ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Авторы (члены рабочей группы): Frans Van de Werf — Председатель (Бельгия)*, Jeroen Bax (Нидерланды), Amadeo Betriu (Испания), Carina Blomstrom-Lundqvist (Швеция), Filippo Crea (Италия), Volkmar Falk (Германия), Gerasimos Filippatos (Греция), Keith Fox (Великобритания), Kurt Huber (Австрия), Adnan Kastrati (Германия), Annika Rosengren (Швеция), P. Gabriel Steg (Франция), Marco Tubaro (Италия), Freek Verheugt (Нидерланды), Franz Weidinger (Австрия), Michael Weis (Германия)

Члены Комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям (Committee for Practice Guidelines: CPG): Alec Vahanian — Председатель (Франция), John Camm (Великобритания), Raffaele De Caterina (Италия), Veronica Dean (Франция), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Irene Hellemans (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), José Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Sigmund Silber, Координатор от CPG, (Германия), Frank V. Aguirre (США), Nawwar Al-Attar (Франция), Eduardo Alegria (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Werner Benzer (Австрия), Ole Breithardt (Германия), Nicholas Danchin (Франция), Carlo Di Mario (Великобритания), Dariusz Dudek (Польша), Dietrich Gulba (Германия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Philipp Kaufmann (Швейцария), Ran Kornowski (Израиль), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Frans Rutten (Нидерланды)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, ишемическая болезнь сердца, реперфузионная терапия, вторичная профилактика.

* Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. E-mail: frans.vandewerf@uzleuven.be

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2008) 29, 2909–2945, doi:10.1093/eurheartj/ehn416

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности: Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2008. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

А. Преамбула

В рекомендациях и заключениях экспертов рассматриваются все имеющиеся данные по определенному вопросу, что помогает врачу взвесить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства. Соответственно, подобные документы могут быть полезными для врача в его повседневной практике. Рекомендации не могут быть использованы в качестве учебного пособия, и их применение ограничивается случаями, описанными выше.

За последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими организациями было выпущено большое количество рекомендаций и экспертных заключений. С учетом влияния подобных документов на клиническую практику были разработаны качественные критерии подготовки рекомендаций с целью сделать их более прозрачными для пользователя. Предложения по подготовке и публикации рекомендаций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК (www.escario.org).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. Неопубликованные результаты не рассматриваются. Критическая оценка проводится в отношении диагностических и терапевтических процедур, в том числе по шкале риск-эффективность. Если существует достаточное количество данных, то в анализ включаются оценки ожидаемых исходов в более широкой выборке. Уровень доказательств и класс рекомендаций определяются по каждому варианту лечения на основе заранее утвержденной классификации (табл. 1 и 2).

Эксперты, принимающие участие в этом процессе,

предоставляют информацию обо всех существующих или вероятных конфликтах интересов. Материалы, раскрывающие подобные конфликты, хранятся в штаб-квартире Европейского общества кардиологов. О любых изменениях в конфликте интересов, возникающих в ходе подготовки рекомендаций, необходимо сообщать в ЕОК. Работа экспертов полностью финансируется ЕОК и проводится без участия коммерческих организаций.

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими группами, экспертными группами и консультативными советами. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. После окончания работы над документом и его утверждения всеми экспертами, входящими в рабочую группу, он передается на рассмотрение внешним специалистам. После того как документ рассмотрен внешними специалистами и окончательно одобрен Комитетом по практическим рекомендациям, он публикуется.

После того как рекомендации опубликованы, задачей высокой важности становится их распространение. Полезными в этой связи могут быть выпуски в карманном формате и версии для персональных компьютеров. Некоторые исследования показали, что целевые пользователи этой информации иногда не знают о существовании рекомендаций или просто не применяют их на практике. Поэтому программы по внедрению новых рекомендаций играют важную роль в процессе распространения информации. ЕОК организует встречи, на которые приглашает представителей национальных обществ, являющихся членами ЕОК, и лидирующих кардиологов Европы. Такие встречи могут проходить и на национальном уровне, как только рекомендации утверждены организацией – членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное решение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

Для того чтобы документ был понятным и полезным для практикующих врачей, результаты исследований, на которых основываются рекомендации, особенно те, что были ранее опубликованы, детально не раскрываются. В тексте приведены ссылки на литературу, где можно ознакомиться с деталями данных исследований.

Следует отметить, что даже в очень качественных исследованиях результаты можно интерпретировать поразному, а также следование рекомендациям может быть ограничено имеющимися ресурсами. Эксперты, входящие в Рабочую группу, понимают, что рекомендованные методы диагностики и лечения не всегда могут быть возможны или доступны в разных странах. Даже в богатых странах при выборе терапии все большее влияние оказывает соотношение стоимости и эффективности. Как и все рекомендации, настоящие рекомендации не носят директивного характера. Каждый пациент имеет свои особенности, поэтому индивидуальный подход в лечении имеет первостепенное значение и всегда большую роль играют клиническое суждение, опыт и здравый смысл.

Наиболее существенные изменения по сравнению с рекомендациями 2003 года касаются антитромботической терапии и выбора между механической и фармакологической реперфузией.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения или они основываются на общем мнении экспертов
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 2. Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
C	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

B. Введение

1. Определение инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда классифицируют на основании клинических, электрокардиографических, биохимических и патологоанатомических критериев [1]. Данные рекомендации касаются больных с ишемическими симптомами и стойким подъемом сегмента ST. У подавляющего большинства из них наблюдаются типичное повышение уровней биомаркеров некроза миокарда и формирование зубца Q на ЭКГ. Другой рабочей группой разработаны отдельные рекомендации по ведению больных с симптомами ишемии, у которых отсутствует стойкий подъем сегмента ST [2].

2. Патогенез инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В большинстве случаев инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST развивается в результате окклюзии основной коронарной артерии. Причинами блокады коронарной артерии и кровотока обычно являются повреждение атеросклеротической бляшки и образование тромба, закрывающего просвет сосуда. Определенное значение имеют вазоконстрикция и микроэмболизация. Реже тромб образуется в результате поверхностных эрозий поверхности эндотелия.

Риск разрыва бляшки зависит от ее состава и уязвимости (типа бляшки) и степени стеноза (размера бляшки) [3]. В ¾ случаев ИМ развивается при наличии бляшек, вызывающих легкий или умеренный стеноз коронарной артерии. Выраженные атеросклеротические изменения могут быть выявлены даже при отсутствии типичных ангиографических признаков атеросклероза. Бляшки, не выбухающие в просвет сосуда («наружное ремоделирование»), могут иметь тонкую фиброзную оболочку и содержать большое количество липидов [4]. Однако риск разрыва бляшки при выраженном стенозе такой же, как при небольшом сужении просвета [5]. Клинические последствия разрыва бляшки часто проявляются не сразу, а в течение 2 недель [6]. Важную роль в нестабильности бляшки и, следовательно, в патогенезе острого коронарного синдрома играет воспаление. Уровни воспалительных маркеров (таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин 6) коррелируют с клиническим течением и исходами острого коронарного синдрома [7-9].

Более высокая частота развития ИМ с подъемом сегмента ST в ранние утренние часы может объясняться сочетанием активации бета-адренорецепторов (повышение тонуса сосудов и АД), гиперкоагуляции крови и гиперреактивности тромбоцитов. Физический или эмоциональный стресс, который сопровождается повышением активности симпатической нервной системы и вазоконстрикцией, может вызвать разрыв бляшки и коронарный тромбоз [10].

При полной окклюзии коронарной артерии некроз миокарда начинает развиваться через 15-30 минут после начала тяжелой ишемии (при отсутствии коллатерального кровотока) и постепенно распространяется с субэндокарда на субэпикард. Реперфузия, включая восстановление коллатералей, позволяет избежать развития некроза, а сохранение небольшого, но стойкого кровотока увеличивает срок, в течение которого можно добиться сохранения жизнеспособного миокарда.

Тромботический ответ на разрыв бляшки характеризуется одновременными тромбозом и лизисом сгустка, которые часто сочетаются с вазоспазмом и могут вызывать интермиттирующую обструкцию кровотока и дистальную эмболизацию [11]. Отсутствие полного заживления стареющей бляшки (неполная реэндотелизация) и образование тромба играют важную роль в развитии внезапного окклюзирующего коронарного тромбоза. У 25-30% больных, которым проводится первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при исходной ангиографии выявляют проходимую инфаркт-связанную коронарную артерию [12]. Предполагается, что у таких пациентов ангиографии предшествует спонтанный лизис тромба.

