сгусток. Это была группа А β -гемолитического стрептококка, продуцирующего некую «фибринолитическую» субстанцию, которую авторы называли «стрептококковый фибринолизин» [12].

1941 г. – H. Milstone высказал предположение, что для реализации этой фибринолитической активности необходим некий «плазменный лизирующий фактор» [13].

1945 г. – L.R. Christensen нашел этому прямые доказательства. Он показал, что в плазме крови у человека находится энзим «плазминоген», который под действием «стрептококкового фибринолизина», названного им «стрептокиназой», превращается в активный протеолитический и фибринолитический энзим «плазмин» [4].

1948 г. – S. Sherry (рис. 2.3), W.S. Tillett и L.R. Christensen сообщили о первом опыте применения стрептокиназы в клинике. Они вводили «стрептококковый нуклеопротеин дезоксирибозы» для лизиса гнойного плеврального экссудата, содержащего фибриновые пленки [15].

1955 г. – W.S. Tillett с соавторами опубликовали результаты исследования по изучению влияния стрептокиназы на гематологические показатели и систему гемостаза при ее в/в введении у 10 больных [16].

1958 г. – A.P. Fletcher с соавт. опубликовали сообщение о первом в/в введении стрептокиназы больным ИМ [17]. Впервые было показано, что применение стрептокиназы у этих больных может снижать летальность, поэтому это является перспективным подходом для лечения больных ИМ. Однако долгое время метод тромболити-

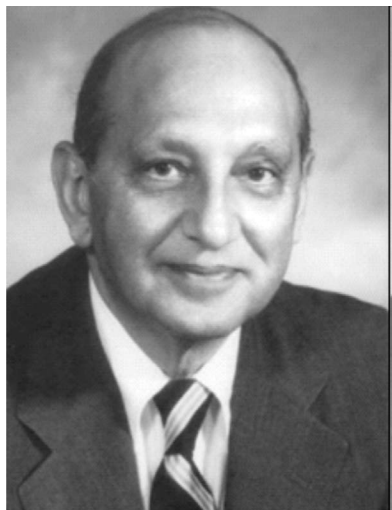


Рис. 2.3. Sol Sherry (1916–1993)

ческой терапии ИМ не получал широкого распространения [18]. Причиной этого являлось то, что предложенные способы ТЛТ острого ИМ были трудны для выполнения (6–24-часовое капельное введение очень больших доз фибринолизина и стрептокиназы) и опасны в связи с развитием длительного системного фибринолитического состояния. Наряду с этими трудностями в то время отсутствовали убедительные доказательства пользы от применения ТЛТ.

Этому способствовало отсутствие точных прямых методов доказательства эффективности ТЛТ.

1958 г. – F.M. Sones выполнил коронарную ангиографию, зафиксировал рентгеноконтрастное изображение правой коронарной артерии на киноплёнку [19].



Рис. 2.4. Е.И.Чазов

1976 г. – Е.И. Чазов (рис. 2.4) с сотрудниками провели внутрикoronарный тромболитизис фибринолизинoм после диагностической корoнарной ангиографии [20]. «Современная эра тромболитизиса началась в 1976 г., когда сотрудники ВКНЦ АМН СССР Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев, К.Е. Саргин, Г.В. Садовская, М.Я. Руда (рис. 3.6) во главе с академиком Е.И. Чазовым продемонстрировали возможность растворения тромба при инфаркте миокарда путем внутрикoronарного введения фибринолизина» [цит. по 8] (рис. 3.7, 3.8). Значение этой работы заключается не только в том, что тромб можно растворить внутрикoronарным введением тромболитика. Впервые была показана безопасность проведения КАГ при ОИМ. Кроме того, впервые было сообщено о том, что реканализация ИСКА приводит к более благоприятному течению заболевания (рис. 2.5).

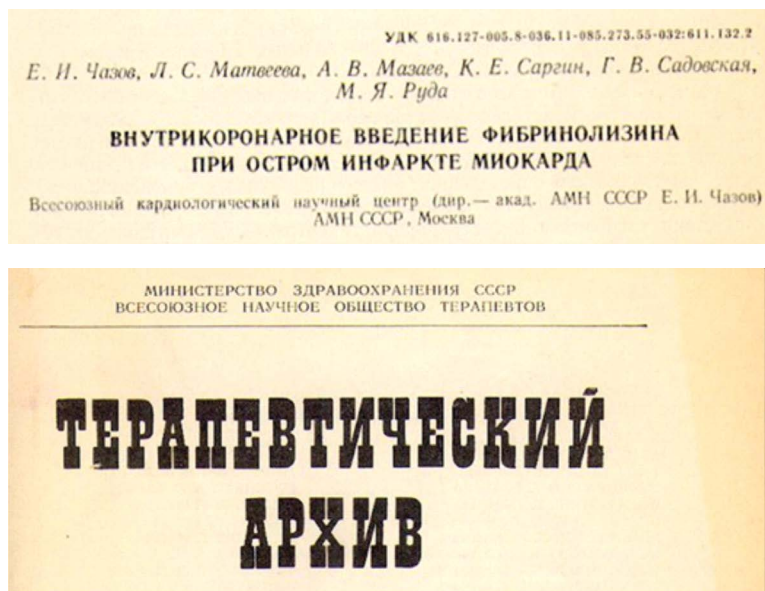


Рис. 2.5. Статья «Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда» в журнале «Терапевтический архив»

1978 г. – К.Р. Rentrop с соавт. провели внутрикоронарный тромболизис стрептокиназой [21].

1980 г. – Marcus De Wood на основе проведения коронарной ангиографии 517 пациентам в первые 24 ч ИМ убедительно показал тесную взаимосвязь коронарного тромбоза и крупноочагового ИМ [22].

1986 г. – исследование GISSI доказало, что тромболитическая терапия стрептокиназой статистически значительно уменьшает летальность от ИМ [23].

Выше представлен «генеральный» путь развития тромболитической терапии. Естественно, что были и

«тупиковые» направления на этом пути. В частности, параллельно с исследованием стрептокиназы в качестве тромболитика группой I. Innerfield активно изучался трипсин [24–27]. Они сначала провели исследования на животных (кроликах и собаках), в которых показали тромболитическую эффективность трипсина при внутривенном введении, причем тромболитический эффект проявлялся при введении довольно больших доз. При этом наблюдалось значительное уменьшение концентрации фибриногена в крови, и увеличивалось протромбиновое время. Помимо этого, авторы обнаружили, что при быстром введении препарат вызывает шоковую реакцию. Медленное инфузионное введение в течение 1,5–2 ч не вызывало побочных эффектов. Кроме тромболитического эффекта был обнаружен выраженный противовоспалительный эффект, проявляющийся при меньших дозах. В общей сложности было проведено 6456 внутривенных инфузий трипсина у 538 больных (!).

Больным с явлениями острого воспаления при различных заболеваниях (тромбофлебиты, артриты, инсульты, коронарный тромбоз и др.) вводили трипсин в дозе 10 мг в разведении 100 мл физиологического раствора. При этом внутривенную инфузию осуществляли очень медленно после первичного теста для выявления патологической реакции на трипсин. Введение трипсина в группе наблюдения осуществляли 2 раза в день в течение 5–7 дней. Среди больных с клиникой острого коронарного синдрома было 7 человек, причем у троих был острый инфаркт миокарда с давностью до 24 ч. Один больной из 7 умер, у остальных отмечалось значительное

улучшение, которое сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии, а также подтверждалось на ЭКГ, биохимическими и другими лабораторными параметрами.

Т.о., первое введение «тромболитика» больным с острым инфарктом миокарда было проведено в 1952 г. группой I. Innerfield. Учитывая большую частоту побочных эффектов, особенно при быстром введении, что требуется при ИМ, трипсин проиграл в сравнении со стрептокиназой и в настоящее время в качестве тромболитика не используется.

Литература

1. lleberdcn W. Some account of a disorder of the breast // Med. Trans.Coll. Physicians. – London, 1772. – Vol. 2. – P. 59–67.
2. Sikri N., Bardia A. A History of streptokinase use in acute myocardial infarction //Tex. Heart. Inst J.– 2007. – Vol. 34 (3). – P. 318–327.
3. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga //Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1771–1774.
4. Hammer A. Thrombosis of one of the coronary arteries of the heartdiagnosed during life (translated by Workman J.) // Can. J. Med. Sci. – 1878. – Vol. 3. – P. 353.
5. Weigert C. Ueber die pathologiische Gerinnugs-Vorgange // Arch. Path.Anat. (Virchow). – 1880. – Vol. 79. – P. 87–123.
6. Cohnheim J. Lectures on general pathology (translated from the German by A.B. McKee). – London: New Sydenham Society, 1889.
7. Osler W. The principle and practice of medicine. – D. Appleton, 1892.

8. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. – Киев : Феникс, 2001. – 250 с.
9. Obrastzov W., Straschesko N. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens // Z. Klin. Med. – 1910. – Vol. 71. – P. 116–125.
10. Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries // JAMA. – 1912. – Vol. 59. – P. 2015–2020.
11. Smith F.M. The ligation of coronary arteries with electrocardiographic Study // Archives Internal Medicine. – 1918. – Vol. 22. – P. 8–27.
12. Tillett W., Garner R. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci // J. Exp. Med. – 1933. – Vol. 58. – P. 485–502.
13. Milstone H. A factor in human normal blood which participates in streptococcal fibrinolysis // J. Immunol. – 1941. – Vol. 42. – P. 109–115.
14. Christensen L.R. Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin // J. Gen. Physiol. – 1945. – Vol. 28. – P. 363–383.
15. Sherry S., Tillett W.S., Christensen L.R. Presence and significance of desoxyribosenucleoprotein in the purulent pleural exudates of patients // Proc. Soc. Exper. Biol. – 1948. – Vol. 68. – P. 179.
16. Tillett W.S., Johnson A.J., McCarty W.R. The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients // J. Clin. Invest. – 1955. – Vol. 34. – P. 169–185.
17. Fletcher A.P., Alkjaersig N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans. Assoc. Am. Physicians. – 1958. – Vol. 71. – P. 287–296.
18. Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет // Кардиология. – 1989. – № 1. – С. 11–15.
19. Sones F.M. Cine coronary arteriography // Circulation. – 1959. – Vol. 20. – P. 773.

20. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаева А.В. и др. Внутрикоро-
нарное введение фибринолизина при остром инфаркте мио-
карда // Тер. архив. – 1976. – Vol. 4. – P. 8–19.
21. Rentrop K.P., Blanke H., Karsch K.R. et al. Acute myocardial
infarction: intracoronary application of nitroglycerin and
streptokinase // Clin.Cardiol. – 1979. – Vol. 2. – P. 354–363.
22. De Wood M.A., Spores J., Notske R. et al. Prevalence of
total coronary occlusion during the early hours of transmural
myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 303. –
P. 897–902.
23. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute
myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della
Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) // Lancet. – 1986.
– Vol. 1. – P. 397–402.
24. Innerfield I., Schwarz A., Angrist A. Intravenous trypsin: its
anticoagulant, fibrinolytic and thrombolytic effects // J. Clin.
Invest. – 1952. – Vol. 31. – P. 1049–1055.
25. Innerfield I., Angrist A., Benjamin J.W. Studies on trypsin. I. The
anticoagulant action of trypsin // Gastroenterology. – 1952. –
Vol. 20 (4). – P. 630–635.
26. Innerfield I., Schwarz A., Angrist A. The fibrinolytic and
anticoagulant effects of intravenous crystalline trypsin // Bull.
New York Acad. Med. – 1952. – Vol. 28. – P. 537–538.
27. Innerfield I., Schwarz A., Angrist A. Parenteral administration of
trypsin: clinical effect in 538 patients // JAMA. – 1953. – Vol. 152.
– P. 597–605.

ГЛАВА 3.

ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

По механизму действия все тромболитические средства можно разделить на 3 группы [1]:

1. Прямые фибринолитики, которые воздействуют непосредственно на фибрин. К ним относятся плазмин (фибринолизин) и некоторые грибковые протеазы.
2. Активаторы плазминогена: стрептокиназа, стафилокиназа, тканевой активатор плазминогена и урокиназа.
3. Непрямые фибринолитики. Вещества этой группы не вызывают непосредственной активации плазминогена и не оказывают прямого лизирующего воздействия на фибрин. Они усиливают фибринолиз относительно мягко, путем следующих механизмов:
 - повышение биосинтеза плазминогена или его активаторов (анаболические стероиды, никотиновая кислота);
 - усиление высвобождения активаторов плазминогена из тканей (гистамин, брадикинин, гепарин, простагландины);

- инактивация естественных ингибиторов фибринолиза (специфические антитела, соли тяжелых металлов);
- изменение структуры фибриногена или фибрина (арвин или анкрод, дефибраза, фибринспецифические антитела).

Из препаратов 1-й группы в клинической практике использовался только фибринолизин. В нашей стране начало разработки тромболитической терапии связано с работами Б.А. Кудряшова и Е.И. Чазова. Одним из достижений отечественных ученых является создание отечественного препарата фибринолизина [2]. Основная роль в этой работе принадлежала профессору Г.В. Андреевко. Выдающимся достижением отечественной кардиологии стало внутрикоронарное введение фибринолизина при ОИМ, которое впервые в мире 5 июня 1975 г. выполнили Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев, К.Е. Саргин, Г.В. Садовская, М.Я. Руда под руководством академика Е.И. Чазова [3]. В настоящее время в результате появления новых, более эффективных препаратов фибринолизин утратил свое значение.

Непрямые фибринолитики активируют фибринолиз достаточно слабо и поэтому в качестве тромболитиков, тем более при остром тромбозе, не используются. Широко применяется только гепарин, но не как активатор фибринолиза, а как наиболее эффективный антикоагулянт. Для проведения лекарственного тромболитизиса в настоящее время используются только активаторы плазминогена (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Схема фибринолиза и места в ней основных тромболитиков

3.1. Стрептокиназа

Стрептокиназа (СК) – прямой активатор плазминогена, продуцируется С-штаммами α -гемолитического стрептококка группы С. Это одноцепочечный полипептид, не содержащий углеводов, с молекулярной массой 47000 Д. Чтобы активировать фибринолитическую систему, СК образует комплекс с плазмином, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению его активного центра. Комплекс стрептокиназа – плазминоген играет роль фермента в превращении плазминогена в плазмин, причем он активизирует как связанные с фибриновым тром-

бом, так и свободно циркулирующие молекулы плазминогена [4, 5]. Плазмин фрагментирует не только фибрин, но и фибриноген, циркулирующий в крови, чем объясняется снижение фибриногена на фоне тромболизиса.

Период полураспада СК составляет 15–25 мин. СК антигенна, может вызывать аллергические реакции, включая анафилаксию. В крови человека всегда присутствуют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковой инфекции в популяции, однако частота развития анафилаксии невысока – 0,1% [6]. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после введения препарата, причем их количество может более чем в 1000 раз превышать исходный уровень. У части больных титры антистрептокиназных антител остаются высокими до полугода, в других случаях – до нескольких лет, делая неэффективным и небезопасным повторное применение препарата [7]. В то же время повторное введение стрептокиназы в течение первых 72 ч после ее введения – эффективно и безопасно у большинства больных.

В 60–70-х гг. проводились исследования по подбору оптимальных доз и режимов введения стрептокиназы. Наиболее распространенный, «классический» метод введения СК был предложен в 1981 г. R. Schroder с соавт. и заключается во внутривенной инфузии 1,5 млн ЕД стрептокиназы (СК) за 60 мин [8]. Именно так проводился тромболизис в большинстве исследований.

Важным этапом в истории тромболизиса было внедрение ангиографического контроля эффективности тромболитической терапии в клинике, что впоследствии

стало эталонным контролем в международных многоцентровых клинических исследованиях тромболитической терапии по протоколу TIMI. Но несмотря на эти работы, широкого распространения тромболизис не получал вследствие отсутствия убедительных доказательств о преимуществах такого лечения. Для решения этого вопроса в начале 80-х гг. было проведено первое крупномасштабное исследование эффективности тромболизиса при ОИМ, которое называлось GISS1-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto Miocardico) [9]. В это итальянское исследование было включено 11806 больных ОИМ, половине из которых в течение первых 12 ч заболевания было введено 1,5 млн. ЕД стрептокиназы в течение 1 ч. Конечной точкой исследования являлась летальность. Впервые было показано, что:

1. Применение тромболизиса снижает летальность при ОИМ.
2. Эффективность тромболизиса зависит от промежутка времени между началом заболевания и введением СК. При начале терапии в первый час заболевания, в первые 2–3 и 3–6 ч летальность составила соответственно 8,2, 9,2 и 11,7% против 14,1% в контрольной группе. Т.е., чем раньше начинается ТЛТ, тем выше ее эффективность.

Эти выводы принципиально были подтверждены в исследовании ISIS-2 [10]. Более 17 тыс. больных были рандомизированы в 4 группы: СК, аспирин, СК+аспирин и контрольную, больные которой не получали ни тром-

болитический препарат, ни аспирин. Оказалось, что по сравнению с контрольной группой 5-недельная летальность в группе СК снизилась на 25%, в группе аспирина – на 23%, а в группе СК+аспирин – на 42%. Т.е. дополнительно к подтверждению эффективности СК была продемонстрирована высокая эффективность аспирина.

Результаты вышеперечисленных исследований явились доказательной основой современной стратегии лечения ОИМ: как можно раньше ТЛТ, аспирин и в ряде случаев – гепарин. После этого было проведено еще большое количество исследований по изучению эффективности СК при ОИМ, в том числе с ангиографическим контролем. Во многих из них стрептокиназа выступала уже как стандартный тромболитик, в качестве контроля для изучения новых тромболитических препаратов [11]. Проведенный метаанализ результатов исследований с ангиографическим контролем показал, что при введении стрептокиназы частота реперфузии КА составляет: на 60-й мин лечения – в среднем 44%, на 90-й мин – 48%, через 3 ч – 72%, а от 24 ч до 21 суток – от 75 до 85%, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе без тромболитика [12].

В настоящее время в развитых странах основным тромболитиком стал тканевой активатор плазминогена, но он почти в 10 раз дороже, чем стрептокиназа, поэтому она продолжает широко использоваться, особенно в развивающихся странах [13, 14].

3.2. Тканевой активатор плазминогена

Тканевой активатор плазминогена (ТАП, t-PA) был создан в начале 80-х гг. в лаборатории Boehringer Ingelheim. Это белок, который синтезируется эндотелиальными клетками сосудов. В отличие от СК, которая активирует плазменный плазминоген, вызывая системное литическое состояние, ТАП переводит тканевой плазминоген в активный плазмин только в присутствии фибрина. Т.о., он является фибриноспецифичным и не обладает выраженным системным действием. Во время тромболизиса ТАП происходит активная выработка тромбина, что активирует тромбоциты и может вызвать спазм коронарной артерии [15]. Это определяет обязательную необходимость комбинировать ТАП с в/в ведением гепарина.

ДНК-рекомбинантным методом был создан промышленный продукт – альтеплаза, который выпускается в настоящее время с торговым названием “Актилизе”. В отличие от СК, он имеет короткий период инактивации. Период полураспада составляет 4–8 мин, что требует достаточно продолжительного введения для поддержания терапевтической концентрации в крови. При первых испытаниях альтеплазы для лечения острого инфаркта миокарда ее назначали в общей дозе 150 мг в течение 3 ч, затем схему поменяли на 100 мг за 90 мин.

В 80-х гг. проводились сравнительные исследования СК и альтеплазы. В нескольких исследованиях с ангиографическим контролем было показано, что 3-часовая инфузия альтеплазы достоверно чаще вызывает реперфузию КА на 60 и 90-й мин тромболизиса по сравнению

со стрептокиназой [16]. Учитывая важное значение скорости реперфузии КА, логично было ожидать снижения летальности в группах с альтеплазой, но в исследованиях TIMI-1 (290 больных), GISSI-2 (10372 пациента), ISIS-3 (41299 больных) не было обнаружено достоверного различия в летальности между группами СК и альтеплазы. И только в исследовании GUSTO-I, в которое включено 41021 больных, было показано, что ускоренный режим введения альтеплазы (100 мг за 90 мин) позволил уменьшить 30-дневную летальность по сравнению с СК: 6,3 против 7,2% соответственно ($p=0,001$) [17]. Казалось бы, что точки над *i* расставлены, и преимущество альтеплазы доказано. Но такая однозначная оценка результатов ограничена следующими обстоятельствами:

1. Достоверное различие в смертности наблюдалось только среди больных, которые лечились в США. В других странах такого различия не было [18].
2. В группе альтеплазы развилось больше инвалидизирующих инсультов: 0,72 против 0,54% ($p=0,03$). При этом комбинированная конечная точка (смерть+инсульт) в группе альтеплазы все-таки осталась ниже: 6,9 против 7,8% ($p=0,006$). Повышение частоты геморрагических инсультов при применении фибринспецифических тромболитиков по сравнению со стрептокиназой отмечено также в более позднем метаанализе [19].
3. В рамках исследования GUSTO-I проводилось подисследование: 2431 больным выполнялась ангиография [20]. Оказалось, что эффективный кровоток (по TIMI

2–3) в инфаркт-связанной коронарной артерии к 90-й мин от начала ТЛТ в группе альтеплазы был достигнут в 81% случаев, а в группе СК – только в 60% случаев. Но через 3 ч различия по этому показателю уже не определялось. При повторной ангиографии на 5–7-е сутки заболевания частота реокклюзии составила: в группе альтеплазы – 5,9%, а в группе СК – только 5,5%.

В исследовании GUSTO-1 проводилось подисследование по изучению соотношения стоимость/эффективность тромболитика альтеплазой по сравнению с СК. Один год спасенной жизни больного в результате проведения тромболитика не СК, а альтеплазой «стоит» 32,678 долларов США [21]. Это соотношение более эффективно/выгодно при передних ИМ и менее эффективно при нижних ИМ и у больных молодого возраста. Т.о., недостатками альтеплазы по сравнению с СК являются:

- Более высокий риск реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии.
- Более высокий риск кровоизлияния в мозг.
- Обязательная необходимость параллельной инфузии гепарина.
- Более высокая стоимость.

Используя рекомбинантную ДНК-технология, была разработана наиболее удачная модификация молекулы ТАП – препарат тенектеплаза (Метализе). В результате получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингиби-

тору первого типа активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с естественным тканевым активатором плазминогена.

Несомненным преимуществом Метализе является возможность его однократного болюсного введения. В исследовании ASSENT-1 была определена наиболее оптимальная доза этого препарата: 30–50 мг в зависимости от веса пациента [22]. Используя эту дозу, в исследовании ASSENT-2 проводилось сравнение альтеплазы (n=8462) и тенектеплазы (n=8488). Хотя частота нецеребральных кровоизлияний и необходимости гемотрансфузий была меньше в группе тенектеплазы, чем альтеплазы – 26,4 против 28,9% (p=0,0003) и 4,2 против 5,5% (p=0,0002) соответственно, – смертность в течение тридцати суток в обеих группах не различалась: 6,18% в группе, получавшей тенектеплазу, и 6,15% в группе с альтеплазой. Частота геморрагических инсультов составила соответственно 1,78 и 1,66%. Был сделан вывод об одинаковой терапевтической ценности обоих препаратов, но отмечена более простая методика применения нового тромболитика [23].

Т.о., преимуществом тромболитика 3-го поколения группы ТАП (тенектеплаза) является не столько более высокая клиническая эффективность и безопасность, сколько удобство, простота в применении. Наиболее справедливо это в отношении тенектеплазы. Поэтому именно этот препарат до последнего времени позиционировался как единственный специальный тромболитик для догоспитального этапа.

3.3. Урокиназа

Как следует из названия препарата, этот фермент вырабатывается клетками почечной ткани. Ее выделяют или из мочи здоровых молодых людей, или из клеточной культуры почки человека, или методом генной инженерии. Урокиназа (УК), как и стрептокиназа, является фибриннеспецифичным тромболитиком, т.е. активирует плазминоген как адсорбированный на фибрине, так и циркулирующий в кровотоке, в результате расщепляется не только фибрин, но и фибриноген, что обуславливает развитие системного литического состояния, плазминемии. В отличие от СК, урокиназа непосредственно превращает плазминоген крови в плазмин. Период полураспада УК составляет 9–16 мин. Введенная парентерально, УК захватывается печенью, где осуществляется ее метаболизм. Большим преимуществом УК перед СК является отсутствие к ней антител, т.е. ее неаллергенность.

Урокиназа представляет собой смесь двух форм препарата: высокомолекулярной (54000 дальтон) и низкомолекулярной (33000 дальтон). Высокомолекулярная форма состоит из двух цепей: тяжелой и легкой; активный центр протеиназы расположен в тяжелой цепи. Низкомолекулярная УК, являясь продуктом расщепления высокомолекулярной, состоит преимущественно из тяжелой цепи. Несмотря на эти различия, их фармакологические (тромболитические) эффекты примерно равнозначны [1].

В 1979 г. была выделена еще одна форма УК. Она имеет такую же молекулярную массу, как высокомолекулярная УК, но отличается от нее следующими свойствами:

- 1) имеет одноцепочечную структуру;
- 2) проявляет сродство к фибрину.

Эта форма УК была названа проурокиназой. Если проурокиназа специфически связывается с поверхностью фибрина, то высокомолекулярная УК связывается фибрином непрочно, а низкомолекулярная УК совсем не связывается с фибрином. Все три формы урокиназы взаимосвязаны: одноцепочечная проурокиназа путем протеолитического расщепления небольшим количеством плазмина превращается в двухцепочечную высокомолекулярную урокиназу, а эта форма под воздействием уже большого количества плазмина расщепляется до низкомолекулярной формы [24].

Большинство клинических работ по УК посвящено ее применению при тромбоэмболиях легочной артерии и периферических тромбозах. В настоящее время для лечения ИМ она практически не используется, вероятно, в результате того, что она не имеет реальных преимуществ перед СК, кроме отсутствия антигенности, а стоимость ее на порядок выше, чем у СК. В отличие от УК, проурокиназа получила достаточно широкое распространение. За рубежом наиболее известна проурокиназа под торговым названием Саруплаза. Саруплаза циркулирует в крови в виде комплекса со специфическим ингибитором, и только в присутствии фибрина этот комплекс диссоциирует, и саруплаза может проявлять свою фибринолитическую активность [11]. В исследовании SESAM, в которое было включено 473 пациента в первые 6 ч ОИМ, было показано, что достоверных различий по частоте реперфузии

и реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии при использовании саруплазы и альтеплазы нет [25].

В лаборатории генной инженерии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России была получена модифицированная молекула нативной проурокиназы – Пууролаза. Результатом изменения аминокислотной последовательности стало удлинение периода полувыведения препарата в 3 раза: с 9 до 30 мин. В отделе неотложной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (кардиоцентра) МЗ РФ были проведены испытания Пууролазы при остром инфаркте миокарда [26]. В исследование было включено 237 больных ОИМ в первые 6 ч заболевания. Всем больным вводилась Пууролаза по следующей схеме: 20 мг препарата растворялись в 20 мл физ. р-ра и вводились в/в болюсом за 1 мин с последующей инфузией 60 мг препарата в 100 мл физ. р-ра за 1 ч. На фоне инфузии Пууролазы начинали инфузию гепарина в/в болюсом 60 Ед/кг (но не более 4000 Ед), а далее инфузия со скоростью 1000 Ед/ч на протяжении 48 ч под контролем АЧТВ. В течение 3 ч оценивались косвенные признаки реперфузии коронарной артерии по ЭКГ и достижение пика КФК до 16 ч от начала заболевания. Согласно этим критериям, коронарная реперфузия была достигнута у 176 (74%) больных.

Несмотря на то, что Пууролаза обладает фибринспецифичностью, при ее введении отмечаются признаки системного фибринолиза: достоверное снижение уровня фибриногена (у 28% больных < 1,0 г/л) и α 2-антиплазмина. По-видимому, эти явления связаны с образова-

нием двухцепочечной формы молекулы, лишенной фибринспецифичности. «Малые» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия) отмечались у 26 (11%) больных; «большие» кровотечения – в 0,4% случаев: у одного больного развился геморрагический инсульт, после которого больной выжил, но сохранилась тяжелая неврологическая симптоматика.

Введение препарата хорошо переносилось всеми больными, не было зафиксировано аллергических реакций или других побочных эффектов. В этом исследовании 18 больных (8%) были с повторными (рецидивами) ИМ, которым при поступлении уже проводился тромболитический СК. Рецидив ИМ развился через 2–7 суток после введения СК. Частота коронарной реперфузии при введении Пулолазы у этой подгруппы больных составила 80%.

В 2015 г. в инструкцию к Пулолазе были внесены изменения: всю дозу препарата можно вводить в виде двух болюсов: первый 4 млн. ЕД (2 флакона), и через 25 мин – второй болюс в дозе в зависимости от массы тела, в том числе и на догоспитальном этапе.

3.4. Стафилокиназа

Стафилокиназа – одноцепочечный белок без дисульфидных мостиков, содержащий 136 аминокислот, секретируемый некоторыми штаммами *Staphylococcus aureus*. Тромболитический потенциал стафилокиназы был выявлен в 1964 г. в экспериментальных работах на собаках, но результаты этих экспериментов обескуражили, так

как при введении стафилокиназы у собак происходила полная деградация фибриногена, и развивались сильные кровотечения. Вероятно, это было основной причиной того, что этот препарат задержался с клиническим внедрением, а основным тромболитиком стала стрептокиназа. Но при дальнейшем ретроспективном анализе результатов исследования было обнаружено, что фибринолитическая система собак и человека по-разному реагирует на введение стафилокиназы: низкая фибринселективность тромболитика у собак обусловлена замедленным ингибированием α 2-антиплазмином плазмин-стафилокиназного комплекса. Таким образом, выбор плазмы собак для первоначальной оценки стафилокиназы *in vivo* привел к ошибочному выводу о неперспективности этого тромболитика. Более того, при дальнейших исследованиях обнаружено, что у человека стафилокиназа – это самый фибринселективный тромболитик, который даже назван уникальным фибринселективным тромболитиком [27].

Механизм действия фибринселективного тромболитика основан на связывании только с тем фибрин-фибриногеном, который находится на тромбе, и игнорировании фибриногена, находящегося в системном кровотоке, что не приводит к массивным кровотечениям. В противоположность этому фибриннеселективный тромболитик, например стрептокиназа, связывается как с фибрин-фибриногеном, находящимся на тромбе, так и с циркулирующим фибриногеном, приводя к массивным кровотечениям. Фибринселективность тромболитика обуславливает и его дозозависимый клинический

Таблица 3.1. Сравнительная фибринселективность тромболитиков

Тромболитик	Фибринселективность
Стафилокиназа	++++
Тенектеплаза	+++
Альтеплаза	++
Проурокиназа	+
Стрептокиназа	–

эффект. По данным M. Verstraete, доза умеренно селективного тромболитика алтеплазы равна 100 мг, селективного тромболитика тенектеплаза – 50 мг, а наиболее селективного тромболитика стафилокиназы – 15–20 мг [28]. Сравнительная фибринселективность у основных тромболитиков согласно [29] представлена в таблице 3.1.

Для сравнения стафилокиназы и альтеплазы больных не старше 75 лет в первые 6 ч ОИМ с решением о проведении тромболизиса рандомизировали на 2 группы: стафилокиназы и альтеплазы. В первой части работы стафилокиназу вводили в дозе 10 мг за 30 мин, затем 20 мг за 30 мин. Основными конечными точками были степень перфузии по коронарной артерии и уровень общего фибриногена на 90-й мин тромболизиса. Степень 3-й перфузии по TIMI была достигнута в группах стафилокиназы и альтеплазы в 62 и 58% случаев соответственно. В группе 10 мг стафилокиназы эта частота была 50%, в группе 20 мг – 74%. Снижения уровня фибриногена в группе стафилокиназы не отмечено, тогда как в группе

альтеплазы произошло его снижение, и это различие между группами было статистически значимо. Частота геморрагических осложнений между группами не различалась. Количество летальных исходов было меньше в группе стафилокиназы: 0 против 5 ($p < 0,05$). Все больные умерли в первые 48 ч на фоне кардиогенного шока. Сделан общий вывод, что стафилокиназа, как минимум, не менее эффективна, чем альтеплаза [30].

Основным недостатком стафилокиназы, применявшейся в этих исследованиях, было образование нейтрализующих антистафилокиназных антител, что не позволяло вводить ее повторно, и вообще, лишняя иммунизация организму не нужна. Поэтому в конце прошлого века проводились работы по модификации молекулы стафилокиназы с целью исключения ее иммуногенности. Так, D. Collen с группой ученых создали 21 производную молекулы нативной стафилокиназы. Некоторые из них были неактивными, другие реагировали с панелью моноклональных антител, как и нативная стафилокиназа, но ни одна молекула не достигла этапа клинических испытаний.

3.5. Фортелизин

Фортелизин® – это рекомбинантный белок *E. coli*, полученный по генно-инженерной технологии и содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы. Проект создания инновационного отечественного лекарственного препарата Фортелизин осуществлялся с участием ведущих медицинских и научных центров (МГУ им. М.В. Ломоносова, Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова, РУДН, НИИ кардиологии СО РАМН и др.) и занял более 12 лет [31]. При разработке субстанции и лекарственной формы препарата Фортелизин® были учтены требования Российской, Британской, Европейской и Американской фармакопей. Для его создания были разработаны оригинальные способы хроматографической очистки лекарственной субстанции Фортеплазе, создан оригинальный состав вспомогательных веществ для получения готовой лекарственной формы, отработаны промышленные технологии лиофильной сушки, позволяющие сохранять фибринолитическую активность препарата Фортелизин на протяжении всего 3-летнего срока годности.

В 2012 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования Фортелизина и Актилизе при ОИМ [32]. 54 пациента с ОИМ были рандомизированы в соотношении 3:1 в 2 группы. В 1-й группе пациентам вводился Фортелизин (n=41), во 2-й группе – Актилизе в общепринятой дозировке 100 мг (n=13). Пациенты 1-й группы в свою очередь были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 подгруппы. В первой подгруппе (n=20) Фортелизин вводился двумя болюсами: 10 мг (1490000 МЕ) и через 30 мин – оставшиеся 5 мг (745000 МЕ). Пациентам второй подгруппы (n=21) Фортелизин вводили внутривенно болюсом в дозе 10 мг (1490000 МЕ), а оставшиеся 5 мг (745000 МЕ) – капельно в течение 30 мин. Актилизе вводили согласно инструкции по применению: 15 мг – внутривенно, струйно, 50 мг – внутривенно, капельно в течение первых 30 мин и остальные 35 мг – в течение 60 мин до достижения общей дозы 100 мг. Обнаружено,

что частота реперфузии коронарных артерий у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST после введения Фортелизина (при введении разными методами – двумя болюсами и болюсноинфузионным в общей дозе 15 мг) и Актилизе не различалась и составила в обеих группах по ЭКГ критериям 85%, а по данным коронароангиографии – 83 и 77% соответственно. Частота реперфузии 3-й степени по критериям TIMI после введения Фортелизина оказалась выше, чем после Актилизе, составив 54 против 31% ($p=0,03$). При мониторинговании уровня общего фибриногена оказалось, что максимальное снижение фибриногена крови после введения Актилизе составило 38%, а после введения Фортелизина – 7%, но при этом частота геморрагических осложнений между группами Актилизе и Фортелизина не различалась. Различий по частоте реперфузии коронарных артерий, динамике уровня фибриногена и осложнениям заболевания между подгруппами с разным способом введения Фортелизина не установлено. Был сделан общий вывод о хорошей эффективности и безопасности нового тромболитика Фортелизина. На основании этих результатов в 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал этот препарат для лечения больных ИМпST (ЛП-001941 от 18.12.2012).

С целью возможности наиболее удобного использования этого препарата на догоспитальном этапе в виде одного болюса было проведено исследование ФРИДОМ-1 [33]. В это исследование было включено 382 пациента с ИМпST, которые рандомизированы поровну в группы Фортелизина и Метализе. Фортелизин вводился в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в

Препараты для тромболизиса при инфаркте миокарда



Рис. 3.2. Тромболитики, рекомендованные при инфаркте миокарда

течение 10–15 с, Метализе болюсно – в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела. Через 90 мин после введения тромболитика частота реперфузии по ЭКГ-критериям составила 80,0 и 80,1%, а по критериям коронарной перфузии TIMI 2+3 во время экстренной КАГ – 70,0 и 70,8% в группах Фортелизина и Метализе соответственно, т.е. была получена абсолютно равная частота по эффективности этих препаратов. Большие кровотечения, потребовавшие переливания крови, наблюдались дважды: по одному случаю в группе Фортелизина и в группе Метализе. Было отмечено значимо меньшее количество малых кровотечений в группе Фортелизина по сравнению с Метализе ($p=0,02$). Внутрочерепных кровотечений не наблюдалось в обеих группах. Таким образом, было показано, что один болюс Фортелизина 15 мг по эффективности и безопасности не уступает Метализе.

На основании результатов этого исследования в инструкцию к препарату Фортелизин был добавлен способ его введения в виде однократного болюса 15 мг. Это открывает возможность его широкого применения на догоспитальном этапе.

На рисунке 3.2 представлены все тромболитики, используемые при инфаркте миокарда по порядку согласно появлению в клинической практике.

Внимание: сам факт проведения тромболитического лечения любым тромболитиком значительно более важен для исходов заболевания, чем выбор тромболитического препарата!

Литература

1. Братчик Д.М. Клинические проблемы фибринолиза. – Киев, 1993. – 342 с.
2. Кудряшов Б.А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. – Медицина, 1960. – 244 с.
3. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаева А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда // Тер. архив. – 1976. – №4. – С. 8–19.
4. Alkjaersig N., Fletcher A., Sherry S. et al. The mechanism of clot dissolution by plasmin // J.Clin.Invest. – 1959. – Vol. 38. – P. 1086–1095.
5. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans. Assoc. Am. Phys. – 1958. – Vol. 71. – P. 287–296.
6. Панченко Е.П., Добровольский А.В. Тромбозы в кардиологии. – М., 1999. – 462 с.
7. Heras M., Chesebro J., Gersh B. et al. Emergency thrombolysis

- in acute myocardial infarction // *Ann. Emerg. Med.* – 1988. – 1163/67–1174/73.
8. Schroder R., Biamino G., von Leitner E. et al. Intravenous Streptokinase- Infusion beim akutem Myokardinfarkt // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1981. – Vol. 106. – P. 294–297.
 9. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell 'infarto miocardico (GISSI) . Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 397–401.
 10. ISIS-II (Second International Study of Infarct Survival). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2. – P. 349–360.
 11. Ohman E.M., Harrington R.A., Cannon C.P. et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction // *CHEST.* – 2001. – Vol. 119. – P. 253S–277S.
 12. Granger C.B., White H.D., Bates E.R. et al. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 1220–1228.
 13. Diwedi S.K., Hiremath J.S., Kerkar P.G. et al. Indigenous recombinant streptokinase vs natural streptokinase in acute myocardial infarction patients: Phase III multicentric randomized double blind trial // *Indian J. Med.Sci.* – 2005. – Vol. 59. – P. 200–207.
 14. Sikri N., Bardia A. A History of streptokinase use in acute myocardial infarction // *Tex. Heart Inst. J.* – 2007. – Vol. 34 (3). – P. 318–327.
 15. Fitzgerald D.J., Fitzgerald G.A. Role of thrombin and thromboxane A2 in reocclusion following coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 7585–7589.
 16. Granger C.B., Califf R.M., Topol E.J. Thrombolytic therapy for

- acute myocardial infarction: a review // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44. – P. 293–325.
17. The GUSTO Investigator. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 389. – P. 673–682.
 18. Van de Werf F., Topol E.L., Lee K.L. et al. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries // *Results from the GUSTO Trial. JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1586–1591.
 19. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Pogue J. et al. Safety outcomes in metaanalyses of phase 2 vs phase 3 randomized trials. Intracranial hemorrhage in trials of bolus thrombolytic therapy // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 444–450.
 20. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1615–1622.
 21. Mark D.B., Hlatky M.A., Califf R.M. et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1418–1424.
 22. Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al. Safety assessment of single bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 137. – P. 786–791.
 23. Van de Werf. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. The ASSENT-2 double-blind randomized trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 716–722.
 24. Gurewich V. et al. Lysis of fibrin blood clots with urokinase and prourokinase // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol. 73. – P. 1731–1739.
 25. Bar F.W., Meyer J., Vermeer F. et al. Comparison of saruplase and

- alteplase in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 727–732.
26. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пулолаза – отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда // *Русский мед. ж.* – 2004. – Vol. 9. – P. 3–7.
 27. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 3. – P. 279–284.
 28. Vestraete M. Third-generation thrombolytic drugs // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 52–58.
 29. Kunadian V., Gibson C.M. Thrombolytics and Myocardial Infarction // *Cardiovascular Therapeutics.* – 2012. – Vol. 30. – e81–e88 <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00239>.
 30. Vanderschueren S., Barrio L., Kerdsinchai P. et al. A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery potency in acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2044–2049.
 31. Маркин С.С. и др. Пат. РФ 2156299 от 20.09.2000. Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая полную последовательность стафилокиназы, штамм *Escherichia coli* SA 9325 – продуцент рекомбинантного белка.
 32. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., Вышлов Е.В. и др. Исследование нового отечественного препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – №1. – С. 27–32.
 33. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ-1 // *Кардиологический вестник.* – 2017. – №3. – С. 52–59.

ГЛАВА 4.

**МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ
ТРОМБОЛИЗИСА
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

**4.1. Необходимые условия
для проведения тромболизиса**

Оснащение медицинской бригады для проведения ТЛТ, в том числе на догоспитальном этапе, должно отвечать общим требованиям помощи больным острым коронарным синдромом и включать:

- 1) портативный электрокардиограф с автономным питанием;
- 2) портативный дефибриллятор с автономным питанием;
- 3) набор для проведения сердечно-легочной реанимации;
- 4) набор для установки в/в катетера.

Желательно:

- 5) оборудование для инфузионной терапии, включая приспособления для точного дозирования лекарств;

- 6) кардиомонитор для контроля ритма сердца;
- 7) набор для проведения временной электрокардиостимуляции.

4.2. Показания к проведению ТЛТ

STEMI в первые 12 часов от начала заболевания, если ЧКВ невозможно выполнить в течение 2 часов от момента постановки этого диагноза [1].

4.3. Противопоказания к ТЛТ

4.3.1. Абсолютные противопоказания [1]:

- раннее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 6 мес.;
- поражение ЦНС (опухоль) или артериовенозная трансформация;
- тяжелая травма/операция/повреждение головы в течение последнего месяца;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
- кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструации);
- расслаивающая аневризма аорты;
- пункция непржимаемых сосудов в последние 24 часа (печеночная, люмбальные пункции).

4.3.2. Относительные противопоказания к ТЛТ [1]:

- транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев;
- терапия оральными антикоагулянтами;
- беременность и 1-я неделя после родов;
- рефрактерная артериальная гипертензия (на момент диагностики ОКС – САД > 180 мм рт.ст., ДАД > 110 мм рт.ст.);
- активное заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- обострение язвенной болезни желудка;
- травматическая или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация.

ТЛТ можно проводить у пациентов, у которых зафиксировано АД > 180/110 мм рт.ст., но только после снижения АД ниже этих значений.

Деменция не является противопоказанием в случае возможности сбора адекватного анамнеза по выяснению других противопоказаний для ТЛТ.

Физиологические регулярные менструации не являются противопоказанием для проведения ТЛТ.

4.4. Проведение ТЛТ: последовательность действий

После сбора анамнеза, осмотра больного, регистрации ЭКГ и принятия решения о проведении ТЛТ устанавливают периферический венозный катетер и начинают инфузию 0,9% NaCl (физиологического) раствора. Затем

проводят обезболивание (в/в наркотические анальгетики), внутрь назначают аспирин 250 мг и клопидогрел 300 мг (у пациентов ≥ 75 лет – клопидогрел только 75 мг, т.е. 1 таблетка) и в/в – антикоагулянт (см. ниже). Контроль за ритмом сердца осуществляют по кардиомонитору или, при его отсутствии, – путем регулярной регистрации ЭКГ, для чего на больном оставляют электроды. При введении стрептокиназы обязательно мониторинг АД (или автоматическим монитором, или стандартным методом по Короткову).

4.5. Схемы введения тромболитиков на догоспитальном этапе

- Тенектеплаза вводится в/в болюсом однократно. Дозировка определяется массой тела больного: при $MT < 60$ кг – 30 мг, при 60–70 кг – 35 мг, при 70–80 кг – 40 мг, при 80–90 кг – 45 мг, при $MT > 90$ кг – 50 мг.
- Пууролаза вводится двумя болюсами согласно массе тела: если $MT \leq 60$ кг, то назначается один болюс 4 млн МЕ, если $MT > 60$ кг, то после такого же болюса через 25 мин вводится второй болюс: 60–75 кг – 1 млн. МЕ; 75–90 кг – 2 млн. МЕ; 90–110 кг – 3 млн. МЕ; > 110 кг – 4 млн. МЕ.
- Фортелизин вводится однократно болюсом независимо от массы тела в дозе 15 мг (3 флакона).
- Стрептокиназа: 750 000 МЕ растворяется в 10–20 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и вводится внутривенно медленно струйно в течение 5–10 мин.

4.6. Схемы введения тромболитиков в стационаре

В стационаре можно использовать препараты, которые требуют введения в виде инфузии:

- Стрептокиназа: 1 500 000 МЕ растворяется в 200 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и вводится в/в инфузией в течение 30–60 мин.
- Альтеплаза растворяется в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в/в по схеме «болюс +инфузия». Доза препарата 1 мг/кг массы тела (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг массы тела за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).
- Пууролаза растворяется в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в/в по схеме «болюс+инфузия». Болюс составляет 2 млн МЕ, последующая инфузия 4 млн МЕ в течение 30–60 мин.

4.7. Косвенные признаки реперфузии миокарда при тромболизисе

- Быстрое снижение сегмента ST в отведениях, где он был повышен и формирование отрицательных зубцов «Т» в этих отведениях. Динамику сегмента ST оценивают в отведениях с максимальным его подъемом через 60–90 мин от начала ТЛТ. При снижении сегмента ST $\geq 50\%$ делают заключение о реперфузии КА.
- Исчезновение или уменьшение болевого синдрома.
- Реперфузионные аритмии

4.8. Сопутствующая терапия при ТЛТ

Антиагреганты:

1. Аспирин: нагрузочная доза (как можно раньше) 150–300 мг с последующим приемом 75–100 мг в день.

И

Клопидогрел: первая доза у больных моложе 75 лет – 300 мг, старше – 75 мг, поддерживающая доза – 75 мг в день.

Антикоагулянты

- Эноксапарин: у больных моложе 75 лет первая доза – в/в болюсом 30 мг перед введением тромболитика, затем 1 мг/кг 2 раза в сутки (первая доза через 15 мин после в/в введения) до 8-го дня болезни. У пациентов старше 75 лет в/в болюс эноксапарина не вводится, а доза уменьшается до 0,75 мг/кг. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² независимо от возраста п/к доза 1 раз в день.

Эноксапарин не влияет на частоту реперфузии ИСКА, но снижает риск реокклюзии и повторного ИМ по сравнению с НФГ.

ИЛИ

- Нефракционированный гепарин (НФГ): 4 тыс. ЕД в/в болюсом перед введением тромболитика, затем инфузия со скоростью 12 ЕД/кг/ч (максимум 1000 ЕД/ч) с последующей коррекцией дозы по АЧТВ, которое должно быть в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы (табл. 4.1). Инфузия НФГ осуществляется как ми-

Таблица 4.1. Номограмма дозирования НФГ (при норме АЧТВ 26–36 с и концентрации НФГ 100 ЕД/мл)

АЧТВ (с)	Повторный болюс (ЕД)	Прекращение инфузии (мин)	Изменение скорости инфузии (мл/ч)	Время следующего измерения АЧТВ
<36	4 000 0			
	0	+1,5	4–6 ч	
36–44	0	0	+1,0	4–6 ч
45–53	0	0	+0,5	6 ч
54–72	0	0	0	Утро сл. дня
72–85	0	0	–0,5	Утро сл. дня
86–110	0	30	–1,0	6 ч
> 110	0	60	–1,5	4–6 ч

нимум в течение 48 ч. После 48-часовой в/в инфузии гепарина вопрос о продолжении гепаринотерапии (в/в или п/к) должен быть решен индивидуально. Гепаринотерапия может быть прекращена у больных с низким риском коронарной реокклюзии и системных тромбоэмболий и продолжена у больных с высоким риском этих осложнений (распространенный ИМ с аневризмой ЛЖ, сопутствующее поражение правого желудочка, фибрилляция предсердий, предшествующие эмболии). Для предупреждения тромбоза глубоких вен у больных высокого риска гепаринотерапию целесообразно продолжать до окончания постельно-

го режима в профилактических дозах.

ИЛИ

- Фондапаринукс – только при использовании стрептокиназы: первая доза 2,5 мг в/в болюс, затем 2,5 мг п/к 1 раз в день до восьми суток.

4.9. Осложнения тромболитической терапии

Основные осложнения ТЛТ следующие:

4.9.1. Геморрагии.

До последнего времени в многоцентровых исследованиях использовались классификации тяжести кровотечений согласно критериям групп TIMI и GUSTO.

Критерии группы TIMI:

Большие кровотечения:

- внутричерепные кровотечения;
- любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на >5 г/дл или Ht на $>15\%$;
- тампонада сердца;
- смерть от кровотечения.

Умеренные кровотечения:

- любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на >3 г/дл или Ht на $>10\%$;
- отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на >4 г/дл или Ht на $>12\%$.

Минимальные кровотечения :

- любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на >9%.

Критерии группы GUSTO:

Тяжелые или угрожающие жизни кровотечения:

- внутричерепные кровотечения;
- кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства.

Умеренные кровотечения:

- кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики.

Легкие кровотечения:

- кровотечения, не удовлетворяющие критериям тяжелых и умеренно тяжелых.

В последние годы используют классификацию кровотечений BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [2]:

BARC 0 – больные без геморрагических осложнений.

BARC 1 – минимальные кровотечения, не требующие медицинской помощи.

BARC 2 – малые, но клинически значимые кровотечения, потребовавшие обращения к врачу, и возможно, проведения дополнительных обследований (ФГДС, КТ и т.д.).

BARC 3a – явное кровотечение + снижение Hb на 30–40 г/л. А также любая гемотрансфузия, связанная с кровотечением.

BARC 3b – явное кровотечение + снижение Hb на 50 г/л

и более. Сердечная тампонада. Кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства (за исключением десневого/носового/кожного/геморроидального кровотечений).

BARC 3с – внутрисерепное (за исключением микрогеморрагий или геморрагической трансформации инсульта).

BARC 4 – Кровотечение, связанное с коронарным шунтированием.

BARC 5 – Фатальное кровотечение.

BARC 1–2 считаются «малыми» кровотечениями, BARC 3–5 – «большими».

Из геморрагических осложнений наиболее серьезным является внутрисерепное кровоизлияние (геморрагический инсульт). Любые изменения в неврологическом статусе, особенно возникшие в первые 24 ч от начала ТЛТ, следует рассматривать как признаки паренхиматозного, интравентрикулярного или субарахноидального кровоизлияний, субдуральной или эпидуральной гематомы до момента их исключения. Геморрагический инсульт после ТЛТ прогностически чрезвычайно неблагоприятен: по данным GUSTO-1 тридцатидневная смертность у этих больных составляет 60%, а 27% становятся инвалидами [3]. Многие авторы отмечают более частую – примерно в 2 раза – встречаемость геморрагического инсульта у пожилых больных ОИМ после ТЛТ [4,5]. Относительная частота развития геморрагического инсульта у больных моложе 65 лет – 5 на 1000 (0,5%), а у больных 75–85 лет – уже 17 на 1000 (1,7%) [6].