В эволюции тромбоза принимают участие как тромбоциты, так и фибрин. Адгезия и агрегация тромбоцитов инициируют формирование пристеночного тромба, тогда как фибрин играет важную роль в стабилизации раннего и хрупкого тромбоцитарного тромба.

3. Естественное течение ИМ с подъемом сегмента ST

Описать естественное течение ИМ с подъемом сегмента ST сложно по ряду причин – это частое развитие скрытого ИМ, внезапная смерть до госпитализации и вариабельность методов и критериев диагностики данного состояния. В амбулаторных условиях смертность больных с предполагаемым ИМ или острым коронарным синдромом в течение первого месяца составляет около 50%; примерно половина случаев смерти наблюдается в течение первых 2 ч [13]. Этот высокий показатель мало изменился за последние годы в отличие от госпитальной смертности [14], которая значительно снизилась. До появления отделений интенсивной терапии в 60-х гг. госпитальная смертность составляла в среднем около 25-30%. По данным систематизированного обзора исследований, проводившихся в дотромболитическую эру (середина 80-х гг.), средняя госпитальная смертность составляла около 16%. На фоне широкого применения коронарных вмешательств, тромболитических и антитромботических средств, а также вторичной профилактики общая смертность в течение первого месяца снизилась до 4-6% (по крайней мере, у пациентов, которые принимали

участие в крупных рандомизированных исследованиях и имели показания к тромболизису и/или вмешательству на коронарных артериях) [15,16]. Однако, по данным регистров, смертность оказалась значительно выше. Это свидетельствует о том, что у больных, которых включают в рандомизированные исследования [17], риск ниже, чем у пациентов в обычной клинической практике.

C. Первый контакт с врачом и система неотложной помощи

Оптимальное лечение ИМ с подъемом сегмента ST предполагает внедрение системы неотложной помощи на основе сети госпиталей, соединенных эффективной службой машин скорой помощи (или вертолетами) (рис. 1).

Основными характеристиками подобной сети являются четкое географическое зонирование, общие протоколы, основанные на стратификации риска, и транспортировка хорошо оснащенными машинами скорой помощи (или вертолетами). Работа сети неотложной помощи обсуждается в разделе I. Ключом к успеху и улучшению исходов является адекватная работа региональной системы, предполагающая диагностику на догоспитальном этапе и быструю транспортировку больных в соответствующее лечебное учреждение [18,19].

Выбор стратегии реперфузии см. на рис. 2.

1. Диагностика и ранняя стратификация риска

Быстрая диагностика и стратификация риска у больных с острой болью в груди имеют большое значение для выделения пациентов, у которых раннее вмешательство позволяет улучшить исход. С другой стороны, если не подтвержден диагноз ИМ с подъемом сегмента ST, проводятся исследования для исключения других сердечных и несердечных причин имеющихся симптомов, таких как расслоение стенки аорты, тромбоэмболия легочной артерии и перикардит. В первую очередь следует установить рабочий диагноз ИМ с подъемом сегмента ST (табл. 3). Он обычно основывается на наличии боли/дискомфорта в груди, сохраняющихся в течение 10-20 минут или более (и не купирующихся нитроглицерином). Боль может локализоваться в эпигастральной области или под лопаткой. Для диагностики важны анамнез ишемической болезни сердца и иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. Боль не всегда бывает тяжелой. Нередко наблюдаются другие проявления, такие как усталость, одышка или обморок, особенно у пожилых людей. В отсутствие характерных физикальных признаков ИМ с подъемом сегмента ST у многих пациентов отмечаются активация вегетативной нервной системы (бледность, потливость) и артериальная гипотония или слабый пульс. Могут определяться аритмия, брадикардия или тахикардия, третий тон и хрипы в базальных отделах легких. Необходимо как можно быстрее зарегистрировать ЭКГ. Даже на начальном этапе она редко оказывается нормальной. В случае ИМ с подъемом сегмента

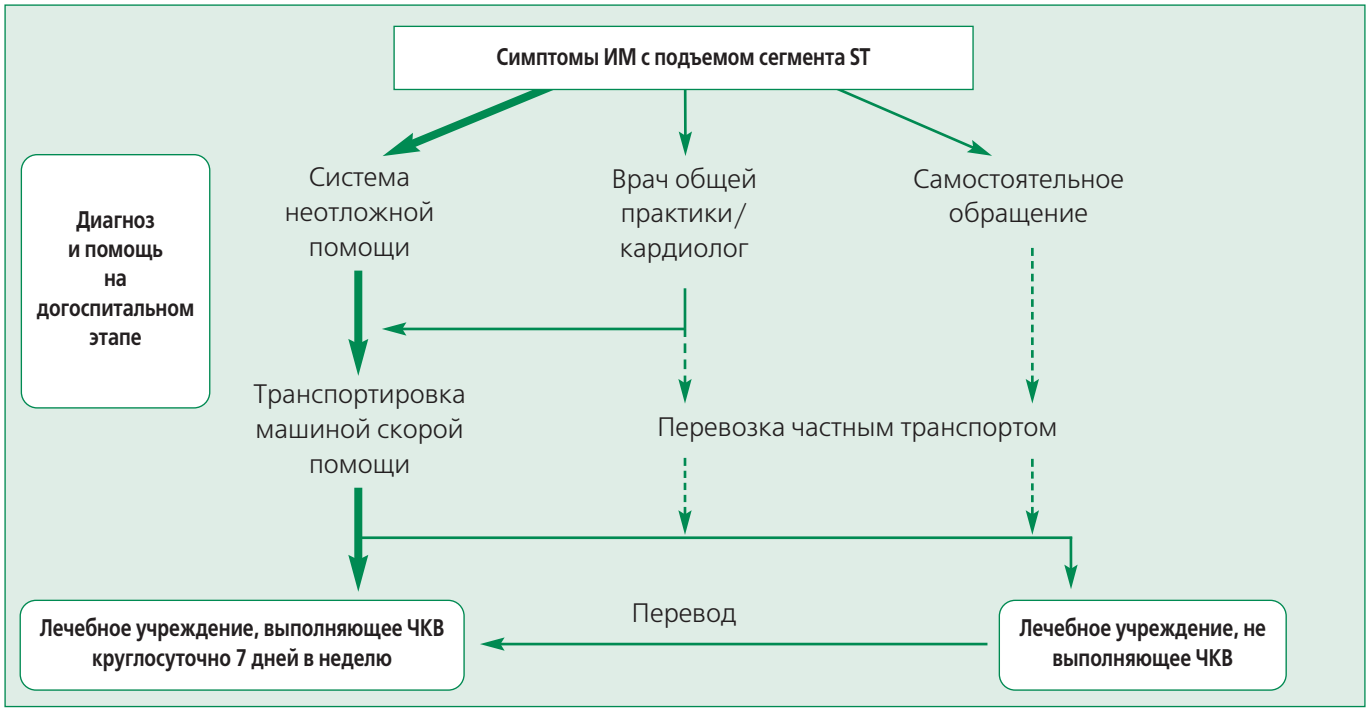


Рис. 1. Ведение больных ИМ на догоспитальном этапе. Жирная стрелка — предпочтительный путь, пунктирная линия — следует избегать

ST или блокадой левой ножки пучка Гиса следует как можно быстрее провести реперфузию. Однако результаты ЭКГ в первые часы могут быть неоднозначными, а классические изменения (подъем сегмента ST и формирование зубца Q) могут отсутствовать даже при доказанном ИМ. ЭКГ следует регистрировать в динамике. По возможности ее целесообразно сравнивать с предыдущими ЭКГ. В некоторых случаях может оказаться информативной регистрация ЭКГ в дополнительных отведениях V7-V8 или V4R (истинный инфаркт задней стенки или правого желудочка, соответственно). У всех больных следует как можно быстрее начать мониторирование ЭКГ для диагностики жизнеугрожающих аритмий. Медленно развивающийся ИМ диагностируют на основании ЭКГ в динамике. В острую фазу берут кровь на сывороточные маркеры некроза, однако для назначения реперфузии не следует дожидаться результатов исследования. Повышение уровней маркеров некроза иногда может оказаться полезным для решения вопроса о проведении коронарной ангиографии (например, у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса). При обследовании больных с болью в груди широко применяют двухмерную эхокардиографию. Региональные нарушения сократимости стенки развиваются в первые секунды после окклюзии коронарной артерии еще до формирования некроза. Однако они неспецифичны для ИМ с подъемом сегмента ST и могут быть следствием ишемии или перенесенного ранее инфаркта. Двухмерная эхокардиография имеет особое диагностическое значение, если диагноз ИМ с подъемом сегмента ST вызывает сомнение и обсуждаются другие причины боли в груди, такие как острое расслоение стенки аорты, перикардиальный выпот или тромбоэмболия легочной артерии. Проведение эхокардиографии не должно задерживать лечение. Отсутствие нарушений сокращений сердца позволяет исключить выраженную ишемию миокарда.

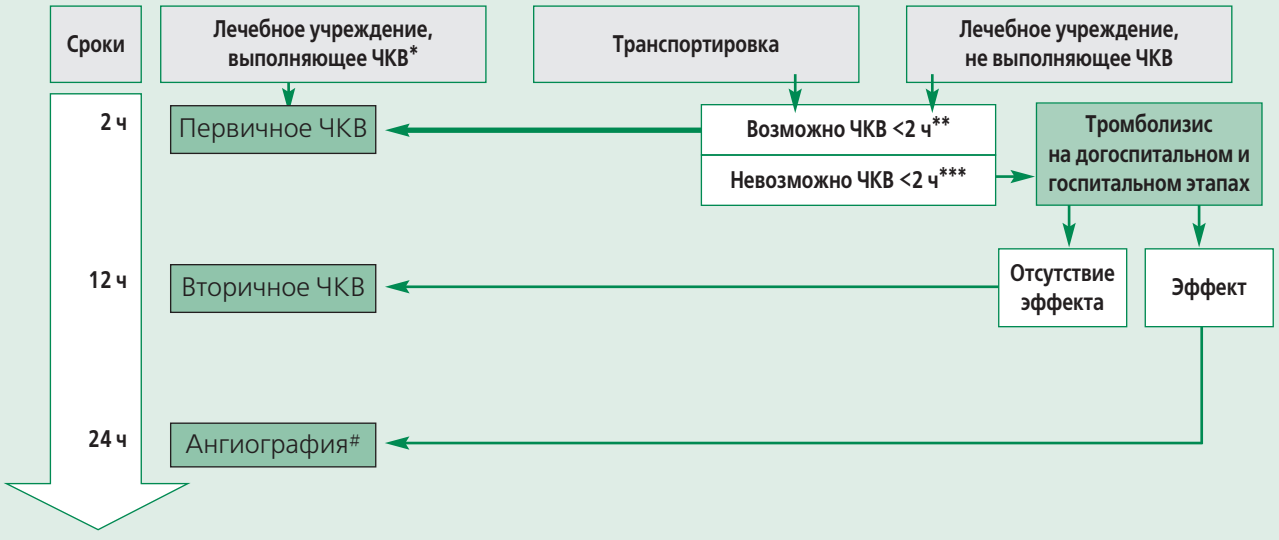
Таблица 3. Первоначальная диагностика

Боль/дискомфорт в груди
Стойкий подъем сегмента ST или развитие (предполагаемой) новой блокады левой ножки пучка Гиса. Часто необходима регистрация ЭКГ в динамике
Повышение уровней маркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонины). Перед началом реперфузии не следует дожидаться результатов биохимического исследования
Двухмерная эхокардиография позволяет исключить выраженную острую ишемию миокарда или другие причины боли/дискомфорта в груди

В клинических исследованиях и регистрах основными независимыми предикторами ранней смертности были пожилой возраст, высокий класс по Killip, повышенная частота сердечных сокращений, сниженное систолическое АД и передняя локализация инфаркта [17,20,21]. Другими предикторами являются перенесенный ранее инфаркт, рост, время до начала лечения, сахарный диабет, масса тела и курение [20].

2. Купирование боли, одышки и тревоги

Купирование боли имеет ключевое значение (не только по гуманным соображениям), так как боль сопровождается активацией симпатической системы и уве-



*Круглосуточно 7 дней в неделю. ** У пациентов, госпитализированных в первые 2 ч после появления симптомов, при наличии большого объема жизнеспособного миокарда и низкого риска кровотечения первую баллонную дилатацию следует провести в первые 90 минут. *** Если в течение 2 ч невозможно выполнение ЧКВ, следует как можно быстрее начать тромболитическую терапию. # Не ранее, чем через 3 ч после начала тромболизиса

Рис. 2. Стратегии реперфузии. Жирная стрелка — предпочтительная стратегия

Таблица 4. Купирование боли, одышки и тревоги

Рекомендации	Класс	Уровень
Опиоиды внутривенно (морфин 4-8 мг), дополнительные дозы 2 мг вводят с интервалами 5-15 минут	I	C
Ингаляции кислорода (2-4 л/мин) при наличии одышки и других признаков сердечной недостаточности	I	C
Транквилизатор при появлении выраженной тревоги	IIa	C

личением нагрузки на сердце. Чаще всего применяют опиоиды внутривенно (например, морфин 4-8 мг, дополнительно вводят по 2 мг каждые 5-15 минут до полного купирования боли); внутримышечного их введения следует избегать (табл. 4). Побочные эффекты включают тошноту и рвоту, артериальную гипотонию с брадикардией и подавление системы дыхания. Одновременно с опиоидами можно ввести противорвотные средства (например, метоклопрамид 5-10 мг внутривенно).

Гипотония и брадикардия обычно купируются атропином (0,5-1 мг внутривенно; общая доза до 2 мг), а при подавлении дыхания может потребоваться вентиляционная поддержка. При наличии одышки, или других признаков сердечной недостаточности, или шока (табл. 15) вводят кислород (2-4 л/мин через маску или нос). Неинвазивное мониторирование степени насыщения крови кислородом позволяет оценить необходимость введения кислорода, а в тяжелых случаях – вентиляционной поддержки. Нестероидные противовоспалительные препараты не следует назначать для купирования боли из-за возможных протромботических эффектов.

Тревога – естественная реакция на боль при сердечном приступе. Очень важно успокоить пациента и его близких. При наличии выраженной тревоги назначают транквилизатор, однако во многих случаях достаточно введения опиоидов.

3. Остановка сердца

Во многих случаях больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST умирают в течение первых нескольких часов от фибрилляции желудочков. Необходима организация помощи больным с остановкой сердца на догоспитальном этапе, чтобы обеспечить сердечно-легочную реанимацию, раннюю дефибрилляцию и эффективную поддержку сердечной деятельности. Ключом к увеличению выживаемости является доступность автоматических внешних дефибриллято-ров. Последние рекомендации по сердечно-легочной реанимации были опубликованы Европейским советом по реанимации [22].

D. Помощь на догоспитальном и раннем госпитальном этапах

1. Восстановление коронарного кровотока и реперфузия миокарда

Больным с клиническими проявлениями ИМ и стойким подъемом сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса в первые 12 ч после появления симптомов следует проводить ЧКВ на коронарных артериях или тромболизис.

По общему мнению специалистов, реперфузия (первичное ЧКВ) обоснованна при наличии сохраняющихся клинических и/или электрокардиографических признаков ишемии миокарда (даже если, по словам пациента, симптомы появились более 12 ч назад), так как точный срок возникновения симптомов часто неясен. Однако польза ЧКВ при отсутствии клинических и/или электрокардиографических признаков сохраняющейся ишемии у больных с симптомами, появившимися более 12 ч, не установлена. В рандомизированном исследовании у больных ИМ с подъемом сегмента ST через 12-48 ч после появления симптомов (n=347) ЧКВ привело к улучшению функции миокарда. Полученные данные могут служить обоснованием инвазивного лечения у таких пациентов, хотя клинические исходы не улучшились [23]. В исследовании OAT у 2166 стабильных пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии ЧКВ, выполненное через 3-28 дней после появления симптомов, не привело к улучшению клинических исходов [24], в том числе в подгруппе из 331 пациента, рандомизированного через 24-72 ч после развития ИМ [25]. Имеющиеся данные не позволяют дать четкие рекомендации (табл. 5).