При развитии геморрагического осложнения после введения тромболитического препарата в зависимости от степени выраженности этого осложнения необходимо проводить следующие мероприятия:

- отменить гепарин, при необходимости инактивировать его в/в введением протаминасульфата по 5,0 мл 1% раствора; повторное введение возможно через 15–20 мин;
- антифибринолитическая терапия: гамма-аминокапроновая кислота 100–150 мл 5% раствора в/в капельно
и/или
- антипротеазные препараты: гордокс 50 тыс. ЕД/ч в/в кап или контрикал 30 тыс. ЕД сразу, затем по 10 тыс. ЕД 2 раза в день в/в;
- дицинон (этамзилат) в/в 250 мг 4 раза в сутки в/в.

Местные кровотечения не представляют угрозу для жизни пациента. Такое кровотечение возможно в области установленного до начала терапии венозного катетера. Подкожные гематомы могут возникать в области пункции бедренной артерии при экстренной коронарной ангиографии, после в/м инъекций. Часто выявляется кратковременная микрогематурия.

Перед проведением ТЛТ необходимо активно выяснять у больного о предшествующих инсультах, наличии язвенной болезни желудка, геморрое с кровотечениями и любых кровотечениях в анамнезе.

Для профилактики геморрагических осложнений в течение 1–2 суток после введения тромболитика желатина

тельно избегать назначения внутримышечных инъекций и катетеризации сосудов, недоступных для проведения компрессионного гемостаза (подключичная вена), а также не допускать развития артериальной гипертензии.

4.9.2. Реперфузионные нарушения ритма и проводимости

Реперфузия ИСКА как цель ТЛТ часто сопровождается реперфузионными нарушениями ритма и проводимости, которые, с одной стороны, являются неинвазивными критериями проходимости ИСКА, но с другой стороны – могут ухудшать прогноз. Относительно безобидным является ускоренный идиовентрикулярный ритм, который регистрируется у 80% больных и не требует специфического лечения. Синдром брадикардии/гипотонии наблюдается у 25% пациентов с реперфузией ИСКА, чаще при нижних ИМ. Развитие этого синдрома обусловлено рефлексом Бецоляда-Яриша: в ответ на быстрое восстановление коронарного кровотока резко повышается парасимпатический тонус в результате возбуждения афферентных волокон блуждающего нерва, которые находятся в миокарде. Купируется это синдром самостоятельно либо после введения атропина и/или восполнения объема циркулирующей крови [7]. Наиболее серьезное нарушение ритма сердца – фибрилляция желудочков – возникает в 2,5–4,3% случаев (в зависимости от сроков проведения ТЛТ: чем раньше проводится ТЛТ, тем меньше риск ФЖ. Наименьший риск развития ФЖ – при догоспитальной ТЛТ). По данным нашего отделе-

ния, у 85% больных при открытии коронарной артерии в первые 6 ч были зарегистрированы различные виды реперфузионных аритмий, наиболее частыми из которых были желудочковая экстрасистолия (42,8%), синусовая брадикардия (40%) и фибрилляция желудочков у 11,4% больных [8].

При возникновении фибрилляции желудочков проводят немедленную кардиоверсию электрическим разрядом от 120 до 200 Дж (допускается дефибрилляция с максимальным уровнем энергии), синусовый ритм при этом, как правило, успешно восстанавливается после первого разряда. При регистрации частых желудочковых экстрасистол, особенно «R на T», или после фибрилляции желудочков, в/в назначают лидокаин 2%–4,0 с повторным введением через 10 мин или кордарон: первая доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг) кордарона, после разведения в 20 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводится внутривенно (струйно); если фибрилляция не купируется, то возможно дополнительное внутривенное струйное введение Кордарона в дозе 150 мг (или 2,5 мг/кг).

4.9.3. Гипотония

Снижение систолического артериального давления до 80 мм рт.ст. и ниже происходит у 33% больных при капельной инфузии 1,5 млн. ЕД стрептокиназы и у 44% – при болюсном введении 750 тыс. ЕД [9]. При выраженном снижении АД необходимо временно прекратить введение стрептокиназы, для увеличения притока крови к сердцу и головному мозгу можно придать возвышенное

положение ногам. Временное прекращение введения стрептокиназы на 5–10 мин часто приводит к восстановлению АД, и дополнительная терапия не требуется. Во всех случаях однократного внутривенного введения 0,2 мл 1% р-ра мезатона оказывается достаточным для нормализации АД. Часто резкое снижение АД, а затем его восстановление после введения мезатона сопровождается тошнотой и рвотой, что также не требует специальной терапии. После нормализации АД целесообразно ввести оставшуюся дозу стрептокиназы.

Таким образом, развивающаяся кратковременная гипотония в этой ситуации сама не представляет опасности для жизни пациента. Напротив, существует мнение, что снижение артериального давления является маркером эффективности ТЛТ [10,11]. Известно, что параллельно с образованием плазмина под действием стрептокиназы происходит активация калликреин-кининовой системы плазмы, в результате чего наступает освобождение брадикинина и снижение АД [12,13]. Следовательно, чем более эффективна ТЛТ, тем больше образуется не только плазмина, но и брадикинина, тем сильнее должно снижаться АД.

4.9.4. Аллергические реакции.

Аллергические реакции (2,3–4,4%, по данным GISSI-I, ISIS-II), в том числе анафилактический шок (0,1% в GISSI-I) свойственны только стрептокиназе и требуют немедленного прекращения инфузии. По данным нашего отделения анафилаксия не превышала 0,05% случаев тромболизиса [8].

При диагностике этого осложнения проводят внутривенную инфузию солевых растворов, реополиглютина, в/в введения 60–120 мг преднизолона. При необходимости – адреналин в/в медленно 0,1–0,25 мг, разведенных в 10 мл 0,9% раствора NaCl, при необходимости продолжают в/в капельное введение в концентрации 0,1 м/мл. Когда состояние пациента допускает медленное действие (3–5 мин), предпочтительнее введение адреналина в/м (или п/к) 0,3–0,5 мг в разбавленном или неразбавленном виде, при необходимости повторное введение — через 10–20 мин (до 3 раз). Для профилактики этих реакций перед тромболизисом возможно проведение премедикации преднизолоном или антигистаминными препаратами.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. – 00: 1–66. doi:10.1093/eurheartj/ehx3933.
2. Hicks K.A., Stockbridge N.L., Targum S.L., Temple R.J. Bleeding Academic Research Consortium consensus report: the Food and Drug Administration perspective // *Circulation*. – 2011, Jun 14. – Vol. 123 (23). – P. 2664-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433.
3. Gore J., Granger C., Simoons M. et al. Stroke alter thrombolysis: mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2811–2818.
4. Thieman D.R., Coresh J., Shulman S. et al. Thrombolytic therapy does not benefit elderly myocardial infarction patients // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2239–2246.
5. Verstrate M., Collen D. Optimising thrombolytic therapy in elderly

- patients with acute myocardial infarction // *Drugs Aging*. – 1996. – Vol. 8. – P. 17–22.
6. Mahaffey K.W., Granger C.B., Sloan M.A. et al. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO – I trial // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 493–499.
 - 7 Gressin V., Louvard Y., Gorgels A.P. et al. Reperfusion arrhythmia // *Arch. Mai. Coeur. Vaiss.* – 1993. – Vol. 86 (4). – P. 69–77.
 - 8 Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – СТТ, Томск, 2011. – 147 с.
 - 9 Марков В.А., Вышлов Е.В., Панфилова Е.В. и др. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсом и капельном введении у больных инфарктом миокарда // *Кардиология*. – 2002. – №9. – С. 26–29.
 - 10 Kennedy J.W., Gensini G., Timmis G. et al. Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the Society for Cardiac Angiography // *Amer. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55 (8). – P. 871–877.
 - 11 Kennedy J.W., Ritchie J.L., Davis K.D. et al. Western Washington Randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 1477–1482.
 - 12 Дзизинский А.А., Гомазков О.А. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. – Новосибирск, 1976. – 206 с.
 - 13 Андрееенко Г.В., Суворова А.В., Бесолицина Л.А. и др. Кининовая система крови у больных острым инфарктом миокарда при лечении тромболитическими препаратами // *Кардиология*. – 1977. – №2. – С. 70–74.

ГЛАВА 5.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

1977 – Andreas Grüntzig (Цюрих, Швейцария) выполнил баллонную ангиопластику. Однако эта технология имела два существенных недостатка:

1. В 5–10% случаев непосредственно после процедуры происходил спазм и острый тромбоз коронарной артерии.
2. В 30% случаев происходила пролиферация неоинтимы и рестеноз в течение первых 6 месяцев [1].

1986 – Jacques Puel (Тулуза, Франция) и Sigwart выполнили первую имплантацию стента в коронарную артерию человека [2, 3, 4]. Благодаря этому удалось практически исключить возможность острого спазма КА. После опубликования результатов исследований STRESS и BENESTENT [5], в которых было продемонстрировано преимущество имплантации голометаллических стентов (ГМС) над баллонной ангиопластикой, эта технология стала стандартом при лечении больных ОКС. Однако сохранялась высокая частота тромбоза стента [6], а часто-

та рестенозов в результате пролиферации неоинтимы достигала 20–30% [7].

В 1990-е гг. проводились исследования по выяснению механизмов развития пролиферации неоинтимы после стентирования. Оказалось, что после разрушения слоя эндотелия в области установки стента запускается целый каскад метаболических реакций с ключевой ролью воспаления, агрегации тромбоцитов, инфильтрации лейкоцитов и секрецией факторов роста, что и приводит к гиперплазии интимы. Поэтому для предотвращения этого процесса было предложено использовать антипролиферативные препараты сиролимус (также известный как рапамицин) и паклитаксель.

1999 – Edwardo Sousa имплантировал первый стент, покрытый сиролимусом. Проведенные исследования (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS и ISAR-DESIRE) продемонстрировали преимущество стентов с лекарственным покрытием (СЛП) перед ГМС [8–11].

2003 – FDA одобрило использование стентов, покрытых сиролимусом CYPHER и покрытых паклитакселем TAXUS. Однако при регистрации отдаленных результатов оказалось, что при имплантации СЛП повышен риск позднего тромбоза стента по сравнению с ГМС [12, 13], что объяснялось более медленной эндотелизацией СЛП. Это послужило причиной необходимости более длительной двойной антитромбоцитарной терапии [14, 15].

В конце 2000-х гг. появилось второе поколение СЛП, которое представляет собой результат использования для каркаса стента сплавов кобальта/хрома (CoCr) или платины/хрома (PtCr), что позволило уменьшить толщину

ну стента, улучшить его механические свойства, а также видимость при ангиографии. Для улучшения антипролиферативных свойств эти стенты стали покрывать производными сиролимуса, такими как эверолимус и зотаролимус, у которых более высокая липофильность, и которые лучше усваиваются клетками эндотелия. Несколько рандомизированных исследований показали преимущество этих стентов перед стентами первого поколения [16–20].

2015 – FDA одобрило использование стентов третьего поколения, каркас которых представляет биodeградируемый, т.е. рассасывающийся полимер, а также разработан полусинтетический аналог сиролимуса Биолимус А-9.

Несмотря на теоретическое преимущество биodeградируемых стентов, в клинических исследованиях это преимущество отсутствовало. Более того, показано, что частота острых тромбозов этих стентов выше, чем современных металлических стентов с лекарственным покрытием [21, 22]. Поэтому коммерческое использование этих стентов в рутинной клинической практике было приостановлено [23].

Литература

1. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions // J Pers Med. – 2018. – Dec. – Vol. 8 (4). – P. 33. – Published online 2018 Oct 1. doi: 10.3390/jpm8040033
2. Puel J., Joffre F., Rousseau H. et al. Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study [in French] // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1987. – Vol. 80 (8). – P. 1311–1312.

3. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 701–706. – doi: 10.1056/NEJM198703193161201.
4. Bertrand M.E. History and evolution of coronary stenting // *Medicographia.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 328–334.
5. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S. et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 496–501. – doi: 10.1056/NEJM199408253310802.
6. Serruys P.W., Strauss B.H., Beatt K.J. et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 13–17. – doi: 10.1056/NEJM199101033240103.
7. Hoffmann R., Mintz G.S., Dussaillant G.R. et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1247–1254. – doi: 10.1161/01.CIR.94.6.1247.
8. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1315–1323. – doi: 10.1056/NEJMoa035071.
9. Weisz G., Leon M.B., Holmes D.R. et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: Results from the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions (sirius) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1350–1355. – doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.077.
10. Weisz G., Leon M.B., Holmes D.R. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the sirius (sirolimus-eluting stent in de-novo native coronary lesions) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1488–1497. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.050.
11. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. A polymer-based,

- paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 221–231. – doi: 10.1056/NEJMoa032441.
12. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 998–1008. – doi: 10.1056/NEJMoa067193.
 13. Stettler C., Wandel S., Allemann S. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: A collaborative network meta-analysis // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 937–948. – doi: 10.1016/S0140-6736(07)61444-5.
 14. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K. et al. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 439–453. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.64.
 15. Tomey M., Mehran R. Dual antiplatelet therapy dilemmas: Duration and choice of antiplatelets in acute coronary syndromes // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2013. – Vol. 15. – P. 405. – doi: 10.1007/s11886-013-0405-z.
 16. Toyota T., Shiomi H., Morimoto T., Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116. – P. 187–194. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.059.
 17. Palmerini T., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 2496–2507. – doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.017.
 18. Bona K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1242–1252. – doi: 10.1056/NEJMoa1607991.
 19. Jensen L.O., Thayssen P., Christiansen E.H. et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 751–762. – doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.051.

20. Piccolo R., Stefanini G.G., Franzone A. et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: A meta-analysis // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8. – e002223. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002223.
21. Sorrentino S., Giustino G., Mehran R., Kini A.S. et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 3055–3066.
22. Montone R.A., Niccoli G., De Marco F., Minelli S. et al. Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 2145–2154.
23. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 00. – P. 1–96. – doi:10.1093/eurheartj/ehy394.

ГЛАВА 6.

ПЕРВИЧНОЕ ЧКВ ПРИ STEMI

Первичное ЧКВ – это ангиопластика и/или стентирование, которые проводятся больным, не получавшим тромболитические средства.

6.1. Критерии коронарной реперфузии при первичном ЧКВ

При ЧКВ используют «прямые» признаки коронарной реперфузии при выполнении КАГ соответственно шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction):

- TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока;
- TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии;
- TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла;
- TIMI 3 – нормальный кровоток.

6.2. Основные термины и целевые временные интервалы при первичном ЧКВ

Основные термины по реперфузионной терапии и це-

Таблица 6.1. Определение терминов по реперфузионной терапии

Термин	Определение
Первый медицинский контакт (ПМК)	Время первой оценки пациента медицинским работником, который может зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ (на догоспитальном этапе или в стационаре)
STEMI диагноз.	Время интерпретации ЭКГ как STEMI. Точка «0», от которой считаются все дальнейшие интервалы времени
Первичное ЧКВ	Баллонная ангиопластика или стентирование ИСКА без предшествующего тромболизиса
Спасительное ЧКВ	Неотложное ЧКВ, выполненное как можно быстрее после неэффективной ТЛТ
Раннее рутинное (отсроченное) ЧКВ	ЧКВ, выполненное через 2–24 ч после успешного тромболизиса
Фармако-инвазивная стратегия	ТЛТ с последующим ЧКВ: спасительным (при неэффективной ТЛТ) или ранним рутинным (при эффективной ТЛТ)

левые интервалы времени, которые надо добиваться в рутинной клинической практике, представлены в таблицах 6.1 и 6.2.

6.3. Рекомендации по ЧКВ у пациентов, поступивших позже 12 ч от начала STEMI

- У пациентов, поступивших >12 часов от начала заболевания, первичное ЧКВ показано при продолжении болевого синдрома, гемодинамической нестабильности или жизнеугрожающих аритмиях (I, C).

Таблица 6.2. Целевые временные интервалы

Интервал	Целевое время
ПМК – ЭКГ и диагноз STEMI	≤ 10 мин
Задержка от диагноза STEMI до первичного ЧКВ (проведение проводника за стеноз)	≤ 120 мин
Задержка от поступления в стационар до первичного ЧКВ (проведение проводника за стеноз)	≤ 60 мин
Диагноз STEMI – болюс тромболитика	≤ 10 мин
Оценка эффективности ТЛТ от ее старта через:	60–90 мин
Задержка ТЛТ – ЧКВ (при успешной ТЛТ)	2–24 ч

- Первичное ЧКВ должно обсуждаться у больных, поступивших через 12–48 ч от начала ангинозного приступа (IIa, B).
- У асимптомных пациентов (стабильных, без осложнений) через >48 ч от начала STEMI рутинное ЧКВ не показано (IIIa).

6.4. Некоторые аспекты выполнения ЧКВ

- Для ЧКВ предпочтительнее стенты с лекарственным покрытием, чем голометаллические стенты (I,A).
- Радиальный доступ предпочтительнее, чем феморальный, при условии достаточного опыта хирурга (I,A).
- Рутинная тромбаспирация не рекомендуется (III,A).
- Рутинная задержка стентирования не рекомендуется (III,A).
- Рутинное стентирование не-ИСКА должно обсуждаться

- ся у пациентов с многососудистым поражением до выписки из стационара (IIa,A).
- Рутинное стентирование не-ИСКА не показано у пациентов с кардиогенным шоком при индексном стентировании (IIa,C). Одновременное многососудистое стентирование у этих больных приводит к более частому повреждению почек за счет увеличения дозы контрастного вещества, что нивелирует эффект более полной реваскуляризации.

6.5. Сопутствующая терапия при первичном ЧКВ

Все пациенты до проведения ЧКВ должны как можно раньше получить (желательно на догоспитальном этапе):

Антитромбоцитарные препараты

Аспирин в нагрузочной дозе 150–300 мг, затем 75–100 мг в день и

- 1) тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, затем 90 мг 2 раза в день независимо от предшествующего назначения клопидогрела или
- 2) прасугрел 60 мг нагрузочная доза, затем 10 мг в день (такая доза противопоказана у больных с нарушениями мозгового кровотока в анамнезе, возрастом >75 лет и массой тела <60 кг. При этом можно обсуждать поддерживающую дозу 5мг в день). Или, при отсутствии тикагрелора и прасугрела,
- 3) клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, затем 75 мг в день.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa –интегрилин или монофрам – используются

только при осложненных стентированиях и/или наличии массивного интракоронарного тромбоза.

Антикоагулянты

- 1) НФГ: если больной не получает ингибиторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, то в дозе 70–100 ЕД/кг в/в болюсом (т.е. больному весом 70 кг – 4900–7000 ЕД), если получает эти ингибиторы – то в дозе 50–70 ЕД/кг (т.е. больному весом 70 кг – 3500–4900 ЕД). Затем продолжается в/в инфузия гепарина с целью достижения активированного времени свертывания крови (АВС) в первом случае 300–350 с, во втором случае – 200–250 с. Или
- 2) эноксапарин 0,5 мг/кг болюс, затем п/к согласно массе тела. Эноксапарин по сравнению с НФГ уменьшает частоту и ишемических событий и геморрагических осложнений. Или
- 3) бивалирудин: болюс 0,75 мг/кг с последующей в/в инфузией 1,75 мг/кг/ч. Бивалирудин снижает смертность и частоту серьезных кровотечений по сравнению с комбинацией НФГ+ингибиторы ГП IIb/IIIa, поэтому он предпочтителен у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений и у пациентов с тромбоцитопенией.

Введение антикоагулянтов может быть прекращено после ЧКВ, за исключением ситуаций с повышенным риском тромбоэмболических осложнений: осложненное ЧКВ, аневризма ЛЖ (особенно при наличии тромба), фибрилляция предсердий, длительный постельный режим, задержка удаления интродюссера, сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет, тромбоэмболии в анамнезе и т.д.

Недавно описана новая методика, улучшающая реперфузионные мероприятия при первичном ЧКВ, которая получила название «сонотромболизис». Воздействие ультразвука при УЗИ сердца параллельно с в/в инфузией жидкости с микропузырьками до и во время проведения первичного ЧКВ быстрее восстанавливает перфузию в инфаркт-связанной коронарной артерии и обеспечивает лучшую сохранность фракции выброса левого желудочка. (Wilson Mathias Jr., Tsutsui J.M., Tavares B.G., Fava A.M. et al. Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology V.73, Issue 22, June 2019 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.006)

ГЛАВА 7.

ПЕРВИЧНОЕ ЧКВ

ИЛИ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНАЯ

РЕПЕРФУЗИЯ

7.1. Время – миокард

Восстановление антеградного кровотока является не самоцелью, а средством к тому, чтобы остановить процесс некроза и восстановить жизнеспособный миокард, который до реперфузии находится в состоянии ишемии и повреждения, и тем самым ограничить окончательный размер инфаркта миокарда. В экспериментах на собаках было показано, что некроз миокарда начинается через 20 мин после начала окклюзии КА и распространяется как фронт волны от эндокарда к эпикарду (1–3). При этом обнаружено, что время является основным фактором в спасении ишемизированного миокарда и ограничении развития миокардиального некроза. При 20–40-минутной окклюзии ИСКА развивается некроз субэндокардиального слоя сердечной мышцы у собак. При этом при 40-минутной окклюзии 72% ишемизированного миокар-

Развитие некроза при инфаркте миокарда



Рис.7.1. Динамика развития некроза при инфаркте миокарда

да может быть спасено при восстановлении коронарного кровотока. Если реперфузия наступила через 3 ч после начала процесса, эта цифра составила всего 33%, а при продолжении окклюзии до 6 ч – могут быть спасены только 16% ишемизированного миокарда (рис. 7.1).

Если реканализация КА и реперфузия миокарда завершаются до начала необратимого повреждения, то некроза не происходит, но продолжается депрессия миокардиальной функции на уровне энергетического обмена клеток. Для описания постишемической дисфункции миокарда без некроза, которая является временной и проходит после стабилизации энергетического клеточного потенциала, был предложен термин «оглушенный

миокард» [4, 5]. Подобные результаты были продемонстрированы в других экспериментах с моделированием тромбоза КА и тромболитической коронарной реперфузии, на приматах, причем в силу особенностей коллатерального кровообращения гибель миокарда у приматов наступала гораздо раньше, и говорить о реальном спасении миокарда можно было лишь при наступлении коронарной реперфузии в пределах 2 ч от начала ишемии [6].

Как правило, у человека ситуация более сложная. В большой степени спасение миокарда зависит от анатомии коронарного русла: одно- или многососудистого поражения, развития коллатерального кровообращения, степени коронарной окклюзии, состояния свертывающей и противосвертывающей системы крови. После начальных функциональных нарушений некроз быстро распространяется (в зависимости от размеров действующих коллатералей) изнутри кнаружи и, как правило, достигает максимальной выраженности в течение нескольких часов.

Если коллатеральное кровообращение хорошо развито, или если окклюзия ИСКА перемежающаяся или неполная (по данным К. Rentrop, у 33% больных), то время, в которое возможно спасение миокарда, может быть значительно продлено [7]. Экспериментальные данные нашли свое подтверждение в последующих клинических испытаниях. Известно, что эффективность ТЛТ снижается со временем в параболической зависимости: чем раньше удастся провести эту терапию, тем больше шансов на спасение жизни пациента [8] (рис. 7.2).

Время – миокард

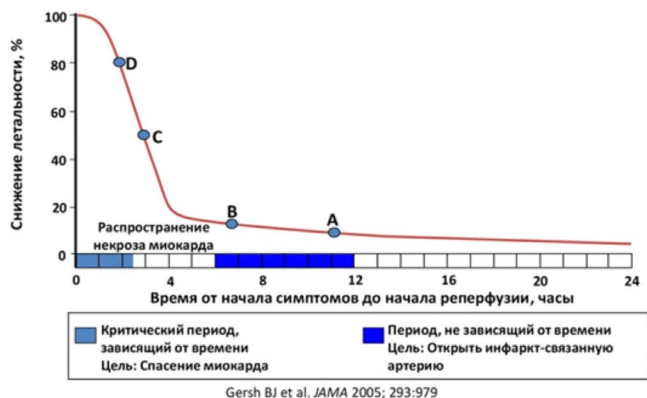


Рис. 7.2. Зависимость снижения летальности от времени коронарной реперфузии (цит. по Gersh B.J. et al. JAMA. 2005.Vol.293:979)

Восстановление коронарного кровотока в течение первых 2 ч заболевания способно даже предотвратить развитие крупноочагового некроза миокарда, что получило название «абортированный инфаркт» [9]. Уменьшение такого изменяемого показателя, как время от начала ангинозного приступа до введения тромболитика, является реальной возможностью для улучшения исходов заболевания и уменьшения летальности. Поэтому если нет возможности провести экстренное ЧКВ, то необходимо провести тромболитическую терапию на ДГЭ.

7.2. ЧКВ или тромболизис?

В настоящее время не вызывает сомнения справедливость теории «открытой коронарной артерии», которая заключается в том, что главной задачей при лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST является как можно более быстрая реперфузия ИСКА. Этого можно достичь двумя методами: или первичным ЧКВ, или ТЛТ с последующим ЧКВ. Согласно современным клиническим рекомендациям [10] у пациентов в первые 12 ч заболевания решение о выборе первичной реперфузии должно приниматься в зависимости от ожидаемого времени от ПМК до возможного первичного ЧКВ (время проведения проводника за стеноз). Если это время менее 120 мин, больного необходимо транспортировать в ангиографическую лабораторию. Если это ожидаемое время больше, необходимо провести ТЛТ на догоспитальном этапе (рис.7.3).