Различные стратегии реперфузии изображены на рис. 2. На рисунке контакт с медицинским работником – это место (машина скорой помощи или стационар), где, в принципе, может быть проведена реперфузионная терапия. Схематично изображены также сроки различных видов реперфузии.

а. Чрескожное коронарное вмешательство

В ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST могут быть выполнены первичное ЧКВ, ЧКВ в сочетании с фармакологическим тромболизисом и вторичное ЧКВ при неэффективности тромболитической терапии. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ЧКВ были опубликованы ранее [26].

Первичное ЧКВ

Первичное ЧКВ – это ангиопластика и/или стентирование, которые проводятся больным, не получавшим тромболитические средства. Первичное ЧКВ считают методом выбора, если оно проводится в ранние сроки опытными специалистами (см. табл. 5). К послед-

Таблица 5. Реперфузионная терапия

Рекомендации	Класс	Уровень
Реперфузионная терапия показана всем больным с болью/дискомфортом в груди длительностью <12 ч и персистирующим подъемом сегмента ST или новой блокадой левой ножки пучка Гиса	I	A
Реперфузионная терапия обоснованна при наличии клинических и/или электрокардиографических признаков сохраняющейся ишемии, даже если, по словам пациента, симптомы появились более 12 ч назад	IIa	C
ЧКВ может обсуждаться у стабильных пациентов через 12-24 ч после появления симптомов	IIb	B
ЧКВ при полной окклюзии инфаркт-связанной артерии более чем через 24 ч после появления симптомов у стабильных пациентов без признаков ишемии	III	B
Первичное ЧКВ		
Метод выбора, если проводится опытными специалистами как можно раньше после госпитализации	I	A
Время от появления симптомов до баллонной дилатации должно быть менее 2 ч в любом случае и менее 90 минут у пациентов с распространенным ИМ и низким риском кровотечения	I	B
Показано больным с шоком и противопоказаниями к тромболитической терапии независимо от сроков	I	B
Антитромбоцитарная терапия*		
Аспирин	I	B
НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2	III	B
Клопидогрел в нагрузочной дозе	I	C
Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов		
Абциксимаб	IIa	A
Тирофибан	IIb	B
Эптифибатид	IIb	C
Антитромбиновые средства*		
Гепарин	I	C
Бивалирудин	IIa	B
Фондапаринукс	III	B
Вспомогательные средства		
Аспирация тромба	IIb	B
Вторичное ЧКВ		
При неэффективности тромболизиса в течение 12 ч у больных с распространенным ИМ	IIa	A
Тромболитическая терапия*		
При отсутствии противопоказаний (табл. 7) и невозможности выполнения ЧКВ в рекомендуемые сроки (см. выше и рис. 2)	I	A
Следует вводить фибринспецифические средства	I	B
Тромболизис на догоспитальном этапе	IIa	A
Антитромбоцитарные средства*		
Аспирин внутрь (растворимый или разжевать таблетку без кишечно-растворимого покрытия) или внутривенно	I	B
Клопидогрел внутрь в нагрузочной дозе у пациентов в возрасте ⩽75 лет	I	B
В возрасте >75 лет начать с поддерживающей дозы	IIa	B
Антитромбиновые средства*		
С алтеплазой, ретеплазой и тенектеплазой		
Эноксапарин внутривенно в виде болюса через 15 минут ввести подкожно; в возрасте старше 75 лет не вводить болюс и начать с подкожного введения в пониженной дозе	I	A
Если эноксапарин недоступен, ввести гепарин в подобранной по массе тела дозе в/в в виде болюса, а затем вводить в/в под контролем АЧТВ (первый раз определяют через 3 ч)	I	A
Со стрептокиназой		
Фондапаринукс в/в в виде болюса, а затем подкожно через 24 ч или	IIa	B
эноксапарин в/в в виде болюса, а через 15 мин подкожно; в возрасте старше 75 лет	IIa	B
не вводить болюс и начать с подкожного введения в пониженной дозе или гепарин в подобранной по массе тела дозе в/в	IIa	C

* Дозы см. в табл. 8-10

ним относят не только ангиологов, но и вспомогательный персонал. Это означает, что первичное ЧКВ больным ИМ с подъемом сегмента ST может проводиться только в отделениях, которые способны выполнять подобные вмешательства круглосуточно 7 дней в неделю. В центрах, где проводится большое число вмешательств, отмечено снижение смертности при первичных ЧКВ [27,28]. Первичное ЧКВ обеспечивает восстановление и сохранение проходимости коронарной артерии и позволяет избежать риска кровотечений, характерного для тромболитической терапии. Рандомизированные исследования, в которых сравни-

вали результаты первичного ЧКВ и внутрибольничного тромболизиса в крупных специализированных центрах, показали, что инвазивное вмешательство более эффективно восстанавливает проходимость коронарных артерий, реже вызывает реокклюзию, улучшает остаточную функцию левого желудочка (ЛЖ) и клинические исходы [29]. Имплантация стента снижает необходимость в реваскуляризации, но не сопровождается снижением смертности или частоты повторного ИМ [30,31] по сравнению с первичной ангиопластикой. В нескольких рандомизированных исследованиях, в том числе у больных ИМ с подъемом сегмента ST, было установлено, что применение стентов с лекарственным покрытием, в отличие от металлических, снижает необходимость в повторной ангиопластике, но не изменяет риск тромбоза стента, повторного ИМ и смерти [32-34]. Как и при других формах ишемической болезни сердца, необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности и безопасности стентов с лекарственным покрытием в отдаленные сроки.

Как рандомизированные исследования, так и регистры показали, что выполнение первичного ЧКВ в поздние сроки сопровождается ухудшением клинических исходов [35,36]. При оценке своевременности ЧКВ определяют следующие сроки: от начала симптомов до первого медицинского контакта, от первого медицинского контакта до поступления в ангиологическую лабораторию, от первого медицинского контакта до введения катетера, от первого медицинского контакта до накачивания баллона. Время задержки ЧКВ, связанное с процедурой, теоретически представляет собой разницу между временем от первого медицинского контакта до накачивания баллона и временем от первого медицинского контакта до начала тромболитической терапии. Вопрос о том, в какой степени эта задержка снижает преимущества ЧКВ перед тромболизисом, был предметом активного обсуждения. В специально спланированном исследовании этот вопрос не изучался, поэтому необходимо соблюдать осторожность при интерпретации данных, полученных post hoc. На основании рандомизированных исследований был сделан вывод, что время задержки, связанное с ЧКВ и ухудшающее результаты механического вмешательства, варьируется от 60 до 110 минут [37,38] в зависимости от используемого тромболитика [39]. По данным другого анализа, расчетный срок, когда первичное ЧКВ имело преимущества перед тромболитической терапией, составил 120 минут [40]. В регистре NRMI 2-4 (192509 пациентов) [41] средний срок ЧКВ, когда смертность при использовании двух стратегий реперфузии была сходной, составил 114 минут. Это исследование также показало, что сроки ЧКВ в значительной степени зависели от возраста, длительности симптомов, локализации инфаркта: от <1 ч при переднем инфаркте у пациентов в возрасте <65 лет в первые 2 ч после появления симптомов до почти 3 ч при инфаркте другой локализации у пациента в возрасте >65 лет более чем через 2 ч после появления симптомов. Хотя эти данные были получены при анализе post hoc, а сроки ЧКВ иногда были неточными, полученные данные показали, что индивидуализированный выбор оптимальной стратегии реперфузии может быть более адекватным, если ЧКВ не может быть выполнено в короткие сроки. С учетом приведенных результатов исследований и регистров первичное ЧКВ (накачивание баллона) следует проводить во всех случаях в течение 2 ч после первого медицинского контакта. У больных с распространенным ИМ, быстро обратившихся к врачу, вмешательство следует проводить раньше. Хотя специальные исследования не проводились, в таких случаях максимальный рекомендуемый срок ЧКВ составляет всего 90 минут после первого медицинского контакта.

При наличии противопоказаний к тромболитической терапии повышается риск осложнений и смерти. В таких случаях возможно проведение первичного ЧКВ [42]. Первичное ЧКВ — это метод выбора у больных с шоком [43]. За исключением пациентов с кардиогенным шоком, в острой ситуации следует проводить дилатацию только инфаркт-связанной коронарной артерии. Полная реваскуляризация может быть выполнена в более поздние сроки в зависимости от выраженности остаточной ишемии.