Что такое эти 120 минут? В рамках национального регистра инфаркта миокарда США были проанализированы исходы заболевания у 192 509 больных острым ИМ в группах больных с ТЛТ и первичным ЧКВ [11]. Оказалось, что при увеличении средней задержки времени дверь-баллон в группе первичного ЧКВ на 114 мин по сравнению со временем дверь-игла в группе ТЛТ, обеспечивается одинаковая летальность в обеих группах. Соответственно, при уменьшении этого времени проявляется преимущество первичного ЧКВ, при увеличении – более эффективным оказывается проведение ТЛТ. Причем, это время изменяется в зависимости от дополнительных ус-



Рис. 7.3. Алгоритм выбора метода реперфузии

ловий: от менее 1 ч у пациентов <65 лет с передним ИМ, поступивших в первые 2 ч от начала заболевания, до почти 3 ч у пациентов >65 лет с нижними или боковыми ИМ, поступившие позже 2 ч от начала симптомов (рис. 7.4). Поэтому 120 мин – это округленная, довольно условная временная задержка, которая не отражает всей сложности выбора максимально эффективного метода первичной реперфузии у каждого конкретного больного.

Вероятно, что допустимое время задержки до первичного ЧКВ – это время, за которое у большинства больных, которым введен тромболитик, происходит реперфузия коронарной артерии. Таким образом, главным критери-

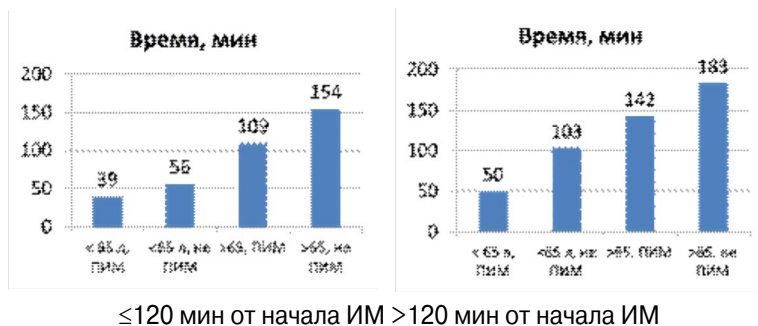


Рис. 7.4. Время задержки от «иглы» до «баллона», при котором теряется преимущество первичного ЧКВ

ем, определяющим выбор метода первичной реперфузии, остается скорость открытия артерии. Известно, что если частота эффективности/успешности первичного ЧКВ не зависит от промежутка времени боль-баллон, то эффективность ТЛТ зависит от времени боль-игла: более раннее проведение ТЛТ от начала заболевания обеспечивает более высокую частоту реперфузии КА. Чем меньше времени прошло от формирования тромба, чем он более «свежий», тем быстрее происходит его лизис под влиянием тромболитика, в результате чего соотношение эффективности первичного ЧКВ и ТЛТ меняется. Поэтому в рекомендациях уточняется, что при раннем поступлении пациента, в первые 3 ч заболевания, особенно при больших передних ИМ, когда под угрозой некроза оказывается большой объем миокарда, допустимое время ожидания первичного ЧКВ уменьшается до 90 мин.

В исследовании STREAM были приняты еще более «жесткие» временные ограничения: включались больные на догоспитальном этапе в первые 3 ч заболевания, которым невозможно было провести первичное ЧКВ в течение 60 мин от момента рандомизации. Эти больные на догоспитальном этапе были рандомизированы на 2 группы: первичное ЧКВ и ТЛТ теноктеплазой с последующим ЧКВ (спасительным или отсроченным). В группе первичного ЧКВ время от рандомизации (то есть от ПМК) до ЧКВ составило в среднем 77 мин. Даже при таком коротком времени ПМК-баллон преимущества первичного ЧКВ выявлено не было; по основным конечным точкам, особенно после уменьшения дозы теноктеплазы у пациентов старше 75 лет, группы не различались. Таким образом, при соблюдении выше перечисленных условий, эффективность этих двух методов реперфузии – первичного ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии – не различается [12]. Возникает вопрос: зачем проводить догоспитальный тромболизис, если результаты лечения не различаются, всем больным все равно необходимо выполнять ЧКВ, и назначение ТЛТ в виде теноктеплазы только увеличивает стоимость лечения?

Проблема заключается в том, что в реальной клинической практике в абсолютном большинстве случаев отсутствует возможность такого быстрого выполнения первичного ЧКВ, как в исследовании STREAM, и время ПМК-баллон обычно значительно больше. Даже в США, стране с высокоразвитой системой медицинской помощи, в одном из последних исследований по реперфузии

миокарда при инфаркте миокарда в 2008 г. – FINESSE – в группе с первичной ЧКВ время ПМК-баллон составило 2,2 ч [13]. Согласно одному из регистров, в США в настоящее время только 50% больных получают своевременное первичное ЧКВ [14]. Как причина несоблюдения интервалов времени указывается отсутствие взаимодействия между системой скорой медицинской помощи, которая транспортирует пациентов, и катетеризационными лабораториями: только 17% этих бригад имеют возможность заранее проинформировать хирургов об остром пациенте.

В настоящее время в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ среднее время ПМК-баллон при первичном ЧКВ составляет 114 минут, то есть близко к границе допустимой задержки. Это значит, что если у большей части больных ЧКВ выполняется до этого среднего времени, то у меньшей – выходит за рамки этого временного интервала, ЧКВ задерживается, но ТЛТ на догоспитальном этапе при этом не проводится. Если при этом учитывать, что в первые 2 ч заболевания допустимая задержка до первичного ЧКВ составляет 90 мин, то допустимый временной интервал не соблюдается у большинства наших пациентов.

Максимально улучшить клинические исходы заболевания можно только при четком соблюдении временных интервалов, допустимых до первичного ЧКВ. Это реально только в городах, имеющих круглосуточно работающие ангиографические лаборатории. Для всех остальных методом выбора остается фармакоинвазивная реперфузия. Но даже в городах, при наличии возможности как

первичного ЧКВ, так и догоспитального тромболизиса решение о методе выбора первичной реперфузии часто принимается неоптимальное. Во-первых, бригада скорой медицинской помощи (СМП) на дому у пациента, обнаружив подъем сегмента ST на ЭКГ, далеко не всегда может определить точное время, через которое будет выполнено первичное ЧКВ. Это зависит как от ситуации на дороге, по которой необходимо транспортировать пациента, так и от текущей ситуации в ангиографической лаборатории: как правило, такие лаборатории работают не только с экстренными, но и с плановыми больными, поэтому случаются ситуации, когда продолжается плановая процедура, и отсутствует возможность сразу взять экстренного пациента. Во-вторых, станции СМП и стационары не подчиняются друг другу и работают по разным алгоритмам. В последние годы станции скорой медицинской помощи обеспечиваются все большим количеством современных тромболитиков – тенектеплазой, и с дежурных бригад требуется ее использование, как правило, без учета скорости доставки пациента в стационар. Все это приводит к тому, что в одних случаях необоснованно затягивается время до первичного ЧКВ без проведения ТЛТ, а в других случаях пациенту проводится ТЛТ недалеко от стационара, больной быстро доставляется в ЧКВ-центр, но интервенционный кардиолог не имеет права проводить ЧКВ на фоне тромболизиса, и он вынужден ждать как минимум 60–90 мин для оценки эффективности ТЛТ. Для решения этих организационных проблем необходимо создавать региональные комите-

ты/комиссии из представителей всех медицинских территориальных учреждений, которые участвуют в помощи больным ИМ, с привлечением руководителей местного здравоохранения, и разрабатывать маршрутизацию пациентов.

Для повышения частоты выполнения первичного ЧКВ как наиболее эффективного метода коронарной реперфузии в 2008 г. в Европе стартовал проект «Stent for life», в рамках которого разрабатывались национальные программы по внедрению этого метода лечения. Целевым значением доступности первичного ЧКВ в европейских странах было определено, что 70% больных с подъемом сегмента ST должны получать первичное ЧКВ в течение 120 мин от ПМК. В 2012 г. к этому проекту официально присоединилась Сибирская ассоциация интервенционных кардиологов, став аффилированным членом этой инициативы [15]. Работа в рамках этого проекта способствовала широкому внедрению первичного ЧКВ в сибирских регионах. В настоящее время в г. Томске частота первичных ЧКВ значительно увеличилась и достигла 38% от всех больных STEMI. Дальнейшее повышение этой частоты затрудняется вышеперечисленными проблемами: задержкой транспортировки пациентов и взаимодействием с бригадами СМП.

7.3. Сравнение первичного ЧКВ и фармако-инвазивной реперфузии (собственные данные)

С учетом этих и других особенностей отечественной медицины возникает вопрос: адекватны ли вышепредставленные алгоритмы лечения в наших условиях? Или

целесообразно ставить задачу выполнения первичной ангиопластики у всех больных? Учитывая большое влияние на результаты лечения особенностей клинико-anamнестических характеристик пациентов, проводимой терапии и логистики догоспитального и госпитального этапов по доставке больных для высокотехнологичной помощи, актуальным представляется вопрос о сравнительной эффективности этих стратегий коронарной реперфузии в реальных условиях отечественной медицины. Поэтому мы провели собственное исследование по сравнению двух способов реперфузии [16].

Цель работы: сравнить эффективность и безопасность первичной ангиопластики и фармакоинвазивной реваскуляризации у больных STEMI в условиях современного среднеурбанизированного города.

Материал и методы. В исследование включали больные STEMI на догоспитальном этапе в г. Томске в первые 6 ч от начала заболевания, которым предполагалось проведение реперфузионных мероприятий. Критерием исключения был кардиогенный шок. В исследование включены 326 пациентов. На догоспитальном этапе они были рандомизированы методом открытых конвертов на 2 группы: больных I группы (n=162) доставляли на первичное ЧКВ; больным II группы (n=164) в рамках фармакоинвазивной реперфузии на догоспитальном этапе проводили ТЛТ, и после этого больные доставлялись в стационар. ТЛТ на догоспитальном этапе выполнялась тенектеплазой, которая вводилась внутривенно (в/в) болюсом в дозе в зависимости от массы тела согласно инструкции или стрептокиназой, которую вводили в/в в

дозе 750 тыс. ЕД за 5–10 мин. Через 30, 60 и 90 мин после ТЛТ регистрировалась ЭКГ. Решение о дальнейшей тактике принималось через 90 мин после выполнения ТЛТ. Если наблюдались признаки реперфузии КА (снижение сегмента ST на $\geq 50\%$), ЧКВ назначали в плановом порядке в течение 24 ч после ТЛТ. При неэффективности ТЛТ, т. е. отсутствии признаков реперфузии КА, больной как можно раньше направлялся на спасительное ЧКВ. Всем больным на догоспитальном этапе назначали наркотические анальгетики, гепарин (максимум 4 тыс. ЕД) и аспирин 250 мг per os, а также по показаниям β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, седативные и антигистаминные препараты. При поступлении в стационар все больные получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежущей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтической этике ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. По основным клинико-анамнестическим характеристикам и по риску летального исхода в течение 30 сут. по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) группы пациентов между собой не различались (таблица 7.1).

Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до звонка на станцию скорой медицинской помощи (боль – звонок), время от начала болевого синдрома до первого медицинского контакта (ПМК), т. е. до прибытия медицинской бригады (боль –

Таблица 7.1. Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов

Показатели	Первичное ЧКВ		Фармако-инвазивная реперфузия		P
	Количество больных	Единица измерения	Количество больных	Единица измерения	
Количество больных	162	164	нд		
Единица измерения	n	%	n	%	
Мужской пол	113	69,8	115	70,1	нд
Постинфарктный кардиосклероз	21	13	29	17,7	нд
Сахарный диабет	31	19,1	34	20,7	нд
Курение	110	67,9	108	66,7	нд
Ожирение	104	64,2	114	69,5	нд
Возраст, лет (M±SD)	57,9±10,7		57,5±10,4		нд
Стаж ИБС, лет (M±SD)	1,5±3,1		1,7±3,7		нд
Риск смерти по шкале GRACE	7,7		7,6		нд

ПМК), время от начала болевого синдрома до введения тромболитика на догоспитальном этапе (боль – игла), частота реперфузии миокарда после введения тромболитика, время ишемии миокарда при эффективной ТЛТ, время от начала болевого синдрома до раздувания

баллона при первичной ангиопластике (боль – баллон), время от введения тромболитика до раздувания баллона при спасительном ЧКВ, общая продолжительность ишемии миокарда у каждого больного, степень кровотока в инфаркт-связанной КА по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) во время коронароангиографии (КАГ), частота синдрома no-reflow во время ЧКВ, который определялся как отсутствие кровотока по инфаркт-связанной КА после восстановления просвета окклюзированного участка без признаков тромбоза (эмболии) эпикардальных ветвей, размер некроза миокарда по QRS-индексу при поступлении и перед выпиской, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным ультразвукового исследования сердца на 7-е сут. заболевания, частота и степень геморрагических осложнений по критериям TIMI, частота летальных исходов, рецидивов ИМ, рецидивов ишемии миокарда (приступы стенокардии, сопровождающиеся динамикой сегмента ST), инсультов.

При создании базы данных использовался редактор баз данных MS Excel 7.0. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ “StatisticaforWindowsver 6.0” фирмы “StatSoft, Inc”. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В связи с ненормальным распределением при анализе количественных признаков применялся непараметрический метод – тест Манна-Уитни. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) – число объектов с одинаковым

значением признака и долей (%). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$, где M – среднее выборочное, SD – стандартное отклонение. Оценку групповых различий проводили определением значения t -критерия Стьюдента (нормальное распределение), U -критерия Манна-Уитни, если распределение отличалось от нормального и критерия χ^2 . Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты. Основные временные показатели по срокам оказания помощи больным и реперфузии миокарда представлены в таблице 7.2. В проведенном исследовании обнаружено, что группы пациентов не различались по времени звонка в скорую помощь: через $86 \pm 62,8$ и $82,2 \pm 47,3$ мин от начала ангинозного приступа. Задержки, связанные со службой скорой медицинской помощи, также не различались: бригады прибывали к пациентам через 29 ± 15 и $26,1 \pm 24,5$ мин, а больные доставлялись в стационар через $48,7 \pm 30,6$ и $52,7 \pm 21,1$ мин от ПМК в группах первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии соответственно. Введение тромболитика начиналось через $23,4 \pm 21,4$ мин после ПМК и через $131,7 \pm 88,6$ мин от начала ангинозного приступа. Частота реперфузии КА после ТЛТ в группе фармакоинвазивной стратегии составила 71,3%. Время реперфузии при этом отмечалось по времени регистрации ЭКГ с соответствующим снижением сегмента ST через 30, 60 или 90 мин после ТЛТ. При отсутствии признаков реперфузии миокарда больные направлялись на спасительное ЧКВ. Если на КАГ был обнаружен кровоток TIMI 2–3, делалось заклю-

чение, что артерия открылась во время транспортировки в катетеризационную лабораторию, ТЛТ оценивалась как эффективная, а время реперфузии отмечалось по времени проведения КАГ. Таким образом, среднее время реперфузии КА в группе эффективной ТЛТ составило $86,1 \pm 32,1$ мин. У пациентов с неэффективной ТЛТ время от введения тромболитика до ЧКВ составило $152,6 \pm 95,1$ мин. Первичная ангиопластика была выполнена через $117,02 \pm 42,3$ мин от ПМК. Таким образом, общее время ишемии миокарда в группах не различалось и составило $232 \pm 71,6$ и $236 \pm 138,2$ мин в I и II группах соответственно. В таблице 7.3 представлены основные клинические исходы заболевания. Госпитальная летальность составила 5,6 и 4,9% в I и II группах соответственно. Но механизмы смерти различались: если в I группе смерть наступала в основном в результате кардиогенного шока (88,9%), то во II группе – равномерно от кардиогенного шока и разрыва миокарда (по 37,5%). Частота развития таких осложнений, как кардиогенный шок, тяжелая сердечная недостаточность, рецидивы ИМ, рецидивирующая ишемия миокарда, инсульты, аневризмы ЛЖ, а также комбинаций этих точек, не различалась. Кровоток TIMI-3 после ЧКВ был выше во II группе: 80,5 vs 71,2% ($p < 0,05$). Феномен no-reflow во время проведения ЧКВ чаще наблюдался в I группе: 11,1 vs 1,2% ($p < 0,05$), причем в группе фармакоинвазивной реперфузии 2 (оба) случая феномена no-reflow наблюдались при спасительном ЧКВ. В группе первичного ЧКВ с развившимся феноменом no-reflow 2 пациента погибли на фоне кардиогенного шока, в группе

фармакоинвазивной реперфузии такие больные отсутствовали. ФВ ЛЖ была выше во II группе: $56,5 \pm 10,2$ vs $53,6 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$).

Если делать выбор между первичным ЧКВ и ТЛТ при поступлении больного в стационар с возможностью выполнения первичного ЧКВ, то предпочтение необходимо отдавать ЧКВ как методу, который более эффективно снижает летальность [17]. Но если ТЛТ проводить значительно раньше, на догоспитальном этапе, а затем выполнить отсроченное или спасительное ЧКВ, то эти два метода можно сочетать, что и носит название «фармакоинвазивная реперфузия КА». При задержке первичного ЧКВ на >120 мин от момента ПМК, когда можно провести ТЛТ, предпочтение надо отдавать догоспитальной ТЛТ [1].

Особенностью настоящего исследования явилось то, что среднее время «ПМК – баллон» при первичном ЧКВ составило 117 мин, т.е. практически “на границе” допустимой задержки, а общая продолжительность ишемии миокарда в группах не различалось: $232 \pm 71,6$ и $236 \pm 138,2$ мин в I и II группах соответственно. Госпитальная летальность также не различалась, но механизмы смерти были разные: если после ТЛТ 1/3 летальных исходов произошла в результате разрыва миокарда, то при первичном ЧКВ таких осложнений не было. Увеличение частоты разрывов миокарда после ТЛТ по сравнению с ЧКВ уже было известно и обсуждалось в литературе. Один из наиболее вероятных механизмов этого осложнения заключается в том, что тромболитики активируют не только плазми-

Таблица 7.2. Временные показатели реперфузионных мероприятий

Временные периоды	Первичное ЧКВ	Фармако-инвазивная реперфузия	P
Боль – звонок, мин	86±62,8	82,2±47,3	нд
Звонок – ПМК, мин	29±15	26,1±24,5	нд
ПМК – дверь	48,7±30,6	52,7±21,1	нд
Дверь – баллон, мин	67,8±35,2	–	
Боль – баллон, мин	232±71,6	–	
ПМК – баллон, мин	117,02±42,3		
Боль – игла, мин		131,7±88,6	
Игла – реперфузия при эффективной ТЛТ, мин		86,1±32,1	
Игла – баллон при неэффективной ТЛТ (спасительное ЧКВ), мин		152,6±95,1	
Боль – реперфузия (время ишемии), мин	232±71,6	236±138,2	нд

ноген, но и другие протеолитические ферменты (металлопротеиназы, коллагеназы), которые дополнительно разрушают структуру соединительной ткани в очаге ишемии/реперфузии [18]. После ТЛТ происходит геморрагическое пропитывание области некроза с развитием геморрагического инфаркта, феномен повреждения микроциркуляторного русла с экстравазальным появлением эритроцитов в области реперфузии [19]. Открытым остается вопрос: влияет ли на частоту этих осложнений тип тромболитического препарата: фибринспецифиче-

Таблица 7.3. Исходы заболевания за госпитальный период

Клинические исходы n, (%)	Первичное ЧКВ (n=162)	Фармакоинвазивная реперфузия (n=164)	p
Летальный исход	9 (5,6%)	8 (4,9%)	нд
В том числе:			
Истинный кардиогенный шок	8 (88,9%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
Разрыв миокарда	0	3 (37,5%)	3 (37,5%)
Фибрилляция желудочков	1 (11,1%)	1 (12,5%)	нд
Геморрагический инсульт	0	1 (12,5%)	нд
Ре-ИМ	0	2 (1,2%)	нд
Ре-ишемия миокарда	2 (1,2%)	4 (2,4%)	нд
Ишемический инсульт	2 (1,2%)	4 (2,4%)	нд
Острая аневризма ЛЖ	29 (17,9%)	24 (14,6%)	нд
Смерть + Кардиогенный шок + Ре-ИМ	20 (12,3%)	19 (11,6%)	нд
Кровоток TIMI-3 после ЧКВ	116 (71,2%)	132 (80,5%)	<0,05
Кровоток TIMI-2 после ЧКВ	41 (35,3%)	27 (16,7%)	<0,05
Неэффективное ЧКВ (сохранение окклюзии)	5 (3,1%)	5 (3,0%)	нд
Феномен no-reflow	18 (11,1%)	2 (1,2%)	<0,05
ФВ, %	53,6±9,1	56,5±10,2	<0,05
QRS-индекс, %	19,20±12,7	17,07±13,6	нд

ский или нефибринспецифический?

Преимуществом фармакоинвазивной стратегии в представленном исследовании оказалось уменьшение частоты феномена no-reflow во время ЧКВ по сравнению с первичным ЧКВ: 1,2 vs 11,1% ($p < 0,05$). Один из основных предполагаемых механизмов развития этого феномена – это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в КА [20]. Вероятно, в отличие от первичного ЧКВ, разрушение тромба под влиянием ТЛТ происходит относительно постепенно, без формирования большого количества микроэмболов, которые могут окклюзировать дистальное русло. ЧКВ у этих больных проводится уже при открытой КА, в которой или присутствуют только остатки тромба, или тромботические массы вообще отсутствуют в результате их медикаментозного лизиса.

Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен no-reflow – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена, его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [21]. Развитие феномена no-reflow резко усугубляет течение ИМ и значительно ухудшает прогноз для жизни пациента [22]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, но единичные положительные результаты на миокардиальную перфузию

получены только при назначении блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, особенно при внутрикоронарном введении абциксимаба, а также при использовании устройств для аспирации тромба [23, 24]. При этом положительное влияние этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано [10]. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow вообще не существует.

Вторым преимуществом фармакоинвазивной реперфузии в настоящем исследовании была более высокая частота достижения кровотока TIMI-3 после ЧКВ во II группе: 80,5 vs 71,2% ($p < 0,05$). По данным литературы исходная проходимость КА 2–3-й степени по TIMI при экстренном ЧКВ у больных STEMI (что, вероятно, надо рассматривать как спонтанную реперфузию) приводит к улучшению результатов вмешательства по сравнению с исходной проходимостью TIMI 0-1 [25].

Более частое развитие феномена no-reflow в группе первичного ЧКВ и более редкое достижение кровотока TIMI-3, вероятно, обусловили более низкую ФВ ЛЖ и более частое развитие кардиогенного шока как причины летального исхода в этой группе.

Таким образом, при условии одинаковой продолжительности ишемии/некроза миокарда преимущества и недостатки первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии миокарда “уравновешивают” друг друга: при первичном ЧКВ чаще развивается феномен no-reflow и истинный кардиогенный шок, а при догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ – разрывы миокарда. В результате

сочетания этих факторов госпитальная летальность не различаются.

Недостатки фармакоинвазивной реперфузии известны: это риск геморрагических осложнений, особенно интракраниальных, и более высокая стоимость, т. к. к обязательному у всех больных ЧКВ еще добавляется стоимость догоспитальной ТЛТ. Но более сохраненная ФВ ЛЖ в группе фармакоинвазивной реперфузии дает основание предполагать улучшение отдаленных результатов.

Таким образом, полученные результаты показывают, что при предполагаемом времени ожидания первичного ЧКВ ~120 мин, т. е. на границе допустимой задержки, предпочтительной является ТЛТ с последующим ЧКВ согласно клиническим рекомендациям.

Литература

1. Jennings R., Sommers H., Smyth G. et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog // Arch. Pathol. – 1960. – Vol. 70. – P. 68–74.
2. Reimer K., Jennings R. The «wavefront phenomenon» of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardial at risk) and collateral flow // Lab. Invest. – 1979. – Vol. 40. – P. 633–644.
3. Reimer K., Lowe J., Rasmussen M. et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size versus duration of coronary occlusion in dog // Circulation. – 1977. – Vol. 56. – P. 786–794.
4. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. – 1982. – Vol. 66. – P. 1146–1149.

5. Kloner R.A., Przyklenk K. Hibernation and stunning of the myocardium // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1877–1879.
6. Geary G., Smith J., McNamara J. Quantitative effect of early coronary artery reperfusion in baboons. Extent of salvage of the perfusion bed of an occluded artery // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66. – P. 391–396.
7. Rentrop P. Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1985. – Vol. 71. – P. 627–631.
8. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 771–775.
9. Verheugt F.W.A., Gersh B.J., Armstrong P.W. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 901–904.
10. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 00: 1–66. – doi:10.1093/eurheartj/ehx3933.
11. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K. et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy // *Circulation.* 2006. – Vol. 114. – P. 2019–2025.
12. Sulimov V.A. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (Strategic reperfusion early after myocardial infarction) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2013. – № 9(6). – P.640–9. Russian (Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM (Strategic reperfusion early after myocardial infarction) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2013. – № 9(6). – С. 640–9.)
13. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. et al. Facilitated PCI in

- Patients with ST Elevation Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Number 21. – Volume 358. – P. 2205–2217.
14. O'Connor R.E., Nichol G., Gonzales L. et al. Emergency medical services management of ST-segment elevation myocardial infarction in the United States—a report from the American Heart Association Mission: Lifeline Program // *Am J Emerg Med.* – 2014. – Aug. – Vol. 32 (8). – P. 856–863. – doi: 10.1016/j.ajem.2014.04.029. Epub 2014 Apr 18.
 15. Ganukov V.I., Protopopov A.V. «Stent for life» Siberia. Organization strategy. Purposes. Perspectives to the year of 2013 // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* – 2013. – №1. – P.35–39. Russian (Ганюков В.И., Протопопов А.В. «Stent for life» Siberia. История. Задачи. План действий на 2013 год // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2013. – № 1. – С. 35–39.)
 16. Вышлов Е.В., Севастьянова Д.С., Крылов А.Л., Марков В.А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2015. – Т. 14. – № 1. – С.17–22.
 17. 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. – Vol. 119. – P. 3101–3109.
 18. Zeltyn-Abramov A.I. Cardiac rupture in myocardial infarction (Review) // *The Siberian medical J (Tomsk).* – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 14–22. Russian (Зелтын-Абрамов Е. М. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2010. – 4 (1). – 14–22).
 19. Okimo S., Nishyamo K., Ando K. Thrombolysis increases the risk of free wall rupture in patients with acute myocardial infarction // *J. Interv. Cardiol.* – 2005. – Vol. 18 (3). – P. 167–72.

20. Rezkalla S.H., Kloner R.A. No-Reflow Phenomenon // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 656–62.
21. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2449–55.
22. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Nature Clinical Practice Cardiovasc Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. 499–506.
23. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial No-Reflow in Humans // *JACC*. – 2009. – Vol. 54. – P. 281–292.
24. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 13–7. Russian (Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Аbugов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2012. – № 5 (4). – С. 13–17).
25. De Luca G. Ernst N. Zijlstra F. et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty // *JACC*. – 2004. – Vol. 43. – P. 1363–1367.

ГЛАВА 8.

**КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ
У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ ST**

В России, как и в большинстве развитых стран, происходит постарение населения, что требует совершенствования системы медицинской помощи больным в сторону акцента последней на контингент старших возрастных групп [1]. Согласно возрастной классификации ВОЗ возраст 60–74 года считается пожилым, а 75 лет и старше – старческим. Летальность при STEMI у пациентов старческого возраста остается значительно выше, чем у более молодых пациентов, несмотря на современные способы реваскуляризации [2]. Это обусловлено более тяжелым поражением коронарного русла, повышенной частотой сопутствующей патологии, и как результат – более тяжелым течением заболевания в старческом возрасте, в частности более частым развитием острой сердечной

недостаточности [3]. Сопутствующая патология (коморбидность) ограничивает проведение реперфузионных мероприятий, что также отражается на летальности. Но кроме фактической коморбидности, частоту реперфузионных мероприятий ограничивают следующие причины:

1. Пациенты старческого возраста часто имеют измененное восприятие боли и/или повышенный болевой порог, что приводит к частому отсутствию типичного ангинозного приступа, который обычно является поводом для обращения за медицинской помощью и основным критерием диагностики STEMI [4].
2. У пациентов старческого возраста на ЭКГ часто имеются изменения, которые затрудняют диагностику ишемии миокарда. В частности, у них чаще, чем у более молодых пациентов, регистрируется полная блокада левой ножки пучка Гиса: 33,8% у пациентов ≥ 85 против 5% у пациентов < 65 лет. Кроме этого, у них могут быть изменения сегмента ST, не обусловленные STEMI, что также усложняет диагностику [5].
3. Согласно данным нескольких регистров у пациентов старческого возраста часто происходит задержка госпитализации, что обусловлено снижением выраженности болевого синдрома, когнитивными нарушениями, сопутствующими заболеваниями и социальными проблемами (например, пациент не может вызвать помощь, если живет один) [3]. Предиктором поздней госпитализации (> 6 ч от начала ангинозного приступа) является увеличение возраста и диабет, тогда как выраженный болевой синдром – это предиктор более

ранней госпитализации [6]. С возрастом связано и то, что работающие пациенты обращаются за медицинской помощью раньше, чем пенсионеры: время от начала болевого синдрома до звонка в скорую помощь составляет в этих группах 82,2 против 120 мин соответственно ($p=0,02$) [7].

4. Отсутствие типичного болевого приступа является одной из причин отказа от проведения реперфузионных мероприятий [8].

Основным методом лечения STEMI является экстренная реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии: ТЛТ или ЧКВ, или их сочетанием в рамках фармакоинвазивной реваскуляризации. Соответствующие рекомендации по выбору метода реперфузии основаны на результатах многочисленных рандомизированных исследований и их метаанализах [9]. Но в исследования, на которых основаны рекомендации, больные старшей возрастной группы включались, как правило, в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных [10, 11]. В метаанализ Dodd K.S. с соавт. было включено 80 исследований по острому коронарному синдрому [12]. В 23 из них (29,7%) старческий возраст являлся критерием исключения. В среднем по всем этим работам доля пациентов ≥ 75 лет составила 13,8%. В последних исследованиях по фармакоинвазивной реперфузии – Transfer-AMI study и STREAM – доля пациентов ≥ 75 лет составила 9 и 13% соответственно [13, 14]. В реальной клинической практике по данным регистров острых коронарных синдромов GRACE и CRUSADE доля пациентов ≥ 75 лет значительно больше

и составляет 32 и 35% соответственно [15, 16]. Поэтому рекомендации по реваскуляризации у пациентов старческого возраста имеют менее убедительную доказательную базу, чем у более молодых пациентов. Кроме этого, среднее время от начала симптомов до госпитализации пациентов ≥ 75 лет в реальной клинической практике значительно больше, чем в рандомизированных исследованиях: 4,7 против 2,1 ч [3]. Как следствие всего вышеизложенного, частота выполнения реперфузионных мероприятий у пациентов старческого возраста в реальной клинической практике значительно меньше, чем у более молодых пациентов [17, 18].

8.1. Тромболитическая терапия

Основные работы по оценке эффективности ТЛТ при ОИМ были проведены в 80–90-е гг. прошлого века. При оценке их результатов необходимо учитывать, что в отличие от тех протоколов лечения, в настоящее время согласно рекомендациям после ТЛТ выполняется ЧКВ, а также проводится более современная сопутствующая противотромботическая терапия, включая новые антикоагулянты и дезагреганты. Поэтому результаты тех исследований экстраполировать на сегодняшнюю клиническую практику можно только очень условно. Тем не менее, польза проведения ТЛТ в общей группе больных сомнений не вызывает. Хотя результаты анализа эффективности ТЛТ в подгруппе пациентов ≥ 75 лет являются менее однозначными, и существуют работы, в которых ТЛТ не уменьшила риск смерти у этих больных, все-та-

ки большинство исследований показывают ее пользу и у пациентов старческого возраста [3]. Более молодые пациенты имеют более высокий относительный эффект от ТЛТ в снижении смертности, но более высокая абсолютная смертность у пациентов старческого возраста приводит к более выраженному абсолютному уменьшению смертности в этой группе. Согласно White H.D., 26% уменьшение смертности у пациентов <55 лет – это спасение 11 жизней на 1000 пациентов, а среди пациентов >75 лет уменьшение смертности на 15% – это 34 спасенные жизни на 1000 больных в этой группе [19].

Одной из основных причин, ограничивающих пользу ТЛТ у пациентов старческого возраста является риск геморрагических осложнений, особенно внутричерепных кровотечений, частота которых повышается с увеличением возраста [3]. В исследовании Brass с соавт. в 2000 г. проведен анализ регистра острого инфаркта миокарда с ТЛТ в США среди пациентов ≥ 65 лет. Обнаружено, что среди больных с возрастом 65–74 лет частота внутричерепных кровотечений составила 1,14%, а у больных ≥ 75 лет – 1,9% [20]. Абсолютно такая же частота внутричерепных кровотечений после ТЛТ у больных ≥ 75 лет – 1,9% – обнаружена в канадском региональном регистре ОИМ в 2015 г., т.е. на фоне уже современной противотромботической терапии [17]. Это значительно превышает частоту этого осложнения в рандомизированных исследованиях по ТЛТ. Для сравнения: в исследовании GUSTO-1 частота внутричерепных кровотечений составила 0,72% против 0,54% ($p=0,03$) в группах альтепла-

зы и стрептокиназы соответственно, а в исследовании ASSENT-2 эта частота составила 0,93 и 0,94% в группах теноктеплазы и альтеплазы соответственно. Таким образом, если в исследованиях частота внутричерепных кровотечений не превышает 1%, то в регистрах она значительно выше, а у больных ≥ 75 лет достигает почти 2%. Факторы, которые ассоциируются с повышенным риском внутричерепных кровотечений: возраст ≥ 75 лет, женский пол, черная раса, низкая масса тела (< 65 кг у женщин и < 80 кг у мужчин), наличие в анамнезе перенесенных нарушений мозгового кровотока, систолическое АД > 160 мм рт. ст. и использование тканевого активатора плазминогена, а не другого тромболитика [21].

Оценивая эффект возраста больных, включенных в GUSTO-I, White H.D. с соавт. нашли, что у больных > 85 лет наибольшее уменьшение смертности происходит при использовании стрептокиназы, а не альтеплазы. Однако из-за маленького числа пациентов > 85 лет, включенных в трайл ($< 1\%$ от всей группы), эти авторы отмечают, что делать выводы по фибринспецифичному тромболитику у этих пациентов такого возраста надо осторожно. Таким образом, учитывая, что у пациентов старческого возраста повышен риск развития внутричерепных кровотечений, с точки зрения безопасности предпочтительным препаратом представляется стрептокиназа как реже вызывающая это осложнение, а не тканевой активатор плазминогена. Еще сильнее уменьшить риск кровотечений у пациентов старческого возраста можно путем уменьшения дозы стрептокиназы до 750 тыс. ЕД без сни-

жения эффективности тромболизиса [21]. Но это преимущество стрептокиназы никак не отражено в современных клинических рекомендациях.

Исследование STREAM – это последнее исследование по сравнению первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии. Доля пациентов ≥ 75 лет в этом исследовании составила 13%. При начале набора больных с STEMI в исследование STREAM была отмечена неприемлемо высокая частота развития внутричерепных кровотечений – 8,1% – у больных ≥ 75 лет после проведения ТЛТ стандартной дозой тенектеплазы. После изменения протокола исследования и уменьшения дозы тенектеплазы в 2 раза у этой категории больных новых случаев внутричерепных кровотечений не наблюдалось [14]. При этом эффективность тромболизиса после снижения дозы не уменьшилась. Частота коронарной реперфузии (снижение $ST \geq 50\%$ в информативных отведениях) до и после изменения протокола и снижения дозы была сопоставимой: 63,2 и 56,0% соответственно. Различия в комбинированной конечной точке (30-дневная летальность+кардиогенный шок+застойная сердечная недостаточность+реИМ) также не было: 31,0 против 24,7% до и после снижения дозы соответственно [22].

Таким образом, уменьшение дозы тенектеплазы у пациентов старческого возраста представляется обоснованным подходом с целью уменьшения риска внутричерепных кровотечений. Этот результат нашел свое отражение в последних Европейских рекомендациях по терапии ОИМ с подъемом ST 2017 г.: необходимо обсуж-

дать уменьшение дозы тенектеплазы в 2 раза у больных ≥ 75 лет; рекомендация IIa,B [9].

Практически всегда фатальным является разрыв свободной стенки миокарда как осложнение ОИМ. Существует прямая связь между возрастом пациентов и риском этого осложнения: отношение шансов возникновения разрыва у больных старше 75 лет по отношению к больным моложе 75 лет равно 2,9 [23]. По данным разных авторов риск разрыва миокарда после ТЛТ повышен у больных старше 70 лет и у женщин, и частота этого осложнения составляет от 0,5 до 2% [3]. Среди 706 пациентов ≥ 75 лет, включенных в исследование PRIMM75, тромболизис оказался значимым предиктором разрыва свободной стенки левого желудочка с 3-кратным увеличением этого осложнения в первые 48 ч лечения по сравнению с пациентами без тромболизиса [24]. Частота разрывов миокарда в группах ТЛТ, первичного ЧКВ и без реперфузионных мероприятий составила 17,1, 4,9 и 7,9% соответственно ($p < 0,0001$). При анализе надо учитывать, что это был регистр, и исходные клинико-анамнестические данные больных между этими группами различались. В группе очень старых пациентов ≥ 89 лет, получивших ТЛТ, летальность составила 44%, в основном в результате разрыва [25]. Таким образом, увеличение частоты разрывов миокарда уменьшает пользу ТЛТ при ОИМ у больных старческого возраста.

В то же время в литературе есть и противоположные взгляды, что ТЛТ, особенно ранняя, способна предупредить разрыв миокарда за счет уменьшения площади

острого некроза, а также, что ТЛТ возможно ускоряет, но не увеличивает количество разрывов миокарда [21].

Несмотря на риск развития этих осложнений у больных старческого возраста, риск неблагоприятного исхода без проведения ТЛТ также остается высоким. Поэтому необходимо взвешивать соотношение этих рисков [19]. В отношении сопутствующей противотромботической терапии рекомендуется не использовать при ТЛТ нагрузочную дозу клопидогрела, т.е. начинать терапию с 75 мг; кроме этого не рекомендуется вводить первый болюс эноксапарина, а плановую дозу необходимо уменьшить до 0,75 мг/кг дважды в день у пациентов >75 лет.

8.2. Первичное ЧКВ

В ряде исследований, проведенных в 90-х гг. и их метаанализах, было доказано преимущество ПЧКВ перед ТЛТ при их прямом сравнении, в том числе и пациентов старческого возраста, в основном за счет уменьшения рецидивов ишемии и рецидивов ИМ [3].

Аналогичные результаты получены в более поздних исследованиях, уже на фоне современной противотромботической терапии. В многоцентровое исследование TRIANA включили 226 больных STEMI ≥ 75 лет в первые 6 ч заболевания, которые были рандомизированы на первичное ЧКВ и ТЛТ. В течение 30 дней наблюдения различий в показателях летальности, частоты реИМ и инсультов между группами не обнаружено, но в группе первичного ЧКВ статистически значимо реже развива-

лась повторная ишемия миокарда [26]. В относительно недавнем итальянском наблюдательном исследовании анализировались результаты первичного ЧКВ у больных ≥ 90 лет [27]. Госпитальная летальность у этих больных составила 19%. Предикторами 6-месячной летальности были кардиогенный шок и степень достигнутого коронарного кровотока по шкале TIMI, а также отмечена польза использования абциксимаба. Авторы делают общий вывод, что у отобранных пациентов первичное ЧКВ приносит пользу.

Исследователи из Испании проанализировали изменения в лечении и исходах заболевания у пациентов STEMI ≥ 75 лет с 1988 по 2008 гг. Обнаружено, что за этот период значительно увеличилась частота применения аспирина, β -блокаторов, ингибиторов АПФ, а также проведения ПЧКВ. Использование этого метода реперфузии привело к значимому уменьшению 30-дневной, 1-годовой и 5-летней смертности, тогда как у больных с ТЛТ такого снижения не отмечено [28]. Аналогичные результаты в отношении первичного ЧКВ получили и польские кардиологи в таком же по дизайну исследовании [29]. Шведский регистр SCAAR показал незначительное улучшение 1- годового прогноза у больных ≥ 80 лет с первичным ЧКВ по сравнению с 10-летней давностью, но при этом отмечено и улучшение приема антитромботических препаратов [30]. Еще один испанский регистр при анализе больных ≥ 85 лет показал пользу реперфузионных мероприятий – первичного ЧКВ или ТЛТ – в уменьшении летальности перед консервативной терапией, но различия между методами реперфузии не обнаружено [31].

Но существуют и противоположные данные по сравнительной эффективности первичного ЧКВ и ТЛТ в регистрах. При анализе пациентов STEMI ≥ 75 лет во французском регистре инфаркта миокарда FAST-MI 6-месячная летальность составила: в группе первичного ЧКВ – 17,8%, догоспитального тромболизиса – 13%, госпитального тромболизиса – 23,3% и в группе без реперфузии – 30,2% [32]. Канадские исследователи по данным регионального регистра оценили коронарную реперфузию у 3588 больных STEMI ≥ 75 в 2006–2011 гг. Госпитальная летальность в группах первичного ЧКВ, ТЛТ и без реперфузии составила 13,3, 9,4 и 19,7% соответственно [17]. Т.о. эти данные указывают на преимущество догоспитального тромболизиса перед первичным ЧКВ у больных старческого возраста.

Американские кардиологи в штате Массачусетс проанализировали изменения в приверженности к выполнению рекомендаций и исходах заболевания у больных STEMI ≥ 85 лет в период с 1997 по 2007 г. [33]. Обнаружено, что в анализируемый период времени у этих наиболее старых больных увеличилась приверженность к приему аспирина, β -блокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. При этом частота ЧКВ увеличилась с $< 1\%$ в 1997 г. до 14,6% в 2007 г., а частота применения тромболизиса уменьшилась с 10,3 до 0%. Все это привело к увеличению 90-дневной выживаемости: 69,1 против 59,8%. Авторы делают вывод, что улучшение выживаемости обусловлено в основном улучшением медикаментозной терапии и в меньшей степени – выполнением ЧКВ.

Таким образом, при существовании разных результатов сравнения, большинство исследований, особенно рандомизированные, а не регистровые, показывают преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ у больных старческого возраста, также как и у более молодых пациентов. Это преимущество обусловлено более полным открытием коронарных артерий, что снижает риск повторных ишемических событий, и более низким риском развития геморрагических осложнений. В клинических рекомендациях по лечению больных STEMI алгоритм выбора между первичным ЧКВ и ТЛТ больных ≥ 75 лет никак не выделяет, т.е. эти рекомендации относятся ко всем пациентам, независимо от возраста [9].

8.3. Спасительное ЧКВ после тромболиза

Рекомендации по спасительному ЧКВ после неэффективного тромболиза основаны на 8 исследованиях и их метаанализе [34], в котором показано, что выполнение спасительного ЧКВ у больных, у которых отсутствуют косвенные признаки коронарной реперфузии после ТЛТ, ассоциируется с улучшением исхода заболевания в виде уменьшения риска развития острой сердечной недостаточности и реИМ, а также достоверным снижением общей смертности, хотя при этом увеличивается риск инсультов и малых кровотечений. В самом большом исследовании из этого метаанализа – REACT – из 427 рандомизированных пациентов 105 были ≥ 75 лет. При отдельном анализе этих пациентов обнаружено, что и среди них спасительное ЧКВ является более предпочти-

тельным по сравнению с повторным тромболизисом или медикаментозной терапией [35]. Поэтому в клинических рекомендациях и по лечению ОИМ и по реваскуляризации целесообразность проведения спасительного ЧКВ (рекомендация IA) относится ко всем пациентам независимо от возраста [36].

8.4. Отсроченное рутинное ЧКВ после эффективного тромболизиса

Проведение раннего рутинного ЧКВ через 2–24 ч после успешного тромболизиса также рекомендуется всем больным независимо от возраста [36]. Эта рекомендация основана на 8 исследованиях и их метаанализах [37, 38], согласно которым рутинное выполнение ЧКВ в эти сроки по сравнению со «стандартным» лечением с выборочным проведением этого вмешательства, ассоциируется с уменьшением частоты реИМ и комбинации реИМ+смерть в течение 6–12 месяцев. При сравнении исходной тяжести пациентов установлено, что чем выше риск неблагоприятного исхода заболевания, тем больше польза от проведения ЧКВ в эти сроки заболевания [37].

Одним из этих включенных в метаанализы исследований является TRANSFER-AMI, в котором 1059 пациентов, поступившие в «неинвазивный» центр и получившие ТЛТ, рандомизировались или на экстренный перевод в «инвазивный» центр и проведение раннего ЧКВ, или на продолжение медикаментозной терапии и перевод на ЧКВ только при наличии соответствующих клинических

показаний [39]. В первой группе раннего рутинного ЧКВ эту процедуру выполнили у 84,9% пациентов в среднем через 3,2 ч после рандомизации; во второй группе ЧКВ выполнили тоже у большинства больных – 67,4% – в среднем через 21,9 ч после рандомизации. Обнаружено, что раннее рутинное выполнение ЧКВ обеспечивает уменьшение комбинированной конечной точки (смерть+реИМ+реишемия+усиление сердечной недостаточности и кардиогенного шока): 11 против 17,2% ($p=0,004$).

Но для пациентов ≥ 75 лет результат не так однозначен. В дополнительном анализе этого исследования больные были разделены в зависимости от риска летального исхода по шкале GRACE на момент госпитализации [40]. Группу низкого/умеренного риска составили больные с риском $< 5\%$, высокого риска – $\geq 5\%$. Оказалось, что если в группе низкого/умеренного риска фармако-инвазивная стратегия реперфузии уменьшила частоту комбинированной конечной точки: 2,9 против 8,1% ($p < 0,001$), то в группе высокого риска рутинное выполнение ЧКВ после тромболизиса ухудшило результаты: 27,8% против 13,8% ($p = 0,025$), и такое различие сохранялось в течение 1 года. Одним из главных критериев в шкале GRACE является возраст. В группе низкого/умеренного риска средний возраст составил 55 лет, а в группе высокого риска – 75 лет. Исходя из такого результата, представляется, что у пациентов старшей возрастной группы проведение рутинного ЧКВ после тромболизиса, особенно с признаками коронарной реперфузии, может быть неоправданным.

Для выяснения этого вопроса группа исследователей НИИ кардиологии (г. Томск) провели ретроспективный анализ историй болезней пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками коронарной реперфузии после ТЛТ.

8.5. Рутинное ЧКВ после успешного тромболизиса у больных старческого возраста (собственные данные)

Цель работы. Определение эффективности (снижение частоты повторных коронарных событий) и безопасности (частота геморрагических осложнений и контраст-индуцированной нефропатии) проведения отсроченного ЧКВ у пациентов ≥ 75 лет с STEMI после тромболизиса с косвенными признаками коронарной реперфузии.

Материал и методы. Проведенная работа является ретроспективной одноцентровой и представляет собой когортное исследование, осуществленное путем сплошной выборки медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск) за 2010–2014 гг. В исследование были включены больные ≥ 75 лет с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым в первые 12 ч заболевания была проведена ТЛТ, и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ (уменьшение подъема сегмента ST $\geq 50\%$ через 90 мин после введения тромболитика). Критерием исключения было агональное состояние на момент поступления, рефрактерный кардиогенный шок и развитие ле-

тального исхода в первые сутки заболевания. Согласно этим критериям были отобраны 96 историй болезней. Проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов и частоты осложнений между пациентами, которые, согласно клиническим рекомендациям, были направлены на рутинное отсроченное КАГ в течение суток после ТЛТ и которых не направляли на это исследование, а также исходов заболевания между пациентами, которым выполнили стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, и без этой процедуры. Решение о тактике лечения принимали дежурные доктора палаты интенсивной терапии и хирурги-ангиологи, исходя из своей оценки соотношения польза/риск инвазивной процедуры у каждого пациента.

Проводился анализ следующих показателей: госпитальная летальность, частота рецидивов ИМ (РеИМ) за период госпитализации, геморрагические осложнения, контрастиндуцированная нефропатия, РеИМ и летальность в течение 1 года, и комбинированные конечные точки (летальность+реИМ).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 8.0 for Windows. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представлялись в виде Me (25–75%Q), где Me – медианное значение показателя, а (25–75%Q) – интерквартильный разброс. Межгрупповые различия оценивались при помощи U критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовали с применением

теста хи–квадрат либо точного теста Фишера для таблиц 2x2 при ожидаемом значении в ячейке таблицы <5 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты. Среди анализируемых пациентов ($n=96$) только 30 больных (31%) были направлены на проведение коронарной ангиографии (КАГ) в течение 1-х суток после ТЛТ согласно клиническим рекомендациям. Во всех этих случаях КАГ выполнялась через бедренную артерию. Остальным больным была продолжена консервативная терапия. Основные клиничко-anamнестические характеристики больных на момент поступления представлены в таблице 1. Среди пациентов, которых после успешной ТЛТ направляли на КАГ, было больше мужчин: 53,3 против 28,8% ($p<0,05$), у них был более низкий возраст: 77 (75–82) лет против 81 (78–84) года ($p<0,01$), в анамнезе у них реже отмечался инсульт: 3,3 против 18,2% ($p<0,05$), но при этом у них чаще диагностировался кардиогенный шок: 10 против 3% ($p<0,05$).

Медикаментозная терапия между группами не различалась (табл. 8.2). Противотромботическая терапия включала в себя аспирин 75 мг/день, клопидогрел 75 мг/день и в/в инфузию нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ. Среди больных, направленных на КАГ, только в 70% случаев (21 больному) удалось выполнить стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (КА). Остальным больным была проведена только диагностическая КАГ. Попыток тромбаспирации и только баллонной ангиопластики не было. Причиной невыполнения стентирования ($n=9$) была сложная анатомия ко-

ронарных артерий в виде тяжелого многососудистого поражения коронарного русла с кальцинозом КА (n=6), и отсутствие гемодинамически значимых стенозов, которые определялись как $\geq 70\%$ (n=3).

Больших кровотечений не отмечено ни в одной группе. Частота умеренных кровотечений была несколько больше в группе КАГ, но статистически значимо не различалась: 33,3 против 19,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Абсолютное большинство кровотечений в группе в группе КАГ было обусловлено подкожными гематомами в области пункции бедренной артерии, которые были купированы консервативно давящей повязкой.

Контрастиндуцированная нефропатия после КАГ/ЧКВ отмечена у 2-х пациентов (6,7%). Уровень креатинина у этих пациентов после введения контраста (150 мл омнипака у обоих пациентов) увеличился с 66 до 154 мкмоль/л и с 80 до 164 мкмоль/л. Лечение – активная гидратация и АЦЦ. В динамике произошло снижение уровня креатинина до исходных значений. Оба пациента были выписаны на амбулаторное лечение.

Таким образом, сформировались группы больных, которым удалось выполнить стентирование КА (n=21), и пациентов без стентирования (n=75). Клинические исходы заболевания у этих пациентов больных представлены в таблице 8.3. Как видно из этой таблицы, статистически значимых различий по летальности и частоте рецидивов инфаркта миокарда между группами за госпитальный период не обнаружено. В группе консервативной терапии рецидив ИМ произошел у 6 человек (на 2–7 день госпитализации), проявлялся болевым синдромом и со-

проводился повторным повышением кардиомаркеров; из них 3 пациента умерли. Экстренную ангиографию выполнили 2 больным, в обоих случаях было обнаружено многососудистое поражение коронарного русла без острой коронарной окклюзии, поэтому ангиопластику не проводили, рекомендовали обсудить АКШ в плановом порядке.

В группе проведенного стентирования рецидив ИМ произошел у 2 пациентов, проявлялся повторным болевым синдромом и подъемом сегмента ST. У одного больного это произошло на 5-е сутки заболевания, но после проведенной терапии (анальгетик, нитраты, гепарин) болевой синдром был купирован, и ЭКГ вернулось к исходному, поэтому повторную ангиографию не проводили. У второго больного рецидив ИМ развился на 17-е сутки от момента поступления, и пациент умер от молниеносного кардиогенного шока. Повторную КАГ выполнить не удалось. Аутопсия не проводилась.