ЧКВ в сочетании с тромболизисом

Перед плановой ЧКВ может быть проведена тромболитическая терапия. В подобных ситуациях изучали эффективность тромболитика в полной дозе, тромболитика в ½ дозе в сочетании с блокатором гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и монотерапии блокатором GP IIb/IIIa рецепторов. Польза всех указанных средств убедительно не доказана [12,16,44,45]. Хотя частота восстановления проходимости коронарной артерии перед ЧКВ увеличилась, дополнительного снижения смертности выявлено не было, а риск геморрагических осложнений повышался. Частота реваскуляризации до ЧКВ при применении абциксимаба или тирофибана в высокой дозе в виде болюса не отличалась от таковой при введении плацебо. В настоящее время рекомендовать ЧКВ в сочетании с тромболизисом не представляется возможным.

Вторичное ЧКВ

Вторичное ЧКВ проводят при сохранении окклюзии коронарной артерии после тромболитической терапии. Неинвазивная диагностика неэффективного тромболизиса остается трудной. Основным критерием считают снижение приподнятого сегмента ST менее чем на 50% через 60-90 минут после начала тромболитиче-

ской терапии. Вторичное ЧКВ – это эффективный и относительно безопасный метод лечения. В рандомизированном исследовании REACT (n=427) выживаемость без осложнений в течение 6 месяцев после неэффективного тромболизиса у больных, перенесших вторичное ЧКВ, была значительно выше, чем у пациентов, которым повторно вводили тромболитический препарат или назначали консервативное лечение [46]. По данным недавно выполненного мета-анализа клинических исследований включая REACT, вторичное ЧКВ сопровождается снижением частоты развития сердечной недостаточности и повторного ИМ и тенденцией к снижению общей смертности по сравнению с консервативной стратегией, но приводит к увеличению риска инсульта и геморрагических осложнений [47]. Вторичное ЧКВ обоснованно при наличии клинических или электрокардиографических признаков (снижение повышенного сегмента ST менее чем на 50%) неэффективного тромболизиса или клинических или электрокардиографических признаков распространенного ИМ, если вмешательство может быть выполнено в приемлемые сроки (в течение 12 ч после появления симптомов).

Антитромботические средства (табл. 6 и 9)

Аспирин, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2. Аспирин следует назначать всем больным ИМ с подъемом сегмента ST как можно быстрее после установления вероятного диагноза. Противопоказания к применению аспирина немногочисленны. Его нельзя назначать пациентам с гиперчувствительностью к этому препарату, продолжающимся желудочно-кишечным кровотечением, нарушениями свертывания или тяжелым заболеванием печени. Аспирин иногда вызывает бронхоспазм у больных астмой. Лечение аспирином начинают с дозы 150-325 мг (применять аспирин с кишечно-растворимой оболочкой не следует, учитывая медленное начало его действия). Если прием внутрь невозможен, целесообразно внутривенное введение аспирина в дозе 250-500 мг, хотя преимущества подобного подхода не доказаны. В последующем аспирин назначают пожизненно в более низкой дозе (75–160 мг).

НПВП (помимо аспирина) и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 увеличивали риск смерти, повторного ИМ, разрыва сердца и других осложнений у больных ИМ с подъемом сегмента ST. В случае развития ИМ эти препараты следует отменить [48,49].

Клопидогрел. Хотя эффективность клопидогрела у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводится первичное ЧКВ, изучена в меньшей степени, его польза в сочетании с аспирином после ЧКВ убедительно доказана [50-52]. Клопидогрел рекомендуется назначать как можно раньше всем больным ИМ с подъемом сегмента ST, которым проведено ЧКВ. Лечение начинают с нагрузочной дозы, по крайней мере, 300 мг, однако доза 600 мг обеспечивает более быстрое и выраженное снижение агрегации тромбоцитов [53,54]. В последующем препарат применяют в дозе 75 мг/сут.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов ингибируют последний этап агрегации тромбоцитов. В большинстве исследований у больных ИМ с подъемом сегмента ST применяли абциксимаб, а не два других препарата этой группы – тирофибан или эптифибатид. В нескольких рандомизированных исследованиях изучали эффективность внутривенного введения абциксимаба в дополнение к

Таблица 6. Антитромботическая терапия без реперфузии

Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромбоцитарные средства*		
Аспирин внутрь (в виде растворимой формы или разжевать таблетку) или в/в, если прием внутрь невозможен	I	A
Клопидогрел внутрь	I	B
Антитромбины		
Фондапаринукс в/в в виде болюса, через 24 ч – подкожно	I	B
Если фондапаринукс недоступен, эноксапарин в/в в виде болюса, через 15 минут первая подкожная доза; у пациентов в возрасте старше 75 лет вводить болюс не следует; лечение начинают с подкожного применения в пониженной дозе	I	B
Гепарин в/в в подобранной по массе тела дозе, а затем инфузия под контролем АЧТВ (первый раз контролируют через 3 ч)	I	B

*дозы см. в табл. 9 и 10

Таблица 7. Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные противопоказания
Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности
Ишемический инсульт в предыдущие 6 мес
Травма или опухоли головного мозга
Большая травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3-х недель
Желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца
Геморрагический диатез
Расслоение стенки аорты
Биопсия печени, люмбарная пункция
Относительные противопоказания
Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес
Пероральная антикоагулянтная терапия
Беременность или в течение 1 недели после родов
Резистентная гипертония (систолическое АД >180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт. ст.)
Тяжелое заболевание печени
Инфекционный эндокардит
Обострение язвенной болезни
Неэффективная реанимация

Таблица 8. Дозы тромболитических препаратов

	Стартовая терапия	Специфические противопоказания
Стрептокиназа (СК)	1,5 млн. ед. в течение 30-60 мин в/в	Предыдущее введение СК или анистреплазы
Алтеплаза (тканевый активатор плазминогена)	15 мг в/в в виде болюса 0,75 мг/кг в течение 30 минут, затем 0,5 мг/кг в течение 60 мин в/в. Суммарная доза не должна превышать 100 мг	
Ретеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена)	10 ед + 10 ед в/в в виде болюса с интервалом 30 минут	
Тенектеплаза	Однократно в/в в виде болюса 30 мг - <60 кг 35 мг – 60-<70 кг 40 мг – 70-<80 кг 45 мг - 80-<90 кг 50 мг - ⩾90 кг	

Таблица 9. Дозы антитромбоцитарных препаратов

Первичное ЧКВ	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг или в/в 250-500 мг, если прием внутрь невозможен
Клопидогрел	Внутрь в нагрузочной дозе, по крайней мере 300 мг, предпочтительно – 600 мг
Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов	Абциксимаб в/в в виде болюса 0,25 мг/кг, а затем инфузия по 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин в течение 12 ч)
На фоне тромболизиса	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг или в/в 250 мг, если прием внутрь невозможен
Клопидогрел	Внутрь в нагрузочной дозе 300 мг в возрасте ⩽75 лет; 75 мг – в возрасте >75 лет
Без реперфузии	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг
Клопидогрел	Внутрь 75 мг

аспирину и гепарину при ЧКВ. Показано, что введение абциксимаба снижает 30-дневную смертность на 32% и не влияет на риск геморрагического инсульта и больших кровотечений [55]. Абциксимаб не оказывал существенного влияния на проходимость инфаркт-связанных артерий, а его применение после планового ЧКВ не имело преимуществ перед введением в ангиологической лаборатории [44]. Абциксимаб вводят внутривенно в виде болюса 0,25 мг/кг и инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин в течение 12 ч). Однако дополнительная польза применения абциксимаба у больных ИМ с подъемом сегмента ST, получавших оптимальную терапию клопидогрелом перед ЧКВ, нуждается в подтверждении. В исследовании On-TIME 2 (n=984) введение тирофибана в высокой дозе в виде болюса в сочетании с аспирином, клопидогрелом (600 мг) и гепарином способствовало снижению повышенного сегмента ST, но не сопровождалось улучшением проходимости инфаркт-связанной артерии или клинических исходов по сравнению с плацебо [45].

Гепарин – стандартный антикоагулянт, который назначают во время ЧКВ. Отсутствие рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением гепарина при ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST объясняется твердым убеждением в необходимости антикоагулянтной терапии во время этой процедуры. Гепарин вводят внутривенно в виде болюса в стартовой дозе 100 ед/кг (60 ед/кг, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Рекомендуется контролировать активированное время свертывания (АВС): дозу гепарина подбирают так, чтобы поддерживать АВС в пределах 250-350 с (200-250 с, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) изучались у ограниченного числа пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В связи с этим возможность их применения вместо гепарина в этой ситуации убедительно не доказана.

Бивалирудин – прямой ингибитор тромбина – применяли в качестве дополнительного антитромботического средства при ЧКВ. В исследовании HORIZONS-AMI были рандомизированы 3602 пациентов, которым проводилось ЧКВ. Им назначали бивалирудин (допускалось одновременное применение блокатора GP IIb/IIIa рецепторов) или гепарин (или эноксапарин) в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов [56]. Частота комбинированной первичной конечной точки (суммарная частота основных сердечных исходов или больших кровотечений в течение 30 дней) снижалась за счет уменьшения риска больших кровотечений на 40% (p<0,001). Общая смертность в течение 30 дней

Таблица 10. Дозы антитромбинов

Первичное ЧКВ	
Гепарин	Внутривенно в виде болюса в стандартной стартовой дозе 100 ед/кг веса (60 ед/кг, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Если проводится контроль активированного времени свертывания (АВС), дозу гепарина подбирают, чтобы поддерживать АВС в пределах 250-350 с (200-250 с, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Инфузия должна быть прекращена в конце процедуры.
Бивалирудин	Внутривенно в виде болюса 0,75 мг/кг, а затем вливания по 1,75 мг/кг/ч, обычно до окончания процедуры (подбор дозы под контролем АВС не требуется).
На фоне тромболизиса	
Эноксапарин	Для пациентов моложе 75 лет с уровнем креатинина ⩽2,5 мг% или 221 мкмоль/л (мужчины) или ⩽2 мг% или 177 мкмоль/л (женщины): внутривенно в виде болюса 30 мг, с последующим через 15 мин подкожным введением в дозе 1мг/кг каждые 12 ч до выписки из больницы максимально в течение 8 дней. Первые два раза подкожно вводимая доза не должна превышать 100 мг. Для пациентов старше 75 лет: внутривенное введение не допускается, первое подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений. Для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин независимо от возраста подкожные введения должны повторяться через каждые 24 ч.
Гепарин	Внутривенное введение в виде болюса в дозе 60 ед/кг при максимальной дозе 4000 ед с последующим внутривенным введением в объеме 12 ед/кг, максимум 1000 ед каждые 24-48 ч. Целевое АЧТВ: 50-70 с при мониторинге через 3, 6, 12 и 24 ч.
Фондапаринукс	2,5 мг внутривенно в виде болюса с последующим подкожным введением в дозе 2,5 мг один раз в день в течение 8 дней или до выписки из больницы при уровне креатинина ⩽3 мг% или 265 мкмоль/л.
Без реперфузии	
Фондапаринукс	Так же, как при фибринолитической терапии
Эноксапарин	Так же, как при фибринолитической терапии
Гепарин	Так же, как при фибринолитической терапии

была на 1% ниже (p<0,0047), однако острый тромбоз стента развивался чаще (p<0,001). Бивалирудин вводят внутривенно в виде болюса 0,75 мг/кг, а затем инфузии по 1,75 мг/кг/ч (подбор дозы под контролем АВС не требуется). Введение препарата обычно прекращают в конце процедуры.

Фондапаринукс – ингибитор фактора Xa. Его сравнивали с гепарином или плацебо у 12 092 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводились тромболизис или ЧКВ или не назначалась реперфузионная терапия [57]. При ЧКВ применение фондапаринукса сопровождалось недостоверным увеличением смертности и частоты повторного ИМ в течение 30 дней на 1%. Эти данные в сочетании со случаями катетерного тромбоза не позволяют рекомендовать фондапаринукс в качестве единственного антикоагулянта при первичном ЧКВ.

Вспомогательные устройства. В нескольких рандомизированных исследованиях изучалась эффективность вспомогательных устройств в профилактике эмболий. При мета-анализе этих исследований были получены неоднородные результаты. В целом улучшения клинических исходов выявлено не было, несмотря на снижение частоты дистальных эмболий по данным ангиографии [58]. В рандомизированном исследовании у 1071 пациента аспирация тромба перед ЧКВ сопровождалась улучшением реперфузии ткани и выживаемости через 1 год по сравнению со стандартным ЧКВ [59,60]. См. также раздел D.1.d. и табл. 13.

b. Фибринолитическая терапия

Доказательства эффективности

Эффективность тромболитической терапии убедительно доказана [61]: тромболизис позволяет избежать примерно 30 случаев ранней смерти на 1000 леченых пациентов и 20 случаев смерти на 1000 пациентов, получавших лечение через 7-12 ч после появления симптомов. В целом абсолютная польза выше всего в группе самого высокого риска, даже при сопоставимом относительном эффекте. У 3300 пациентов в возрасте старше 75 лет с ИМ с подъемом сегмента ST или блокадой ножки пучка Гиса тромболитическая терапия, начатая в первые 12 ч после появления симптомов, привела к значительному снижению смертности [62].

Срок лечения

При анализе исследований, в которых более чем у 6000 рандомизированных пациентов проводили тромболизис на догоспитальном или госпитальном этапе, было выявлено достоверное снижение ранней смерти (на 17%) в результате лечения, начатого до госпитализации [63]. При мета-анализе 22 исследований [64] было отмечено более значительное снижение смертности у больных, которым лечение проводили в первые 2 ч. Эти данные обосновывают применение тромболитических средств на догоспитальном этапе при выборе консервативной стратегии реперфузии. Результаты анализа post hoc нескольких рандомизированных

исследований и данные регистров подтвердили клиническую эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе [16,65-67]. В большинстве исследований клинические исходы были сходными с таковыми при первичном ЧКВ, если больным, нуждающимся в инвазивном вмешательстве, проводили раннюю ангиографию и ЧКВ. Однако сравнительная эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе и первичного ЧКВ в адекватном рандомизированном исследовании не изучалась.

Опасность тромболизиса

Тромболитическая терапия сопровождается небольшим, но достоверным увеличением частоты инсульта [61] в первый день после начала лечения. Ранний инсульт в основном развивается вследствие церебрального кровоизлияния, а инсульт в более поздние сроки чаще имеет тромботическое или эмболическое происхождение. Достоверными предикторами внутричерепного кровотечения являются пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, цереброваскулярная болезнь в анамнезе и систолическая и диастолическая гипертония при поступлении [68]. В последних исследованиях частота внутричерепных кровотечений составила 0,9-1,0% в общей популяции [69,70]. Большие нецеребральные кровотечения (требующие трансфузии крови или угрожающие жизни) наблюдаются у 4-13% больных [69,71]. Причиной кровотечения чаще всего является вмешательство. Независимые предикторы нецеребрального кровотечения – пожилой возраст, низкая масса тела и женский пол, в том числе у пациентов, которым не проводится ЧКВ.

Введение стрептокиназы может привести к развитию артериальной гипотонии, однако тяжелые аллергические реакции развиваются редко. Плановое введение гидрокортизона не рекомендуется. Если развивается гипотония, то необходимо временно прервать инфузию и уложить пациента с приподнятым ножным концом кровати. Иногда требуется введение атропина или плазмозаменителей. Стрептокиназу ни в коем случае нельзя вводить повторно, учитывая снижение ее активности под действием антител и риск развития аллергических реакций.

Сравнение тромболитических препаратов

В исследовании GUSTO [72] ускоренная инфузия фибрин-специфического тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) в сочетании с введением гепарина под контролем АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) позволила избежать 10 случаев смерти на 1000 пациентов по сравнению с введением стрептокиназы (ценой трех дополнительных случаев инсульта). При оценке чистой клинической пользы тканевого активатора плазминогена (выживаемость без неврологического дефицита) необходимо учитывать, что выжил только один из трех больных инсультом. Изучены несколько вариантов тканевого активатора плазминогена. Двойной болюс рекомбинантного активатора плазминогена (ретеплазы) не имеет преимуществ перед ускоренным введением тканевого активатора плазминогена, за исключением удобства применения [70]. Эффект однократного введения тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной по массе тела, был сопоставим с эффектом ускоренного введения тканевого активатора плазминогена (по влиянию на 30-дневную смертность) и сопровождался значительным снижением частоты нецеребральных кровотечений и потребности в гемотрансфузии [69]. Болюсная тромболитическая терапия более удобна на догоспитальном этапе.