Информация о конечных точках у больных в течение года от начала заболевания была получена из регистра ИМ, который проводится в НИИ кардиологии. При этом доступным является только сам факт этих событий, без клинических подробностей. Статистически значимых различий по летальности и частоте рецидивов/повторных ИМ в течение года между стентированными и нестентированными группами больных не обнаружено, но в группе стентированных больных обнаружено уменьшение частоты комбинированной конечной точки летальность+реИМ: 33,3 против 41,3% ($p=0,039$).

Неожиданной находкой в настоящем исследовании

оказалось, что, несмотря на то, что у всех больных после тромболизиса наблюдались косвенные ЭКГ-признаки реперфузии КА, при проведении КАГ в 56,7% случаев кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии соответствовал степени 0–1 по TIMI, то есть отсутствовал [41]. Поэтому стандартные косвенные признаки коронарной реперфузии – уменьшение подъема сегмента ST на $\geq 50\%$ – у пациентов старческого возраста могут быть некорректными, и возможность их использования для оценки факта восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии вызывает сомнение.

Несмотря на старческий возраст, частота осложнений КАГ/ЧКВ оказалась относительно невысокой: всего у 2 пациентов (6,7%) наблюдалась контраст-индуцированная нефропатия, больших кровотечений не наблюдалось, частота умеренных статистически не различалась с группой консервативной терапии. Вероятно, это результат адекватного отбора больных на данную процедуру.

У большинства больных, направленных на КАГ (70%), удалось выполнить стентирование коронарной артерии. При анализе группы больных, которым удалось выполнить стентирование коронарной артерии, обнаружено статистически незначимое уменьшение летальности и частоты реИМ, но при этом частота комбинированной конечной точки – летальность+реИМ на годовом этапе наблюдения оказалась значительно ниже, чем в группе консервативной терапии: 33,3 против 41,3% ($p=0,039$).

Таким образом, анализ нашего материала свидетельствует о том, что проведение рутинного стентирования

инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов ≥ 75 лет с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии после тромболитической терапии в реальной клинической практике ассоциируется с уменьшением комбинированной конечной точки летальность+РеИМ в течение 1-го года после заболевания, то есть польза этой процедуры превышает возможный риск [42].

Лимитирующей особенностью этой работы было отсутствие рандомизации, в связи с чем различие в клинических исходах могло быть обусловлено не только особенностями лечения этих больных, но и исходными клинико-анамнестическими характеристиками. Поэтому открытым остается вопрос о правильном алгоритме отбора больных старческого возраста на инвазивные процедуры. В настоящей работе дежурные доктора делали это, исходя из своего клинического опыта. Для разработки такого алгоритма требуется большое количество наблюдений, многоцентровое исследование.

Таким образом, исходя из результатов проанализированных литературных источников, представляется, что теория открытой коронарной артерии (Braunwald E.), согласно которой основная задача у пациентов с ОИМ-пST – это экстренная коронарная реперфузия, является справедливой не только в среднем для всей популяции больных, но и для подгруппы пациентов ≥ 75 лет. Преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ у пациентов старческого возраста показано в рандомизированных исследованиях, но не подтверждается данными регистров. Высокая частота коморбидности у пациентов старче-

Таблица 8.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов старческого возраста после ТЛТ с косвенными признаками коронарной реперфузии с КАГ и без КАГ

	Успешная ТЛТ с КАГ (n=30)	Успешная ТЛТ без КАГ (n=66)	P
Возраст, Me (Q1-Q3)	77 (75–82)	81 (78–84)	<0,01
Пол: Ж	46,7%	71,2%	<0,05
М	53,3%	28,8%	
ПИКС	23,3%	28,8%	Нд
СД	26,7%	33,3%	Нд
Курение	30%	15,2%	Нд
Ожирение	23,3%	31,8%	Нд
ГБ	90%	93,9%	Нд
ОНМК в анамнезе	3,3%	18,2%	<0,05
Killip 4	10%	3%	<0,05

Примечания: Ж – женщины, М – мужчины, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, Killip 4 – кардиогенный шок.

ского возраста является причиной и недостаточного их представительства в соответствующих исследованиях, и значительно более редкого выполнения реперфузионных мероприятий в реальной клинической практике. Поэтому существует необходимость дальнейшего проведения и рандомизированных и регистровых исследований по уточнению показаний и противопоказаний для репер-

Таблица 8.2. Проводимая терапия и осложнения КАГ

Частота назначения	Успешная ТЛТ с КАГ (n=30)	Успешная ТЛТ без КАГ (n=66)	P
Ингибиторы АПФ	90%	83,3%	Нд
Блокаторы β -адренорецепторов	86,7%	93,9%	Нд
Диуретики	70%	54,5%	Нд
Антиагреганты	100%	100%	Нд
Антикоагулянты	100%	100%	Нд
Кровотечения (умеренные по TIMI)	33,3% (n=10)	19,7% (n=13)	Нд
Контраст-индуцированная нефропатия	6,7% (n=2)	–	

Таблица 8.3. Исходы заболевания у стентированных и нестентированных больных

Показатель	Стентирование КА (n=21)	Без стентирования КА (n=75)	P
Госпитальная летальность	9,5%	13,3%	Нд
Госпитальный РеИМ	9,5%	8%	Нд
Госпитальные летальность + РеИМ	19%	21,3%	Нд
Годовая летальность	23,8%	24%	Нд
РеИМ за 1 год	19%	21,3%	Нд
Годовая летальность+ РеИМ	33,3%	41,3%	0,039

фузионных мероприятий у пациентов ОИМпST старческого возраста.

Литература

1. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Parshin E.A. The demographic situation influence on epidemiology of acute coronary pathology in urban population of the West-Siberian region // Russ. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 11 (115). – P. 62–66. Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Паршин Е.А. Влияние демографической ситуации на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции Западно-Сибирского региона // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 11(115). – С. 62–66).
2. Hafiz A.M., Jan M.F., Mori N. et al. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction // J. Interv. Cardiol. – 2011. – Vol. 24. – P. 357–365.
3. Carro A., Kaski J.C. Myocardial Infarction in the Elderly // Aging Dis. – 2011. – Vol. 2(2). – P. 116–137.
4. Rittger H. et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: A possible cause for delayed treatment in elderly patients // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 149 (1). – P. 63–67.
5. Sgarbossa E.B., Wagner G. In: Electrocardiography. Textbook of Cardiovascular Medicine. 3 rd ed. / Topol E.J. editor. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. – P. 978–1011.
6. Saczynski J.S., Yarzelski J., Lessard D. et al. Trends in prehospital delay in patients with acute myocardial infarction (from the Worcester Heart Attack Study) // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102 (12). – P. 1589–94.
7. Walkiewicz M.I., Krówczyńska D., Kuchta U. et al. Acute coronary syndrome--how to reduce the time from the onset of chest pain to treatment? // Kardiologia Pol. – 2008. – Nov. – Vol. 66 (11). – P. 1163–1170.

8. Gui-yan Yi, Xing-guang Zhang, Jian Zhang, Xian Wang. Factors related to the use of reperfusion strategies in elderly patients with acute myocardial infarction // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 111.
9. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. – 00. – 1–66 doi:10.1093/eurheartj/ehx393
10. Konrat C., Boutron I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (3). – e33559.
11. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2570–2589.
12. Dodd K.S., Saczynski J.S., Zhao Y. et al. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59. – P. 506–511.
13. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B. et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2705–2718.
14. Sulimov V.A. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (StraTegic Reperfusion Early After Myocardial infarction) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2013. – Vol. 9 (6). – P. 640–649. Russian (Сулимов В.А. Тромболизис или чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013. – № 6 (9). – С. 640–649).
15. GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational

- registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 190–199.
16. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1479–87.
 17. Toleva O., Ibrahim Q., Brass N. et al. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction – insights from the Vital Heart Response registry // *Open Heart.* – 2015. – Vol. 2. – doi:10.1136/openhrt-2014-000235 <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000235.full>
 18. Altarev S.S., Barbarash O.L., Pomeskina S.A. et al. The reasons of renunciation of reperfusion therapy performing in patients with ST-elevation acute coronary syndrome // *Cardiologia.* – 2012. – Vol. 6. – P. 4–9. Russian (Алтарев С.С., Барбараш О.Л., Помешкина С.А. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // *Кардиология.* – 2012. – № 6. – С. 4–9).
 19. White H. Thrombolytic therapy in the elderly: weighing up the risks and benefits // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 2028–2030.
 20. Brass L.M., Lichtman J.H., Wang Y. et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31 (8). – P. 1802–1811.
 21. Markov V.A., Vyshlov E.V. Thrombolytic therapy at myocardial infarction. – Tomsk, STT. – 147 p. Russian (Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – Томск, STT. – 2011. – 147 с.)
 22. Armstrong P.W., Zheng Yi., Westerhout C.M. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic

- Reperfusion Early after Myocardial infarction trial // American Heart Journal. – 2015. – Vol. 6 (169). – P. 890–898.
23. Zeltyn-Abramov E.M., Radzevich A.E. External myocardial rupture in acute phase of myocardial infarction: clinical and instrumental predictors // Russ. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 2 (82). – P. 10–13. Russian (Зелтын-Абрамов Е.М., Радзевич А.Э. Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: клинико-инструментальные предикторы // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2 (82). – С. 10–13).
 24. Bueno H., Martínez-Sellés M., Pérez-David E., López-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (17). – P. 1705–1711.
 25. Martínez-Selles M., Datino T., Bueno H. Influence of reperfusion therapy on prognosis in patients aged ≥ 89 years with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 1232–1234.
 26. Bueno H., Betriu A., Heras M. et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies // Eur. Heart J. – 2011. – Jan. – Vol. 32 (1). – P. 51–60.
 27. Danzi G.B., Centola M., Pomidossi G.A. et al. Usefulness of primary angioplasty in nonagenarians with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106 (6). – P. 770–773.
 28. Viana-Tejedor A., Loughlin G., Fernández-Avilés F., Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 4. – № 5. – P.461–467.
 29. Polewczyk A., Janion M., Gąsior M. et al. Benefits from revascularisation therapy in the elderly with acute myocardial infarction. Comparative analysis of patients hospitalized in 1992–1996 and in 2005–2006 // Kardiologia Polska. – 2010. – Vol. 68 (8). – P. 873–881.

30. Velders M., James S.K., Libungan B. et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 5 (167). – P. 666–673.
31. Renilla A., Barreiro M., Díaz E. Impact of reperfusion strategy on outcomes in very elderly patients with acute myocardial infarction // *Minerva Cardioangiologica.* – 2014. – Vol. 62 (6). – P. 473–9.
32. Boudou N., Bataille V., Simon T. et al. P633 : Six-month clinical outcome of elderly patients with STElevation MI according to reperfusion: data from the French FAST-MI registry // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28 (Abstract Supplement), 88.
33. Tjia J., Allison J., Saczynski J.S. et al. Encouraging trends in acute myocardial infarction survival in the oldest old // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126 (9). – P. 798–804.
34. Wijesundera H.C., Vijayaraghavan R., Nallamothu B.K. et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 422–430.
35. Alp N.J., Gershlick A.H., Carver A. et al. Rescue angioplasty for failed thrombolysis in older patients: insights from the REACT trial // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 125. – P. 254–257.
36. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 00. – P. 1–66. – doi:10.1093/eurheartj/ehx3933.
37. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2156–2169.
38. D'Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided

- angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 972–982.
39. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B. et al. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction // *NEJM.* – 2000. – Vol. 26 (360). – P. 2705–18.
 40. Yan A.T., Yan R.T., Cantor W.J. et al. for the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (16). – P. 1994–2002.
 41. Vyshlov E.V., Avetisyan V.Y., Krylov A.L., Markov V.A. The results of delayed PCI after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction // *International Journal of Interventional Cardioangiology.* – 2015. – Vol. 41. – P. 16–21. Russian (Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Результаты отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после тромболитической терапии с косвенными признаками эффективности у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2015. – № 41. – С. 16–21).
 42. Vyshlov E.V., Avetisyan V.Y., Kuzeleva E.A., Garganeeva A.A., Markov V.A. In-hospital and long-term results of delayed percutaneous coronary intervention after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction // *Advances in gerontology.* – 2018. – Vol. 1. – P. 121–125. Russian (Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Госпитальные и отдаленные исходы отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после успешной тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда // *Успехи геронтологии.* – 2018. – № 1. – С. 121–125).

ГЛАВА 9.
ДВУХЭТАПНАЯ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
ИНФАРКТМ МИОКАРДА
И МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ
КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Согласно современным клиническим рекомендациям всем больным STEMI показано проведение экстренного ЧКВ: или первичного, или после выполнения тромболитической терапии в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии [1]. При этом выполнение ЧКВ рекомендуется независимо от характера обнаруженного тромба. Как осложнение первичного ЧКВ часто возникает феномен no-reflow. Это резкое замедление скорости anterogradного кровотока или его отсутствие при устранении очевидного препятствия кровотоку в ИСКА, т.е. блокада микроциркуляторного русла и соответственно нарушение перфузии миокарда [2]. Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента.

Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен *no-reflow* – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена, его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [3]. Развитие феномена *no-reflow* резко усугубляет течение инфаркта миокарда и значительно ухудшает прогноз для жизни пациента [4]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, но единичные положительные результаты на миокардиальную перфузию получены только при назначении блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, особенно при внутрикоронарном введении абциксимаба, а также при использовании устройств для аспирации тромба [5–7]. При этом положительное влияние этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена *no-reflow* вообще не существует.

Один из основных механизмов развития этого феномена – это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии [8]. Прямое стентирование, без предварительной баллонной дилатации, показало противоречивые результаты [9], возможно из-за того, что происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. Кроме этого, прямое стентирование в данной ситуации сопряжено с техническими трудностями.

В литературе описаны попытки предварительного кон-

сервативного лечения больных с массивным тромбозом коронарных артерий в сочетании с удовлетворительным кровотоком и выполнением ЧКВ только через несколько суток от начала этой терапии. По данным китайских авторов у больных с тромбом ТТГ ≥ 3 по шкале TIMI thrombus grade score [10] и кровотоком TIMI-3 задержка стентирования как минимум на 7 дней обеспечила улучшение перфузии миокарда, более высокую фракцию выброса левого желудочка и уменьшение частоты событий MACE в течение 1 года наблюдения [11].

Отечественные авторы также обсуждают отсроченное стентирование у больных ОИМ с массивным коронарным тромбозом ТТГ >3 . После первоначального достижения кровотока TIMI 2–3 и продолжения противотромботической терапии, стентирование остаточного стеноза откладывалось в одной работе на 9 суток [12], в другой – на 2–5 дней [13]. В обеих работах такая тактика была признана безопасной, рецидивов заболевания не наблюдалось, во всех случаях отмечено уменьшение тромбоза, а феномена no-reflow во время стентирования не было. При этом на контрольной ангиографии обнаружено, что у 61% больных остаточный стеноз был $<75\%$, что позволило вообще не проводить этим больным стентирования [13].

Мы предположили, что задержка ЧКВ более, чем на одни сутки не рациональна, т.к. во-первых, теоретически повышает риск реокклюзии остаточного стеноза, во-вторых, приводит к задержке реабилитационных мероприятий, и, соответственно, удлинению госпитализации, и в-третьих, современной интенсивной противотромботи-

ческой терапии в течение одних суток может быть достаточно для регрессии тромба и более безопасного стентирования ИСКА.

Целью работы была оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на одни сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с острым инфарктом миокарда, у которых на экстренной инвазивной КАГ был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии длиной >3 диаметров артерии при наличии кровотока TIMI 2–3. Диагноз инфаркта миокарда был верифицирован согласно современным рекомендациям [14]. Все больные получали нефракционированный гепарин, двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел/тикагрелор), статин, β -блокатор. Критерий исключения – кардиогенный шок. При соответствии этим условиям, экстренное стентирование не выполнялось, больного возвращали в палату интенсивной терапии, продолжали противотромботическое лечение и только через сутки больному повторно выполняли иКАГ и решали вопрос о стентировании ИСКА.

Статистическая обработка результатов.

Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков составили компьютерную базу данных. Статистический биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета

STATISTICA 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе ($n(\%)$). Проверка нормальности распределения производилась двумя методами: Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. В связи с ненормальным распределением средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $Me (Q1:Q4)$, где Me – медиана, $Q1$ – нижний квартиль, $Q4$ – верхний квартиль.

Результаты. Согласно критериям включения/исключения в 2014–2017 гг. в исследование было включено 12 больных. Клинико-anamnestические характеристики пациентов на момент выполнения первой иКАГ представлены в таблице 9.1. У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У двух больных на экстренной КАГ была обнаружена окклюзия коронарной артерии (TIMI 0–1). После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток TIMI 2 и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой КАГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком TIMI 2–3. Всем больным продолжена противотромботическая терапия: нефракционированный гепарин под контролем АЧТВ, аспирин, клопидогрел или тикагрелор. Двум больным дополнительно вводился ингибитор рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (интегрилин и монофрам), еще одному вместо гепарина был назначен бивалирудин. Повторная КАГ была выполнена в среднем через 23,5 часа.

Таблица 9.1. Клинико-демографическая характеристика группы

Количественные показатели, Me (Q1:Q4)	
Возраст, лет	57 (53:61)
Время от начала ОИМ до 1-й иКАГ, мин	185 (162,5:300)
Время от 1-й иКАГ до 2-й иКАГ, ч	23,5 (18:25,5)
Качественные показатели, n (%)	
Пол м/ж n(%)	8/4 (66/34)
Артериальная гипертензия n(%)	10 (83,3)
Ожирение n(%)	7 (58,3)
Сахарный диабет n(%)	4 (33,3)
Локализация ИМ передний/нижний n(%)	5/7 (42/58)
Острая сердечная недостаточность по Killip I/II/III (n)	5/5/2
ИСКА: ПНА/ ПКА/ ОА (n)	5/5/2
Кровоток по TIMI (n) TIMI 0	1
TIMI 1	1
TIMI 2	7
TIMI 3	3

ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия

Как представлено в таблице 9.2, при этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов: у 7 пациентов – гемодинамически значимый стеноз $\geq 75\%$ без визуальных признаков тромбоза, у 4 – гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у одного больного – гемодинамически незначимый стеноз ($< 50\%$) без тромбо-

Таблица 9.2. Результаты повторной КАГ

Характеристика инфаркт-связанного стеноза	Кол-во больных (n)	Стентирование	Феномен no-reflow
Стеноз $\geq 75\%$ с остатками тромба	4	n=11	0%
Стеноз $\geq 75\%$ без признаков тромбоза	7		
Стеноз $< 50\%$ без признаков тромбоза	1	–	

за. Всем больных с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами (11 больных) выполнено стентирование этих артерий стентами с лекарственным покрытием. При этом не наблюдалось ни одного случая феномена no-reflow. Летальных исходов, рецидивов заболевания не было. Среднее время госпитализации составило 11,9 дней.

Проведено только одно относительно большое рандомизированное исследование по отсроченному стентированию у больных ОИМ – DANAMI 3-DEFER [15], в котором 1215 больных были рандомизированы в соотношении 1:1. Независимо от наличия/отсутствия тромба в ИСКА, в основной группе при обнаружении кровотока TIMI 2–3 или достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ выполнение стентирования задерживалось на 48 ч. В контрольной группе стентирование проводилось сразу, без задержки. Срок наблюдения за пациентами составил 42 месяца. Обнаружено увеличение частоты

внепланового стентирования, но при этом – увеличение фракции выброса левого желудочка в группе с отсроченным стентированием. Различий по частоте летальности, рецидивов инфаркта миокарда и сердечной недостаточности не обнаружено. Авторы делают вывод, что необходимы дальнейшие исследования такой тактики лечения, в частности определение критериев для нее. Мы предполагаем, что эффект двухэтапной реваскуляризации мог быть «размыт» включением пациентов с отсутствием тромбов, или наличием тромбов небольших размеров, а также большим временем задержки стентирования.

Метаанализ, включающий 5 нерандомизированных и одно небольшое рандомизированное исследование с общим количеством в 590 пациентов, показал, что отсроченное стентирование у больных инфарктом миокарда обеспечивает уменьшение частоты осложнений этой процедуры. Авторы также делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний для такой тактики реваскуляризации [16].

Отличие нашей работы от выше цитируемых состоит в том, что мы, во-первых, включали больных только с массивным тромбозом ИСКА, а во-вторых – откладывали повторную КАГ и стентирование только на сутки после первоначального достижения кровотока TIMI 2–3. Согласно нашим результатам, этих суток активной противотромботической терапии достаточно для лизиса интракоронарного тромба, что обеспечивает профилактику феномена no-reflow во время стентирования. Более раннее по сравнению с выше цитируемыми работами стентирование позволяет ускорить реабилитацию и уменьшить срок госпитализации.

Раннее рутинное ЧКВ в течение 24 ч после успешного тромболизиса показало преимущество по сравнению с выборочным/отсроченным ЧКВ в виде уменьшения частоты реинфарктов миокарда и рецидивов ишемии [17, 18], что и нашло свое отражение в клинических рекомендациях [1]. Но у больных с массивным тромбозом ИСКА при достижении кровотока TIMI 2–3 риск ретромбоза на фоне адекватной противотромботической терапии получается меньше, чем риск феномена no-reflow во время экстренного стентирования. Поэтому тактика лечения с задержкой ЧКВ на одни сутки у этих больных, не предусмотренная современными рекомендациями, представляется более безопасной, чем экстренное ЧКВ согласно рекомендациям.

Недостатком настоящего исследования следует считать отсутствие контрольной группы, но это пилотное исследование, и результат в виде 100% профилактики феномена no-reflow у больных с наиболее высоким риском его развития дает основание предполагать о действительной безопасности такой тактики реваскуляризации и планировать более масштабное исследование.

Вывод. У больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока TIMI 2–3 в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей повторной инвазивной коронарной ангиографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена no-reflow [19].

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 00. – P. 1–66.
2. Abbo K.M., Dooris M., Glasier S. et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention // *AJC*. – April 15, 1995. – Vol. 75. – Issue 12. – P. 778–782.
3. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial No-Reflow in Humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 281–292.
4. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. 5-Year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Issue 21, 25 May. – Vol. 55. – P. 2383–2389.
5. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2012. – № 4, Vol. 5. – P. 13–17. Russian (Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2012. – № 4. – Т. 5. – С. 13–17).
6. Ahn S.G., Choi H.H., Lee J.H. et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Coron Artery Dis*. – 2015. – May. – Vol. 26 (3). – P. 245–53. – doi: 10.1097/MCA.000000000000197.
7. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2449–2455.
8. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction

- and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 3152–3156. – doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312
9. Berg R., Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory // *Curr Cardiol Rev*. – 2012 Aug. – Vol. 8 (3). – P. 209–214.
 10. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // *J Invasive Cardiol*. – 2010. – Vol. 22. – P. 6B–14B.
 11. Ke D., Zhong W., Fan L., Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden // *Coron Artery Dis*. – 2012 Nov. – Vol. 23 (7). – P. 497–506.
 12. Semitko S.P., Analeev A.I., Gubenko I.M. et al. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis // *International Journal of Interventional Cardioangiology*. – 2013. – № 35. – P. 70. Russian (Семитко С.П., Аналеев А.И. Губенко И.М. и др. Результаты поэтапного фармакоинвазивного лечения больных STEMI с массивным коронарным тромбозом. Материалы V Российского съезда интервенционных кардиоангиологов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 70.)
 13. Azarov A.V., Semitko S.P., Glezer M.G. et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery // *Cardiovascular therapy and prevention*. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 40–45. Russian (Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (1). – С. 40–45).
 14. Third universal definition of myocardial infarction // *European*

- Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567. – doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Kelbæk H., Høfsten D.E., Køber L. et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2199–2206. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)30072-1.
 16. Freixa X., Belle L., Joseph L. et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *EuroIntervention*. – 2013 Feb. – № 22. – Vol. 8 (10). – P. 1207–1216. – doi: 10.4244/EIJV8I10A185.
 17. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31 (17). – P. 2156–2169.
 18. D'Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute STElevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32 (8). – P. 972–982.
 19. Вышлов Е.В., Крылов А.Л., Сыркина А.Г. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии // *Кардиология*. – 2019. – № 59 (2). – С. 5–9.

Глава 10.

**КОРОНАРНАЯ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ
У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА
ПРИ КАРДИОГЕННОМ ШОКЕ**

Согласно современным рекомендациям у больных ИМ с подъемом ST, осложненным кардиогенным шоком (КШ), как и у больных без КШ, предпочтительным методом реперфузии является первичное ЧКВ [1]. Тромболизис используется только при невозможности выполнить первичное ЧКВ в течение 120 мин от первого медицинского контакта. В отличие от случаев без КШ, когда при появлении косвенных признаков реперфузии миокарда в виде уменьшения подъема сегмента ST \geq 50% коронарная ангиография откладывается на 2–24 ч, в случае КШ ЧКВ проводится экстренно, без задержки, несмотря на динамику ЭКГ. При ИМ без подъема ST также рекомендуется выполнить экстренное ЧКВ [2]. Если коронарная анатомия не позволяет выполнить ЧКВ, необходимо обсудить

вопрос об экстренном АКШ. Исследование SHOCK – это одно из самых важных исследований по КШ у больных ИМ [3]. Улучшение исходов в группе экстренной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) по сравнению с группой предварительной медикаментозной стабилизации по показателю 30-дневной летальности было статистически незначимым: 46,7 vs 56,0% ($p = 0,11$), но через 6 месяцев это различие достигло статистической значимости: 1-годовая выживаемость составила 46,7 против 33,6% ($p < 0,03$) в «инвазивной» и «консервативной» группах соответственно. Пользу ранней рутинной реваскуляризации при КШ подтверждают и данные клинической практики в виде французского и швейцарского регистров [4, 5]. Польза ранней реваскуляризации при КШ была показана и у очень важной для общей летальности группы больных старческого возраста [6].

Проведенные исследования при КШ не ставили задачу сравнения эффективности разных методов реваскуляризации – ЧКВ или АКШ – между собой, поэтому этот вопрос остается открытым [7]. Результаты четырех наблюдательных исследований свидетельствуют о равной эффективности этих методов реваскуляризации [8]. И предыдущие Европейские рекомендации по реваскуляризации (2014 г.) и новые рекомендации 2018 г. при развитии КШ указывают на необходимость выполнения ЧКВ, если позволяет анатомия артерий, и только в противном случае рекомендуют АКШ, при этом обе рекомендации имеют класс I, уровень доказательности – B [9, 10]. В одном из самых последних исследований по КШ – IABP–

SHOCK II-trial –доля больных, которым было выполнено АКШ, составило всего 4% [11].

Более 70% пациентов с КШ имеют многососудистое поражение коронарного русла и/или значимый стеноз ствола ЛКА [11, 12]. Предыдущие рекомендации указывали на необходимость стентирования при КШ всех значимых стенозов [9]. Эти рекомендации были основаны на патофизиологии КШ, в котором основную роль играет снижение сократительной способности ЛЖ, имели класс рекомендации IIa и уровень доказательности – C. При этом результаты наблюдательных исследований/регистров не показывают уменьшение летальности при многососудистом ЧКВ [13, 14]. Только одно наблюдательное исследование показало пользу многососудистого ЧКВ у больных с КШ после остановки сердца и успешной реанимации [15]. Т.о., доказательная база для обоснованных рекомендаций по стентированию всех гемодинамически значимых стенозов при КШ отсутствует.

Недавно опубликованы результаты исследования CULPRITSHOCK, в котором пациентов с ИМ, многососудистым коронарным атеросклерозом и КШ рандомизированы на многососудистое стентирование (n=341) и стентирование только инфаркт-связанной коронарной артерии (n=344). Обнаружено, что комбинированная точка в виде частоты смерти и острого повреждения почек, которое потребовало заместительной терапии (искусственная почка) в группе многососудистого стентирования была значительно выше, чем при однососудистом стентировании: 55,4 против 45,9% (p=0,01) [16]. На основании этого результата в новых европейских ре-

комендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. не рекомендуется рутинное стентирование неинфаркт-связанных коронарных артерий (класс III, уровень В) [10].

10.1. Механическая поддержка кровообращения при кардиогенном шоке

Большие надежды в лечении КШ возлагались на внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК), которая улучшает показатели гемодинамики. Однако метаанализ, в котором проанализировано более 10 тыс. больных ИМ и КШ показал, что проведение ВАБК ассоциируется с уменьшением 30-дневной летальности в группе больных с тромболизисом, увеличением летальности при первичном ЧКВ, а в общей группе – отсутствие пользы этого метода поддержки [17]. В последнем рандомизированном исследовании на фоне современной терапии при сравнении 301 пациента с ВАБК и 299 контрольной группы различий в исходах заболевания (летальность, рецидивы ИМ, повторная реваскуляризация, инсульты) не обнаружено [11]. Поэтому в рекомендациях класс показаний для ее использования снизился с I,В-класса (2006 г.) до отказа от ее использования в качестве рутинной практики (2014 г.) [9, 10]. Другие авторы уточняют, что ВАБК не улучшает исходы заболевания у пациентов со STEMI и КШ без механических повреждений [11, 18]. Поэтому рутинная ВАБК не рекомендуется, но может рассуждаться для гемодинамической поддержки отдельных пациентов с тяжелой митральной недостаточностью или дефектом межжелудочковой перегородки [10].

Теоретически более эффективным должно быть использование механических устройств-насосов-обходов левого желудочка (ОЛЖ) (Left Ventricular Assist Device – LVAD). Этот метод улучшает метаболизм миокарда за счет уменьшения преднагрузки путем перекачки части объема левого сердца из левого предсердия или левого желудочка в аорту или бедренную артерию с помощью роликового или центрифужного насоса.

Проведен метаанализ трех небольших исследований по сравнению ВАБК и ОЛЖ (в одном исследовании – Impella, в двух – TandemHeart) у пациентов ИМ и КШ. После имплантации девайсов-ОЛЖ по сравнению с группой ВАБК повысились сердечный индекс в среднем на 0,35 л/мин/м², среднее АД на 12,8 мм рт. ст., и снизилось давление заклинивания в легочной артерии на 5,3 мм рт. ст. Но при этом конечные точки – 30-дневная летальность, частота ишемии конечности, кровотечений – между группами не различалась. Авторы делают вывод, что нет оснований использовать ОЛЖ как аппараты первого выбора [19].

В недавно опубликованном исследовании 48 больных ИМ и КШ были рандомизированы на использование ОЛЖ (Impella) (n=24) и ВАБК (n=24). Обнаружено, что 30-дневная летальность в группах была сопоставима: 46 и 50% соответственно. Через 6 месяцев летальность была абсолютно одинаковой – по 50% [20].

Поэтому краткосрочная механическая поддержка может обсуждаться как спасительная терапия (отчаяния) с целью стабилизации пациента и сохранения перфузии органов, как «мост» к восстановлению функции миокар-

да, трансплантации сердца. Есть мнения, что применение ОЛЖ целесообразно сочетать с ВАБК, что позволяет повысить коронарный перфузионный градиент и улучшить метаболизм миокарда, но убедительных доказательств этого нет.

В последнее время перспективным является использование нового метода механической поддержки при КШ – экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая не только поддерживает циркуляцию, но и обеспечивает оксигенацию, т.е. является заменителем/помощником всего комплекса сердце-легкие. Однако рандомизированных исследований по эффективности/безопасности этого метода лечения не проводилось. В литературе представлены результаты только отдельных небольших наблюдений по этому вопросу.

Исследователи из Тайваня представили опыт в двух публикациях, в которых сравнивалась эффективность ЭКМО+ВАБК (1-е группы) по сравнению с одним ВАБК (2-е группы) у больных ИМ и КШ в наблюдательных/регистрационных исследованиях: 46 больных против 25 [21] и 33 против 25 [22] соответственно. В первом исследовании 30-дневная выживаемость составила 60,9 против 28%, во втором – выписка из стационара 44 против 32%, а годовая выживаемость (из выписанных) – 63,6 против 24% в первых и вторых группах соответственно.

Японские исследователи выполнили ретроспективный анализ 98 больных ИМ и КШ, из которых 36,7% пациентов перенесли остановку сердца и реанимационные мероприятия. У всех этих пациентов применялась ЭКМО, у 95,9% дополнительно проводилась ВАБК, и также у

95,9% удалось выполнить стентирование КА. Выписаны из стационара 32,7% больных. Наблюдались следующие осложнения: 3,1% – геморрагический инсульт, 7,1% – ишемия конечности, 4,1% – ретроперитониальное кровотечение, 21% – кровотечение из мест канюляции сосудов [23].

Французские авторы представили проспективное наблюдение 138 больных ИМ с остановкой сердца после реанимации. У всех выполнялась ЧКВ и ЭКМО. У 69% дополнительно устанавливался ВАБК, у 2,2% – Impella, а 11,6% больных вено-артериальное ЭКМО переключали на центральную канюляцию. Отлучить от ЭКМО удалось 35,5% больных. Осложнения: 12,3% – кровотечения из мест канюляции, 10,9% – ишемия конечности, 11,6% – инфекция места канюляции [24].

Авторы из Германии провели ретроспективный анализ 24 больных ИМ и КШ, из которых 12 выполнялась ЭКМО и 12 – ВАБК. Обнаружено: 30-дневная выживаемость составила 67 против 33%, кровотечения 3 против 2 в этих группах соответственно [25].

Еще в одном сообщении из Германии представлен анализ 45 больных ИМ и КШ и различными кардиохирургическими процедурами (АКШ, протезирование клапанов, ушивание дефекта межжелудочковой перегородки, их сочетаниями, трансплантацией сердца). Как «мост» к этим процедурам проводилось ЭКМО. У 30 из этих пациентов дополнительно проводилась ВАБК. Средний возраст больных составил $60,1 \pm 13,6$ лет; 35 – мужчины. Средняя продолжительность ЭКМО – $6,4 \pm 4,5$ дней. Из этих 45 пациентов 25 смогли успешно отключить от

ЭКМО. Госпитальная летальность составила 71% (32 из 45 больных). Через 3 года оставались в живых 10 больных (22%). Группы сравнения не было, но авторы делают вывод, что этот метод не уступает по эффективности другим методам механической поддержки, а при увеличении опыта, более раннем начале ЭКМО, использовании периферического доступа и уменьшении антикоагуляции можно добиться более высокой выживаемости [26].

В отечественной литературе описаны отдельные случаи использования ЭКМО у больных ИМ и КШ при ЧКВ с хорошим результатом [27–29].

В настоящее время в Чехии проводится многоцентровое рандомизированное исследование по ЭКМО у больных с КШ различного генеза по сравнению с консервативной терапией [30]. Планируется рандомизировать 120 пациентов, и первые результаты ожидаются в 2019 г.

В европейских рекомендациях по STEMI 2017 г. и по коронарной реваскуляризации 2018 г. указано, что «возможно кратковременное использование системы вспомогательного кровообращения при ОКС и кардиогенном шоке», рекомендации IIb, C [1, 10].

Таким образом, несмотря большое количество публикаций, рандомизированных исследований по кардиогенному шоку мало, многие алгоритмы являются спорными и основаны в большинстве только на мнении экспертов. Это обусловлено невозможностью получить от больного информированное согласие при этом состоянии и исключением из рандомизированных исследований самых

тяжелых больных [31], поэтому требуются дальнейшие исследования для снижения летальности и улучшения прогноза при этом тяжелом осложнении ИМ [32].

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 00. – P. 1–66. – doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – P. 267–315. – doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction-etiological, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1063–70. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00879-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00879-2).
4. Aissaoui N., Puymirat E., Tabone X. et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIK 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2535–43. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs264.
5. Redfors B., Angeras O., Ramunddal T. et al 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 256–262. – doi:org/10.1016/j.ijcard.2015.03.106.
6. Dzavik V., Sleeper L.A., Cocke T.P. et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 828–837. – doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00844-8

7. Thiele H., Allam B., Chatellier G. et al. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1828–1835. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq220.
8. Mehta R.H., Lopes R.D., Ballotta A. et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 141–147. – doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.035.
9. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2541–2619. – doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
10. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 00. – P. 1–96. – doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
11. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J. et al. IABPSHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367 (14). – P. 1287–1296. – doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
12. Sanborn T.A., Sleeper L.A., Webb J.G. et al. Correlates of one-year survival in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1373–1379. – doi.org/10.1016/S0735-1097(03)01051-9.
13. Cavender M.A., Milford-Beland S., Roe M.T. et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry) // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 507–513. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.016.
14. Bauer T., Zeymer U., Hochadel M. et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry) // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 941–946. – doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.020. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.020.

15. Mylotte D., Morice M.-C., Eltchaninoff H. et al. Primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, and cardiogenic shock. The role of primary multivessel revascularization // *JACC: Cardiovasc Interv.* – 2013. – Vol. 6. – P. 115–25. – doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.006.
16. Thiele H., M.D., Akin I., Sandri M. et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 2419–2432. – DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.
17. Sjaauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M. et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 459–468. – doi: 10.1093/eurheartj/ehn602.
18. Patel M.R., Smalling R.W., Thiele H. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306 (12). – P. 1329–1337. – doi: 10.1001/jama.2011.1280.
19. Cheng J.M., den Uil C.A., Hoeks S.E. et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (17). – P. 2102–2108. – doi: 10.1093/eurheartj/ehp292.
20. Ouweneel D.M., Eriksen E., Sjaauw K.D. et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (3). – P. 278–287. – doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.
21. Sheu J.J., Tsai T.H., Lee F.Y. et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 1810–1817. – doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8acf7.

22. Tsao N.W., Shih C.M., Yeh J.S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock // *J. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 27 (530). – P. e1–e11. – doi: 10.1016/j.jcrc.2012.02.012.
23. Sakamoto S., Taniguchi N., Nakajima S., Takahashi A. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1–7. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.032.
24. Muller G., Flecher E., Lebreton G., et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 370–378. – doi: 10.1007/s00134-016-4223-9.
25. Sattler S., Khaladj N., Zaruba M.M. et al. Extracorporeal life support (ECLS) in acute ischaemic cardiogenic shock. *int. // J. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68. – P. 529–531. – doi: 10.1111/ijcp.12380.
26. Bakhtiary F., Keller H., Dogan S., Dzemali O. et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008 Feb. – Vol. 135 (2). – P. 382–388. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.007.
27. Osiev A.G., Baystrukov V.I., Biryukov A.V. et al. ECMO in urgent percutaneous coronary intervention in a patient with AMI complicated by cardiogenic shock // *International Journal of Interventional Cardioangiology.* – 2012. – Vol. 30. – P. 46–50. Russian: (Осиев А.Г., Байстрюков В.И., Бирюков А.В. и др. Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации при проведении экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациента с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2012. – № 30. – С. 46–50). – ISSN: 1727–818X.

28. Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // General reanimatology. – 2013. – Vol. 3. – P. 54–57. Russian (Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком // Общая реаниматология. – 2013. – № 3. – С. 54–57) – ISSN: 1813–9779.
29. Druzhyna O.M., Loskutov O.A., Shlapak I.P., Todurov B.M. Experience in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 1. – P. 174–178. Russian: (Дружина А.Н., Лоскутов О.А., Шлапак И.П., Тодуров Б.М. Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации в лечении острого инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком. Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 1. – С. 174–178). – ISSN: 2224–0586.
30. Ostadal P., Rokyta R., Kruger A. et al. Extra corporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock (ECMO-CS): rationale and design of the multicenter randomized trial // Eur. J. Heart Fail. – 2017 May; 19. – Suppl. 2. – P. 124–127. – doi: 10.1002/ejhf.857.
31. van Diepen S., Cook D.J., Jacka M., Granger C.B. Critical care cardiology research: a call to action // Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes. – 2013. – Vol. 6. – P. 237–242. – doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.969501.
32. Вышлов Е.В., Рябов В.В. Кардиогенный шок при инфаркте миокарда // Кардиология. – 2019. – № 59 (6). – С. 64–71.

ГЛАВА 11.

ФЕНОМЕНЫ

МИКРОСОСУДИСТОГО

ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

ПРИ КОРОНАРНОЙ РЕПЕРФУЗИИ

Основным наиболее эффективным методом лечения больных с инфарктом миокарда (ИМ) является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). С этой целью используется чрескожное внутрикоронарное вмешательство (ЧКВ) и тромболитическая терапия. Их внедрение значительно снизило летальность от ИМ [1], но при этом увеличилось число больных сердечной недостаточностью с развитием неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда. При этом замечено, что при применении одной тактики введения пациентов прогрессирование ремоделирования миокарда у разных пациентов протекает с неодинаковой скоростью. Парадоксом стал тот факт, что именно реперфузионная терапия способна усугубить повреждение сердечной мышцы, приводя к раз-

виту реперфузионно-ишемической травмы, которая способна увеличить площадь погибшего миокарда. Под реперфузионным повреждением понимают синдром, возникающий вследствие восстановления венечного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией. Согласно определению, реперфузионное повреждение включает каскад патофизиологических, биохимических реакций, и их изучение, возможно, позволит найти новые таргеты в лечении острого ИМ (ОИМ) [2].

Феномены микрососудистого повреждения включают в себя микрососудистую обструкцию (МСО), также известную как феномен *no-reflow*, и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). Нарушение микроциркуляции может быть представлено либо изолированной МСО, либо ее сочетанием с ГПМ в зависимости от тяжести ишемического повреждения [3]. Оба феномена не только взаимосвязаны, но и являются звеньями одного процесса, в связи с чем их обнаружение характеризует тяжесть поражения микроциркуляторного русла [4].

11.1. Патогенез феномена микрососудистой обструкции, или *no-reflow*

Феномен *no-reflow* неспецифичен для коронарных сосудов. Этот термин был предложен G. Majno (1967), который исследовал особенности восстановления кровоснабжения головного мозга после церебральной ишемии [5]. В 1974 г. R.A. Kloner et al. опубликовали данные

по моделированию феномена МСО в коронарных сосудах у собак. Эта работа показала, что длительность ишемии пропорционально влияет на выраженность и обратимость капиллярного повреждения. Ишемия миокарда длительностью 90 мин и более вела к обширному, тяжелому поражению микроциркуляторного русла [6].

На сегодня под феноменом no-reflow понимают отсутствие адекватной перфузии миокарда на микрососудистом уровне после успешно выполненной реваскуляризации коронарной артерии. В основе развития данного феномена лежат следующие процессы: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развитие воспаления, сдавление капилляров, образование фибриновых и тромбоцитарных микротромбов в просвете микроциркуляторного русла, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, а также функциональные нарушения вегетативной нервной системы сердца [5–10].

Ишемия миокарда приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов в клетках, вызывая переход из аэробного в анаэробный гликолиз, активируя перекисное окисление липидов и приводя к развитию местного ацидоза [5, 6]. Метаболические изменения провоцируют развитие отека кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, выраженность которого у последних зачастую сопровождается формированием локальных «выпячиваний», обтурирующих просвет капилляров [6, 11]. Тяжелая ишемия приводит к повреждению поверхности эндотелия, снижению выработки оксида азота, обуславливая массивную адгезию лейкоцитов [8, 11]. При

восстановлении кровотока лейкоциты не только создают механическое препятствие току крови, но и усиливают эндотелиальное повреждение, вызывая развитие местного воспаления [12, 13].

Особая роль в формировании феномена МСО отводится микроэмболизации просвета капилляров атероматозными и тромботическими массами [7, 12]. Реперфузионные стратегии, особенно первичное ЧКВ, способны усугубить данный процесс [3]: частота феномена no-reflow при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) достигает 84% [13].

Феномен no-reflow может быть как преходящим, так и необратимым [8]. Соответственно после реперфузии участок миокарда с наличием no-reflow либо сохраняет жизнеспособность, либо переходит в зону некроза. Возможность восстановления кровотока при развитии МСО во многом определяется выраженностью микроэмболизации [14]. Динамическое изменение размера зоны МСО в первые часы после реперфузии является характерным свойством для данного феномена [13], поэтому для получения статистически значимых данных рекомендуют проводить измерение зоны некроза миокарда после 48 ч от проведенной реперфузии ИСКА [6]. При оценке способности к восстановлению поврежденного микрососудистого русла выявлено, что регенераторные процессы в поврежденных сосудах начинаются с первых суток от развития ИМ и продолжается до 6 мес. [8].

11.2. Диагностика феномена микрососудистой обструкции, или no-reflow

Золотым стандартом в диагностике феномена no-reflow на сегодня является коронароангиография (КАГ) [3]. Степень восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии оценивают по известной шкале TIMI, в которой выделяют 4 градации: от отсутствия до полного восстановления кровотока в ИСКА.

Для диагностики феномена no-reflow необходимо оценивать кровоток не только в самой артерии, но и в микроциркуляторном русле. Для этого была предложена модифицированная шкала – TIMI myocardial perfusion grade (TMP grade). При этом определяется контрастирование не коронарной артерии, а самого миокарда. По аналогии с TIMI шкала содержит 4 градации:

- TMP grade 0 – отсутствие окрашивания;
- TMP grade 1 – контраст определяется в миокарде, но не вымывается;
- TMP grade 2 – контраст вымывается, но очень медленно и сохраняется дольше трех сердечных сокращений;
- TMP grade 3 – полное вымывание контраста из миокарда в течение трех сердечных сокращений.

Феномен no-reflow диагностируют при полном восстановлении кровотока по коронарной артерии (кровоток 2–3-й степени по шкале TIMI) и при этом блокадой микроциркуляторного русла (кровоток 0–1-й степени по шкале TMP grade). Вариабельность распространенности

феномена no-reflow согласно данной шкале крайне высока и составляет от 5 до 50%, однако активного применения в практике данная шкала не нашла [15, 16].

Широкого распространения в диагностике также не нашла методика выполнения эхокардиографии с контрастированием. По ее данным, феномен микроваскулярной обструкции обнаруживался в 25–30% [3].

В последнее время в качестве метода оценки морфологических, функциональных изменений сердца и для прогнозирования исходов у пациентов с ИМ все чаще используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) [17–20]. Феномен МСО визуализируют, используя режим оценки перфузии. Характерным для него является визуализация зон с резко сниженной интенсивностью МР-сигнала на фоне гиперинтенсивного участка ИМ в T1 режиме [21, 22] (рис. 11.1). No-reflow по данным МРТ выявляют у 30–87% реваскуляризированных пациентов. При применении режима оценки перфузии гипоинтенсивные участки по времени появления разделяются на ранние и поздние, которые регистрируются через 1–2 или 10 мин после введения контраста. Позднее выявление МСО указывает на тяжесть повреждения микроциркуляторного русла и является лучшим предиктором изменения глобальной и региональной функции левого желудочка [23].

Недавно обнаружено несоответствие частоты развития no-reflow по результатам МРТ и КАГ: замедление кровотока по данным КАГ обнаруживалось в 36%, а зоны гипоинтенсивного сигнала по МРТ – в 67%. Поэтому по-

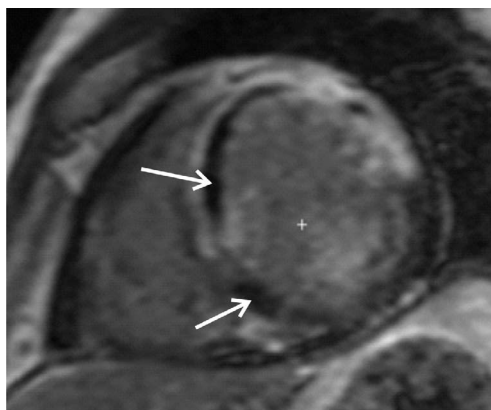


Рис. 11.1. МРТ сердца короткая ось базального, среднего и апикального отделов ЛЖ.

Гипоинтенсивные участки, соответствующие no-reflow, в проекции передне-перегородочной и ниже-боковой стенок ЛЖ в режиме отсроченного контрастирования Inversion recovery

явились сомнения о правомерности приравнивания феномена no-reflow к феномену МСО [8, 24].

11.3. Патогенез феномена геморрагического пропитывания

Регуляция сосудистого тонуса микроциркуляторного русла представляет собой комплекс сложных взаимодействий на паракринном, эндокринном и нейрогуморальном уровнях. Однако решающая роль в сосудистом гомеостазе отводится эндотелию стенки сосудов. Благодаря синтезу биологически активных веществ (оксид азота, простагландин и т. д.), эндотелий способен изменять

тонус сосудов, а также влиять на активность тромбоцитов, миграцию и пролиферацию клеток [9, 25]. Длительная ишемия приводит к значительной эндотелиальной дисфункции с развитием стойкой дилатации и повышением проницаемости сосудистой стенки. Реперфузия в ИСКА усугубляет повреждение эндотелия, вызывая экстравазацию эритроцитов в межклеточное пространство миокарда, чем и характеризуется феномен ГПМ. Его появление взаимосвязано с феноменом no-reflow, и на этот счет существует две теории. Согласно первой теории, наиболее распространенной, МСО приводит к повреждению эндотелия и, реализуя механизмы, описанные выше, вызывает развитие геморрагического пропитывания. Вторая концепция утверждает, что ГПМ, являясь частью реперфузионно-ишемической травмы, вызывает отек кардиомиоцитов и сдавление микрососудистого русла, приводя к развитию МСО [5]. Зависимость между развитием ГПМ и реперфузией подтверждается тем, что при сохранении окклюзированной коронарной артерии данного феномена не наблюдалось. Результаты экспериментальных исследований показали, что частота развития ГПМ, как и феномена no-reflow, возрастает с увеличением длительности окклюзии коронарной артерии. Также показана прямая связь между передней локализацией ИМ, применением ингибиторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов и частотой развития ГПМ [26].

ГПМ не только является маркером, отображающим выраженность повреждения миокарда, но и вносит активный вклад в усугубление микрососудистой травмы.

В экспериментах на свиньях была показана зависимость между наличием геморрагического пропитывания и воспалением. В группе с изолированным ГПМ развивалась невыраженная воспалительная реакция, однако при сочетании некроза и ГПМ наблюдалось значительное воспаление, усугубляющее изначальное повреждение миокарда. Особый интерес представляет выявление макрофагов, для которых мишенями являются зоны с наличием ГПМ [27]. Полученные результаты особенно актуальны, так как макрофаги являются ключевыми участниками воспаления. Фагоцитируя некротизированную ткань и выделяя ферменты, такие как эластаза, коллагиназа, гиалуронидаза, макрофаги нарушают структуру соединительнотканного каркаса сердца, приводят к избыточному разрастанию фибробластов, тем самым приводя к прогрессированию ремоделирования миокарда.

11.4. Диагностика геморрагического пропитывания миокарда

Если диагностика феномена no-reflow может быть проведена несколькими вышеперечисленными исследованиями, то феномен ГПМ до последнего времени определяли только по результатам аутопсии. Оценивая микрососудистую перфузию, методы, чувствительные к микроваскулярной обструкции (КАГ и/или эхокардиографии с контрастированием), не позволяют судить о наличии феномена ГПМ [10].

С изучением возможностей МРТ при ИМ стала возможной прижизненная диагностика ГПМ. До активного

внедрения реперфузионной терапии «красные», или геморрагические, ИМ встречались крайне редко, преимущественно преобладал «белый» – ишемический тип [28]. Ситуация изменилась с появлением тромболитической терапии и ЧКВ. На сегодня МРТ сердца с контрастированием, проведенная в первую неделю после реперфузионной терапии, является золотым стандартом определения ГПМ. В исследовании на животных было показано, что размер «темных зон» на МРТ коррелирует с зонами внутримиокардиальных кровоизлияний на аутопсии. В последующем многочисленные экспериментальные работы подтвердили специфичность T2 и T2* режимов МРТ в выявлении ГПМ [29]. Возможность визуализации геморрагического пропитывания по МРТ связана с патофизиологическими процессами деградации эритроцитов [30]. Фактором, во многом обуславливающим интенсивность сигнала изображения, является наличие продуктов распада гемоглобина: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин и метгемоглобин [7]. В момент образования ГПМ гематома представляет из себя жидкую кровь, содержащую 95–98% оксигемоглобина. В дальнейшем в течение 12–48 ч происходит дегидратация эритроцитов, в связи с чем они сморщиваются и меняют свою форму на сферическую. В этот период времени оксигемоглобин превращается в дезоксигемоглобин. В последующем происходит окисление железа гема из Fe²⁺ в Fe³⁺, что приводит к образованию метгемоглобина. Дезоксигенация приблизительно через две недели приводит к лизису мембраны эритроцитов с высвобождением продуктов расщепления железа ферритина и гемосидерина [31].