Клиническое применение

Если имеются необходимые условия (обученный персонал, способный проанализировать ЭКГ или передать ее в стационар), то тромболитическую терапию рекомендуется начинать на догоспитальном этапе при условии, что она является оптимальной стратегией реперфузии. Цель – начать тромболизис в течение 30 минут после приезда машины скорой помощи (см. табл. 5). У пациентов, поступающих в стационар, реалистичная цель – начать тромболизис в первые 30 минут.

Противопоказания к тромболитической терапии (табл. 7)

Абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии приведены в табл. 7. Сахарный диабет (в частности, диабетическая ретинопатия) и успешная реанимация не являются противопоказаниями к тромболизису. Тромболитические средства не следует вводить в случае неэффективности реанимационных мероприятий [73].

Повторное введение тромболитических средств

При наличии признаков персистирующей окклюзии, реокклюзии или повторного инфаркта с подъемом сегмента ST пациента следует немедленно перевести в лечебное учреждение, где может быть проведено ЧКВ. Если выполнить вторичное ЧКВ невозможно, целесообразно повторное введение неиммуногенного тромболитического препарата при наличии распространенного инфаркта и невысокого риска кровотечения [74], хотя в исследовании REACT оно не имело преимуществ перед консервативным лечением [46].

Фибринолитические средства (табл. 8-10)

Ангиография после тромболитической терапии (табл. 11)

Если тромболизис эффективен (снижение повышенного сегмента ST более чем на 50% через 60-90 минут, типичная реперфузионная аритмия, прекращение

боли в груди), при отсутствии противопоказаний рекомендуется провести ангиографию. В исследовании CARESS более консервативная стратегия, предполагавшая выполнение ангиографии только в случае неэффективности тромболизиса, сопровождалась ухудшением клинических исходов по сравнению с более интенсивным лечением (ангиография всем больным и при наличии показаний к ЧКВ) [75]. Чтобы избежать раннего ЧКВ во время протромботического периода после тромболизиса, с одной стороны, и свести к минимуму риск реокклюзии, с другой, вмешательство следует проводить через 3-24 ч после успешного тромболизиса [16,76-78].

Антикоагулянты и антитромбоцитарные средства (табл. 5, 9 и 10)

Эффективность аспирина была убедительно доказана в исследовании ISIS-2 [79]. В этом исследовании аспирин и стрептокиназа оказывали аддитивное действие. Первую таблетку (150-325 мг) следует разжевать (назначать аспирин с кишечно-растворимым покрытием не следует, учитывая медленное начало его действия). Если прием внутрь невозможен, аспирин следует ввести внутривенно (250-500 мг). В исследовании CLARITY пациентов в возрасте ⩽75 лет, которые получали стандартные тромболитические средства, рандомизировали и назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем 75 мг/сут или плацебо на фоне аспирина. Максимальная длительность лечения составляла 8 дней (в среднем 3 дня). В течение 30 дней терапия клопидогрелом привела к снижению суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых причин, рецидивирующего ИМ и неотложной реваскуляризации по поводу рецидивирующей ишемии на 20%. Частота больших и внутричерепных кровотечений была сопоставимой в двух группах [52]. В исследовании COMMIT [80] были рандомизированы 45 852 жителя Китая любого возраста (менее 1000 пациентов в возрасте >75 лет) с предполагаемым ИМ (у 93% с подъемом сегмента ST), которым назначали клопидогрел 75 мг (без нагрузочной дозы) или плацебо на фоне аспирина. Лечение клопидогрелом привело к значительному снижению относительного риска смерти, ИМ или инсульта. Терапия позволяла избежать 9 таких исходов на 1000 пациентов, получавших лечение в течение примерно 2 недель. Соответственно, полученные данные подтвердили целесообразность широкого применения клопидогрела в острую фазу.

Комбинированная терапия тромболитиком в полной дозе и абциксимабом в полной дозе в двух крупных рандомизированных исследованиях не привела к снижению смертности, но сопровождалась увеличением риска геморрагических осложнений, особенно у пожилых людей, по сравнению с тромболитиком в полной дозе [81,82].

Гепарин широко применяли во время и после тромболизиса, особенно в сочетании с алтеплазой. Лечение гепарином не привело к улучшению непосредственных результатов тромболизиса, однако частота проходимости коронарных артерий при внутривенном введении гепарина была выше в первые часы или дни после тромболизиса [83]. Достоверной разницы в частоте проходимости коронарных артерий у больных, получавших гепарин подкожно или внутривенно в сочетании со стрептокиназой, не выявили [84]. Внутривенное введение гепарина до выписки из стационара не предотвращало реокклюзию после эффективного тромболизиса [85]. Инфузию гепарина можно прекратить через 24-48 ч после тромболитической терапии. Во время гепаринотерапии необходимо тщательно контролировать показатели свертывания: значения АЧТВ>70 ассоциируются с увеличением риска смерти, кровотечения и повторного ИМ [86]. Подбор дозы гепарина с учетом массы тела снижает риск нецеребральных геморрагических осложнений [82].

В исследовании ASSENT-3 (n=6095) введение НМГ эноксапарина в стандартной дозе в сочетании с тенектеплазой в течение максимум 7 дней [82] привело к снижению риска повторного ИМ и рефрактерной ишемии в стационаре по сравнению с гепарином. Однако в исследовании ASSENT-3 PLUS (n=1639) [87] догоспитальное применение эноксапарина в той же дозе вызывало значительное увеличение частоты внутричерепных кровотечений у пожилых пациентов. В крупном исследовании ExTRACT (n=20506) эноксапарин назначали в меньшей дозе пациентам в возрасте >75 лет и больным с нарушенной функцией почек (расчетный клиренс креатинина <30 мл/мин). Лечение эноксапарином привело к значительному снижению риска смерти и повторного ИМ в течение 30 дней по сравнению с гепарином в дозе, подобранной по массе тела,

Таблица 11. Ангиография у пациентов, которым проводилась и не проводилась тромболитическая терапия во время пребывания в стационаре

Рекомендации	Класс	Уровень
Признаки неэффективности тромболизиса или сомнения в успехе: немедленно	IIa	B
Рецидивирующая ишемия, реокклюзия после эффективного тромболизиса: немедленно	I	B
Признаки успешного тромболизиса: в течение 3-24 ч после начала тромболитической терапии	IIa	A
Нестабильные пациенты, которым не проводилась реперфузионная терапия: немедленно	I	C
Нестабильные пациенты, которым не проводилась реперфузионная терапия: перед выпиской	IIb	C

хотя одновременно выявили значительное увеличение частоты нецеребральных кровотечений. По чистой клинической пользе (отсутствие смерти, нефатального ИМ или внутричерепных кровотечений) эноксапарин имел преимущество перед гепарином независимо от типа тромболитического препарата и возраста пациента [88,89].

В крупном исследовании OASIS-6 фондапаринукс (синтетический непрямой анти-Ха препарат) в низкой дозе превосходил плацебо или гепарин по эффективности в профилактике смерти и повторного ИМ у 5 436 пациентов, получавших тромболитические средства [57]. В подгруппе из 1021 пациента, которым считали целесообразным назначение сопутствующей терапии гепарином, фондапаринукс не имел преимуществ перед гепарином по эффективности в профилактике смерти и повторного ИМ или больших кровотечений [90].

В крупном исследовании, предполагавшем применение стрептокиназы [91], не было выявлено снижения смертности через 30 дней, но было отмечено достоверное снижение частоты повторного ИМ при применении прямого антитромбина бивалирудина в течение 48 ч по сравнению с гепарином. Этот эффект был достигнут ценой небольшого и недостоверного увеличения частоты нецеребральных геморрагических осложнений. Бивалирудин не изучался в сочетании с фибринспецифическими агентами. Применение прямых ингибиторов тромбина в сочетании с тромболитическими средствами не рекомендуется.

c. Антитромботическая терапия без реперфузии

В первые 12 ч после появления симптомов, если не проводилась реперфузионная терапия, и после 12 ч необходимо как можно быстрее назначить аспирин, клопидогрел [80] и антитромбин (гепарин, эноксапарин или фондапаринукс) [92-94] (табл. 8). В исследовании OASIS-6 фондапаринукс превосходил гепарин в подгруппе из 1641 пациента; возможно, он является препаратом выбора в этом случае [95]. Если пациенту, получающему фондапаринукс, необходимы коронарная ангиография/ЧКВ, то рекомендуется внутривенное введение болюса 5000 ед гепарина для профилактики катетерного тромбоза.

Рекомендуемые дозы приведены в табл. 9 и 10.

Большинству пациентов, не получающих реперфузионную терапию, перед выпиской из стационара рекомендуется провести ангиографию, как и после успешного тромболизиса (табл. 11) при отсутствии противопоказаний.

d. Профилактика и лечение микрососудистой обструкции и реперфузионного повреждения

Феномен «no-reflow» у больных ИМ с подъемом сегмента ST характеризуется неадекватной реперфузией миокарда после восстановления проходимости эпикардиальной инфаркт-связанной артерии.

В зависимости от используемого метода признаки этого феномена наблюдаются у 10-40% пациентов, перенесших реперфузионную терапию по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [96-99].

Феномен «no-reflow» может быть следствием микрососудистой эмболизации тромботическими или атероматозными (богатыми липидами) массами, реперфузионного повреждения, разрыва микрососудов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и отека миокарда [100,101]. Этот феномен может вызвать длительную ишемию миокарда, тяжелые аритмии и критическое ухудшение гемодинамики и сопровождается значительным увеличением риска клинических осложнений [97,102]. Восстановление кровотока приводит к улучшению ремоделирования ЛЖ, даже при отсутствии значительного увеличения региональной сократительной функции [103].

Методы диагностики синдрома «no-reflow» после ЧКВ [104] включают измерение кровотока в инфаркт-связанной артерии и степени свечения миокарда (myocardial blush) с помощью ангиографии (табл. 12) и определение скорости коронарного кровотока с помощью допплеровского метода [105] (быстрое уменьшение скорости диастолического кровотока). Из неинвазивных методов применяли анализ динамики сегмента ST, контрастную эхокардиографию, однофотонную эмиссионную томографию, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) и контрастную магнитно-резонансную томографию. No-reflow обычно диагностируют, если после тромболизиса кровоток составляет <3 (TIMI) или при кровотоке 3 MBG – 0 или 1, или повышенный сегмент ST в течение 4 ч после процедуры снижается менее чем на 70% [102].

Интракоронарное введение вазодилататоров, таких как аденозин, верапамил, никорандил, папаверин и нитропруссид, во время и после первичного ЧКВ вызывало улучшение кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии и перфузии миокарда и/или уменьшение размера инфаркта, однако в крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях с твердыми конечными точками эти препараты не изучались [104,108]. Внутривенное введение аденозина в высокой дозе сопровождалось уменьшением размера ИМ, однако клинические исходы существенно не улучшились (табл. 13) [109].

Блокатор GP IIb/IIIa рецепторов абциксимаб улучшал перфузию ткани [110,111]. Его рекомендуется применять при первичном ЧКВ (см. раздел D.1.a). Применение вспомогательных средств для профилактики дистальной эмболизации обсуждается в разделе D.1.d.

Таблица 12. Оценка коронарного кровотока и степени свечения миокарда (myocardial blush)

TIMI 0	Отсутствие антеградного кровотока ниже окклюзии
TIMI 1	Контрастное вещество проходит через обструкцию, но «зависает» и неполностью заполняет коронарное русло дистальнее обструкции во время одного цикла
TIMI 2	Контрастное вещество проникает через обструкцию и заполняет коронарное русло дистальнее нее. Однако скорость поступления контрастного материала дистальнее обструкции и/или его клиренс значительно ниже таковых в других сосудах (других коронарных артериях или проксимальнее обструкции)
TIMI 3	Скорость прохождения контрастного вещества через обструкцию такая же, как проксимальнее обструкции, а клиренс контраста такой же быстрый, как из непораженных сосудов
MBG 0	Отсутствует свечение миокарда
MBG 1	Минимальное свечение миокарда
MBG 2	Умеренное свечение миокарда, менее выраженное, чем при ангиографии контралатеральной или ипсилатеральной неинфаркт-связанной артерии
MBG 3	Нормальное свечение миокарда, сопоставимое с таковым контралатеральной или ипсилатеральной неинфаркт-связанной артерии

Индексы кровотока в инфаркт-связанной артерии, предложенные группой TIMI [106]

MBG – денситометрический полуколичественный параметр, который зависит от тканевой фазы перфузии миокарда. MBG измеряют у пациентов с кровотоком 3 по TIMI [107]

Таблица 13. Рекомендации по профилактике и лечению синдрома «no-reflow»

Рекомендации	Класс	Уровень
Профилактика		
Аспирация тромба	IIa	B
Абциксимаб 0,25 мг/кг в виде болюса и инфузия 0,125 мкг/кг/мин в течение 12-24 ч	IIa	B
Лечение		
Аденозин 70 мкг/кг/мин в/в в течение 3 ч во время после ЧКВ	IIb	B
Аденозин интракоронарно в виде болюса 30-60 мкг во время ЧКВ	IIb	C
Верапамил интракоронарно в виде болюса 0,5-1 мг во время ЧКВ	IIb	C

e. Коронарное шунтирование

Число пациентов, нуждающихся в коронарном шунтировании в острую фазу, ограниченно, однако шунтирование может быть показанным при неэффективности ЧКВ, невозможности его выполнения, сохранении рефрактерных симптомов после ЧКВ, кардиогенном шоке или механических осложнениях, таких как разрыв стенки желудочка, острая митральная регургитация или дефект межжелудочковой перегородки [112,113].

Если пациенту необходимо неотложное стентирование инфаркт-связанной артерии, но в ближайшем будущем предполагается выполнение коронарного шунтирования, то рекомендуется введение обычных металлических стентов, а не стентов с лекарственным покрытием, чтобы избежать развития острого периоперационного тромбоза стента. При наличии показаний к коронарному шунтированию (например, поражения нескольких сосудов), рекомендуется провести ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, а позднее – коронарное шунтирование.

2. Недостаточность насосной функции и шок

a. Клинические симптомы

Сердечная недостаточность обычно развивается в результате поражения миокарда, но может быть следствием аритмии или механических осложнений, таких как митральная регургитация или дефект межжелудочковой перегородки. Сердечная недостаточность в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST ассоциируется с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [114]. Клинические проявления включают в себя одышку, синусовую тахикардию, третий тон и хрипы в базальных отделах легких, которые могут распространяться по всем легочным полям. Тяжесть сердечной недостаточности оценивают по классификации Killip: класс 1 – отсутствие хрипов или третьего тона; класс 2 – застой в легких (хрипы в легких, распространяющиеся менее чем на 50% легочных полей) или третий тон; класс 3 – отек легких (хрипы, распространяющиеся более чем на 50% легочных полей); класс 4 – шок. Гемодинамические состояния, которые могут наблюдаться при ИМ с подъемом сегмента ST, перечислены в табл. 14.

Общие меры включают мониторирование ЭКГ, уровней электролитов и исключение сопутствующих заболеваний, в том числе дисфункции клапанов или поражения легких. Застой крови в легких может быть выявлен с помощью портативного рентгенологического аппарата. Ключевое диагностическое значение имеет эхокардиография, которую проводят для оценки степени поражения миокарда и выявления возможных осложнений, таких как митральная регургитация и дефект межжелудочковой перегородки.

b. Легкая сердечная недостаточность (класс II по Killip)

Следует вводить кислород через маску или интраназально, однако необходимо соблюдать осторожность при наличии хронического заболевания легких. Показано мониторирование насыщения крови кислородом.

При легкой сердечной недостаточности обычно удается добиться быстрого ответа на введение нитра-

Таблица 14. Гемодинамические состояния

Норма	Нормальные АД, частота сердечных сокращений и дыхания, адекватная периферическая циркуляция
Гиперкинетическое состояние	Тахикардия, громкие сердечные тоны, адекватная периферическая циркуляция