В зависимости от формы гемоглобина выделяют следующие стадии гематомы:

- сверхострая – первые несколько часов после кровоизлияния;
- острая – 1–3-и сутки;
- ранняя подострая – 3–7-е сутки;
- поздняя подострая – 7–21-е сутки;
- хроническая – позднее 3 недель.

Также, как и феномен МСО, ГПМ миокарда на МРТ определяется в виде зон с резко сниженной интенсивностью сигнала изображения только на T2 и T2* режимах [7, 21, 29]. В сверхострую стадию гиперинтенсивный сигнал оксигемоглобина накладывается на сигнал той же интенсивности, вызванный отеком миокарда, поэтому визуализировать ГПМ не удается. За первые сутки с момента развития ИМ происходят изменения парамагнитных свойств дезоксигемоглобина и внутриклеточного метгемоглобина, что сопровождается переходом сигнала в гипоинтенсивный (рис. 11.2). С учетом процессов деградации эритроцитов зоны со сниженной интенсивностью при ИМ, характерные для ГПМ, возможно обнаружить с первых суток и до 2 недель после индексного события [21, 26]. Еще в одном исследовании было установлено, что ГПМ начинает появляться с первых 4 ч от развития окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии и достигает своего пика к 72 ч с момента развития ИМ, сохраняясь в течение двух недель. В этой работе частота обнаружения ГПМ достигла 41% случаев у пациентов с ИМпST после проведения первичного ЧКВ с

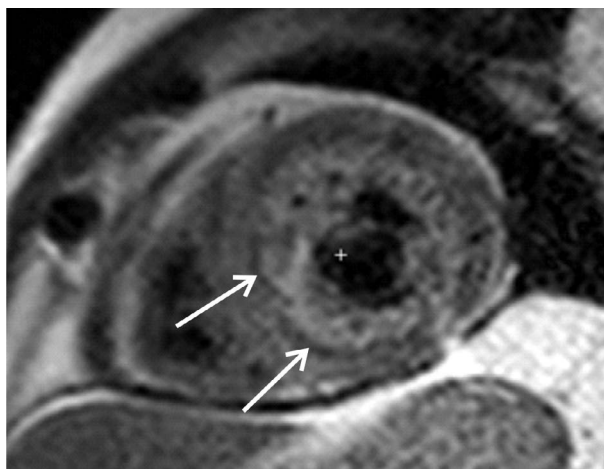


Рис. 11.2. МРТ сердца короткая ось базального, среднего и апикального (a,b,c) отделов ЛЖ

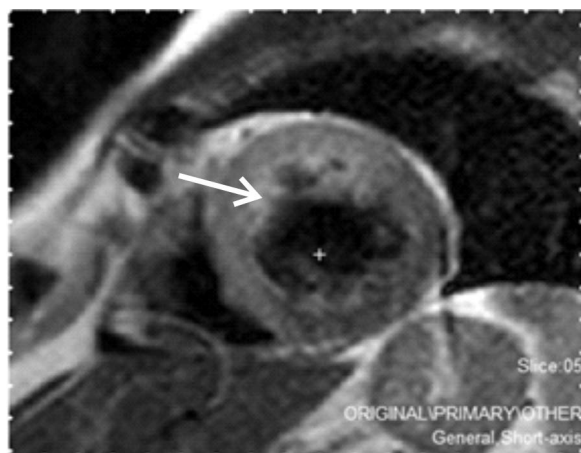


Рис. 11.3. Гиперинтенсивный участок в проекции переднеперегородочной стенки ЛЖ в режиме T2-WI, соответствующий отеку миокарда при остром повреждении

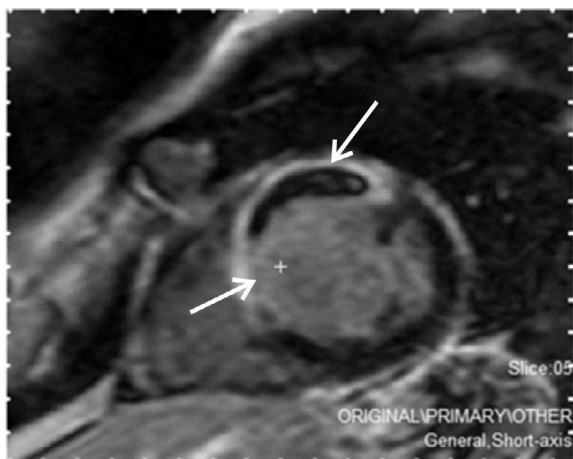


Рис. 11.4. Гиперинтенсивный участок в проекции передне-перегородочной стенки ЛЖ в режиме в режиме отсроченного контрастирования Inversion recovery, соответствующий некрозу миокарда

последующим выполнением МРТ в T2 и T2* режимах на вторые сутки после индексного события [29].

Гипоинтенсивные участки в проекции ниже-боковой стенки левого желудочка в режиме T2-WI (рис. 11.2).

Для сравнения представлены МРТ-изменения при остром повреждении миокарда (рис. 11.3) и сформированном некрозе миокарда (рис. 11.4).

11.5. Прогностическая значимость феноменов микрососудистого повреждения

Согласно результатам ряда исследований, наличие феноменов МСО и ГПМ представляет собой предиктор

развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда [5, 25, 28]. Экспериментальные работы показали, что появление no-reflow приводит к истончению стенки инфарцированного миокарда, которое, вероятно, обусловлено отсутствием адекватных процессов регенерации, а также нарушенной доставкой вводимых лекарственных препаратов. Другой механизм заключается в повышении жесткости стенок ЛЖ и снижением его эластичности. При наблюдении 1140 пациентов с STEMI и проведенным первичным ЧКВ, из которых у 108 наблюдался феномен no-reflow, обнаружено, что этот феномен ассоциировался с более низкой глобальной сократительной функцией ЛЖ через 6 мес., а также повышением смертности в течение одного года после перенесенного ИМ [23].

В другом исследовании феномен no-reflow у пациентов с STEMI диагностировали в 56,9% случаев по данным МРТ сердца [32]. Изучение влияния МСО на прогноз подтвердило, что развитие данного феномена ассоциировано с повышением летальности и частоты госпитализации, связанной с декомпенсацией сердечной недостаточности, в течение 1 года после ИМ [28, 33]. Результаты метаанализа показали, что развитие феномена МСО является прогностическим маркером развития больших коронарных событий, таких как смерть от кардиальных причин, повторный ИМ, а также развитие застойной сердечной недостаточности [7]. Еще в одной работе выявлена зависимость между феноменом no-reflow и частотой развития рестеноза стентов: 23% рестенозов в группе с микроваскулярной обструкцией против 0 при ее отсут-

ствии ($p=0,017$) [16]. В связи с учетом прогностической значимости МСО авторами было рекомендовано выполнять МРТ сердца в индексную госпитализацию пациентам с ИМпST для стратификации риска.

Активно изучается и роль ГПМ у пациентов с STEMI. Показано, что этот феномен является независимым предиктором снижения глобальной сократительной функции ЛЖ независимо от размера ИМ. При обследовании 98 пациентов с ОИМ и первичным ЧКВ по данным МРТ в течение первой недели заболевания наличие ГПМ было выявлено у 25% пациентов. При этом фракция выброса ЛЖ в динамике через 4 мес. у пациентов с ГПМ не изменилась: $42,8 \pm 6,5$ против $41,9 \pm 8,5\%$, тогда как у больных без этого феномена она увеличилась: $52,9 \pm 8,1$ против $49,3 \pm 7,9\%$ ($p=0,01$) [30].

В цитируемом выше метаанализе [7] помимо МСО исследовали влияние на прогноз ГПМ у пациентов с ИМпST. Было проанализировано 9 исследований (общее количество пациентов – 1106), оценивающих взаимосвязь между ГПМ и ремоделированием ЛЖ. Во всех исследованиях феномен ГПМ выявляли, используя МРТ сердца в T2 и T2* режимах. Было обнаружено, что наличие ГПМ ассоциировано со сниженной фракцией выброса и увеличенными размерами полости ЛЖ [7].

11.6. Частота развития МСО и ГМП (собственные данные)

С целью исследования частоты и клинической значимости МСО и ГПМ мы провели обследование 47 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в первые

12 ч от начала заболевания (регистрация исследования на ClinicalTrials.gov № NCT03677466). Критерии исключения: нестабильная гемодинамика, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Всем пациентам была проведена реперфузионная терапия. На 2-е сутки после ИМ всем пациентам выполнено МРТ сердца с контрастированием гадолинийсодержащими препаратами. Для выявления МСО выполняли отсроченное контрастирование в режиме инверсия-восстановление с определением зон с гипоинтенсивным МР-сигналом. В Т-режиме оценивали наличие феномена ГПМ. На 7-е сутки заболевания всем больным выполняли УЗИ сердца. Дизайн исследования представлен на рис. 11.1.

В результате исследования у 33 (70,2%) пациентов с отмечено наличие феноменов микрососудистого повреждения: у 11 больных (23,4%) наблюдалась изолированная МСО, у 8 (17%) – изолированное ГПМ, а у 14 (29,8%) – сочетание МВО и ГПМ. При сравнении частоты встречаемости феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от стратегии реперфузии обнаружено, что частота развития ГПМ между группами первичного ЧКВ и тромболизиса не достигла статистической значимости: 40% против 64,7% в 1 и 2 группах соответственно (рис. 11.6). В группе первичного ЧКВ чаще встречалась МСО: 70,5 против 40% ($p=0,05$) (рис. 11.7) и сочетание МСО и ГПМ: 47 против 20% ($p=0,03$) (рис.



Рис. 11.5 Дизайн исследования

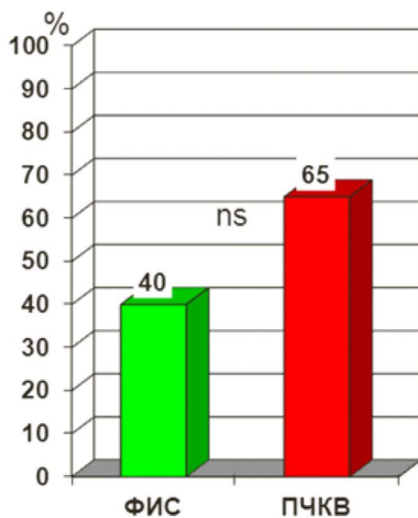


Рис. 11.6. Частота геморрагического пропитывания миокарда

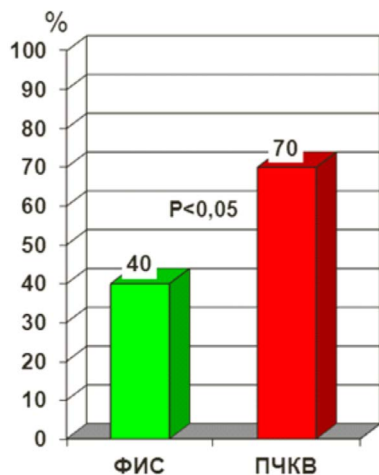


Рис. 11.7. Частота микросудистой обструкции

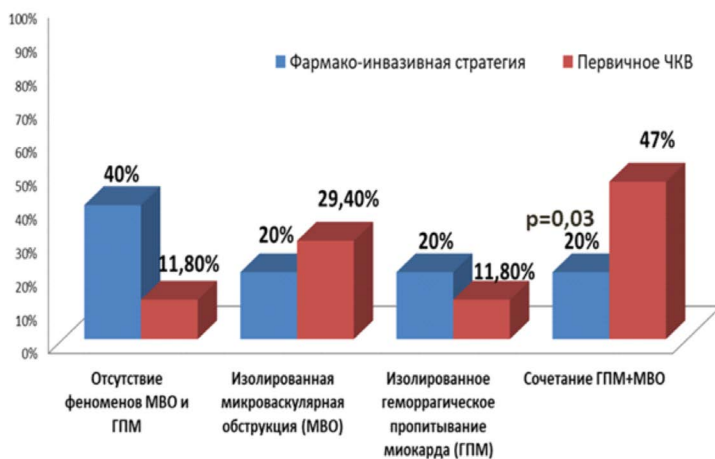


Рис. 11.8. Распространенность феноменов микросудистого повреждения при разных стратегиях реперфузии у пациентов с STEMI

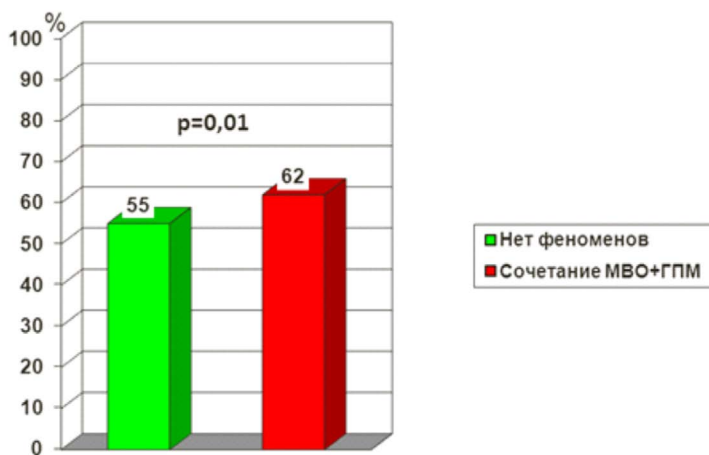


Рис. 11.9. Фракция выброса ЛЖ и феномены микрососудистого повреждения

11.8). Фракция выброса ЛЖ была ниже у пациентов с сочетанием ГПМ и МСО по сравнению с пациентами без такого сочетания: 55% (34–66) против (р=0,01) (рис.11.9).

Т.о., по нашим данным, феномены микрососудистого повреждения широко распространены у больных с первичным ИМпСТ, при этом в группе первичного ЧКВ сочетание МСО с ГПМ развивается чаще, чем в группе фармакоинвазивной стратегии реперфузии, что клинически реализуется в более низкую фракцию выброса левого желудочка. Ожидаемого отрицательного влияния тромболизиса на эти феномены мы не обнаружили: частота ГПМ после тромболизиса была не выше, чем в группе с первичным ЧКВ [34].

11.7. Лечение и профилактика феноменов МСО и ГПМ

Подходы к лечению МСО в настоящее время опираются на весьма ограниченную доказательную базу, хотя по профилактике и лечению феномена no-reflow имеется немало исследований. Работы, изучающие влияние различных методов лечения на процессы ГПМ, пока имеют только экспериментальный характер [11]. Попытки предотвратить развитие МСО привели к созданию нескольких способов лечения. Наиболее изученным и имеющим класс рекомендаций IIa, C, согласно последним рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018), являются ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов [1, 10, 12]. Эти препараты снижают риск ишемических событий, но при этом могут повышать риск ГПМ, поскольку агрессивно снижают реактивность тромбоцитов [26].

Следующим подходом к лечению no-reflow является интракоронарное введение вазодилататоров (аденозин, верапамил, дилтиазем, нитропурсид натрия). Согласно некоторым работам, данные препараты способны улучшить микрососудистую перфузию, но при этом влияния на конечные клинические исходы не получено, то есть их эффективность в отношении феномена no-reflow не оправдалась [9, 13].

Помимо фармакотерапии с целью профилактики МСО изучаются возможности тромбаспирации – механического удаления тромба из просвета коронарной артерии. Было проведено крупное рандомизированное

исследование TAPAS, включающее пациентов с ИМпST. При годовом наблюдении группы пациентов было получено уменьшение частоты развития феномена no-reflow и снижение кардиальной смертности в группе с тромбаспирацией по сравнению с первичным ЧКВ: 3,6 против 6,7% ($p=0,02$). В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании TOTAL различий по частоте конечных точек (смерть, повторный ИМ, кардиогенный шок и сердечная недостаточность) в группах с проведенным механическим удалением тромба и первичным ЧКВ выявлено не было: 6,9 против 7,0% ($p=0,86$) [5, 35]. Кроме того, исследование продемонстрировало повышение числа инсультов в течение 30 дней от индексного события в группе с тромбаспирацией: 0,7 против 0,3% ($p=0,02$) [36]. В связи с этим в настоящее время аспирацию тромбов из просвета коронарной артерии рутинно использовать не рекомендуется.

Есть данные об уменьшении частоты феномена no-reflow при фармакоинвазивной реперфузии миокарда по сравнению с первичным ЧКВ у пациентов с ИМпST: 1,2 против 11,1% ($p<0,05$) [37]. При этом было продемонстрировано повышение фракции выброса ЛЖ в первой группе, что может быть обусловлено именно уменьшением частоты феномена no-reflow. Такой результат, вероятно, является следствием того, что при тромболизе происходит относительно медленное растворение тромба без опасности его эмболизации, а стентирование выполняется уже на фоне отсутствия тромба или его остатков, тогда как в группе первичного ЧКВ происходит

одномоментное механическое разрушение тромба с его фрагментацией и дистальной эмболизацией. Этим же механизмом можно объяснить уменьшение частоты феномена no-reflow при отложенном на одни сутки ЧКВ у пациентов с массивным тромбозом коронарной артерии при достижении в этой артерии кровотока 2–3-й степени по TIMI [38]. За сутки активной противотромботической терапии размеры тромба значительно уменьшаются, что позволяет более безопасно выполнять ЧКВ. Кроме этого, на сегодня активно изучается применение гипотермии [9] и ишемического посткондиционирования [39] в профилактике феномена no-reflow. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow пока не существует.

Таким образом, учитывая их прогностическую значимость, феномены микрососудистого повреждения при ИМ – это возможно новый критерий эффективности лечения ИМ и цель для терапии [17, 40].

Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J. et al. 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. – Vol. 39 (2). – P. 119–177. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Rentrop K.P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (5). – P. 971–980. – DOI: 0.1016/j.ahj.2015.08.005.

3. Hamirani Y. S., Wong A., Kramer C. M., Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 7 (9). – P. 940–952. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
4. Arheden H. Intramyocardial hemorrhage in acute myocardial infarction. Prognostic biomarker and treatment target? // *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – P. 1–2.
5. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options // *J. Cardiology*. – 2014. – Vol. 64 (2). – P. 77–85. – DOI:10.1016/j.jjcc.2014.03.008.
6. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog // *J. Clin. Investigation*. – 1974. – Vol. 54 (6). – P. 1496–1508. – DOI:10.1172/JCI107898.
7. Wu K.C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2012. – Vol. 14 (68). – P. 1–12.
8. Ito H. No-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction: its pathophysiology and clinical implications // *Acta Medica*. – 2009. – Vol. 63 (4). – P. 164–168. – DOI:10.18926/AMO/31817.
9. Karimianpour A., Maran A. Advances in coronary no-reflow phenomenon – a contemporary review // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2018. – Vol. 20 (9). – P. 44. – DOI: 10.1007/s11883-018-0747-5.
10. Betgem R.P., de Waard G.A., Nijveldt R., Beek A.M. et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12 (3). – P. 156–167. – DOI:10.1038/nrcardio.2014.188.
11. Berg R., Buhari C. Treating and preventing no-reflow in the cardiac catheterization laboratory // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 209–214. – DOI: 10.2174/157340312803217148.

12. Мирончик В.В. Феномен коронарного невосстановления кровотока (no-reflow) // *Лечебное дело*. – 2015. – № 1 (41). – 56–64. – DOI: 10.20862/0042-4676-2014-0-1-51-55.
13. Galasso G., Schiekofer S., D'Anna C., Gioia G.D. et al. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives // *Angiology*. – 2013. – Vol. 00 (0). – P. 1–10. – DOI: 10.1177/0003319712474336.
14. Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Феномен «NO-REFLOW»: клинические аспекты неудачи реперфузии // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – № 96 (3). – С. 391–396. – DOI: 10.17750/KMJ2015-391.
15. Durante A., Laricchia A., Benedetti G., Esposito A. et al. Identification of high-risk patients after ST-segment elevation myocardial infarction comparison between angiographic and magnetic resonance parameters // *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – Vol. 10 (6). – e005841. – DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.
16. Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – Томск: STT, 2011. – 147 с.
17. Robbers L.F., Eerenberg E.S., Teunissen P.F.A., Jansen M.F. et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2346–353. – DOI:10.1093/eurheartj/eh100.
18. Kandler D., Lücke C., Grothoff M., Lehmkuhl L. et al. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging // *Eur. Radiology*. – 2014. – Vol. 24 (12). – P. 3277–3288. – DOI: 10.1007/s00330-014-3318-3.
19. Lockie T., Nagel E., Redwood S., Plein S. The use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes

- // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (12). – P. 1671–1681. – DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816512.
20. Kidambi A., Mather A. N., Motwani M., Swoboda P. et al. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2013. – Vol. 15 (58). – P. 1–9. – DOI: 10.1186/1532-429X-15-58.
 21. Marra M.P., Lima J.A.C., Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (10). – P. 284–293. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq409.
 22. Armellina E., Piechnik S.K., Ferreira V.M., Si Q.L. et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1–15. – DOI:10.1186/1532-429X-14-15.
 23. Ndrepepa G., Tiroch K., Keta D., Fusaro M. et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Circulation: Cardiovasc. Intervention.* – 2010. – Vol. 3 (1). – P. 27–32. – DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225.
 24. Zalewski J., Undas A., Godlewski J., Stepień E., Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2258–2265. – DOI:10.1161/ATVBAHA.107.149633.
 25. Carrick D., Haig C., Maznyczka A. M., Carberry J. et al. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72 (3). – P. 720–730. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786.
 26. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A., Jimenez R.F. et al. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Heart Association.* – 2017. – Vol. 6 (8). – e005651. – DOI: 10.1161/JAHA.117.005651.

27. Ghugre N.R., Pop M., Thomas R., Strauss B.H., Wright G.A. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2017. – Vol. 19 (50). – P. 1–13. – DOI: 10.1186/s12968-017-0361-7.
28. Rentrop K. P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (5). – P. 971–980. – DOI:10.1016/j.ahj.2015.08.005.
29. Zia M.I., Ghugre N.R., Connelly K.A., Strauss B.H. et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-Segment elevation myocardial infarction // *Circulation: Cardiovasc. Imaging.* –2012. – Vol. 5. – P. 566–572.
30. Ganame J., Messalli G., Dymarkowski S., Rademakers F. E. et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1440–1449. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehp093.
31. Payne A.R., Berry C., Kellman P., Anderson R. et al. Bright-blood T2-weighted MRI has high diagnostic accuracy for myocardial hemorrhage in myocardial infarction a preclinical validation study in swine // *Circulation:Cardiovasc. Intervention.* – 2011. – Vol. 9 (7). – P. 738–745. – DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.965095.
32. Carrick D., Haig C., Ahmed N., Jansen M.F. et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-Segment – Elevation myocardial infarction // *Circulation: Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 9. – P. 2–59. – DOI:10.1093/eurheartj/ehx100.
33. Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for STsegment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials // *Eur. Heart J.*– 2017. – Vol. 38 (47). – P. 3502–3510. – DOI:10.1093/eurheartj/ehx414.

34. Alexeeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ryabov et al. Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation // Russian Cardiology Bulletin. – 2019. – Vol. 2. – P. 54–59. In Russian (Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиологический вестник. – 2019. – №2. – С. 54–59).
35. Sardella G., Stio R.E. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction: Rationale and indication // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 924–928. – DOI: 10.4330/wjc.v6.i9.924.
36. Evidenz W., Leitlinien E. Thrombusaspiration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt // Herz. – 2016. – Vol. 41 (7). – P. 591–598. – DOI:10.1007/s00059-016-4412-x.
37. Vyshlov E.V., Sevastyanova D., Krylov A.A., Markov V.A. Primary angioplastics and pharmaco-invasive reperfusion in myocardial infarction: Impact on clinical outcomes and no-reflow phenomenon // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 17–22 In Russian (Вышлов Е. В.1, Севастьянова Д. С.1, Крылов А. Л.1, Марков В. А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14 (1). – С. 17–22).
38. Vyshlov E.V., Krylov A.L., Syrkina A.G., Alekseeva Ya.V. et al. Two-Stage revascularization in patients with acute myocardial infarction and massive coronary thrombosis // Kardiologiya. – 2019. – Vol. 59 (2). – P. 5–9. In Russian (Вышлов Е.В., Крылов А.Л., Сыркина А.Г., Алексеева Я.В. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии // Кардиология. – 2019. – № 59 (2). – С. 5–9).
39. Lou B., Cui Y., Gao H., Chen M. Meta-analysis of the effects of ischemic postconditioning on structural pathology in ST-segment elevation acute myocardial infarction // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9 (8). – P. 8089–8099. – DOI: 10.18632/oncotarget.23450.

40. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиологический вестник. – 2019. – № 2. – С. 54–59.

SUMMARY

This monograph offers a brief historical overview of the development of the science of myocardial infarction, problems of coronary reperfusion, analyzes the main clinical studies and current clinical recommendations, and presents the results of their own research on this issue.

The monograph is intended for specialists who take part in the treatment of patients with ST- elevation myocardial infarction: cardiologists, anesthesiologists, invasive cardiologists, emergency physicians, as well as young scientists dealing with this problem.

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Евгений Викторович Вышлов,
Вячеслав Валерьевич Рябов

КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ
при остром инфаркте миокарда

Дизайн, верстка – И.Ю. Иванова
Редактор – И.Ю. Иванова

НИИ кардиологии, Томский НИМЦ
г. Томск, 634012, ул. Киевская, 111 а
тел.: +7 (3822) 55-83-67
e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 9,7. Уч.-изд. л. 9,9.
Тираж 300 экз. Гарнитура Pragmatica C.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ №172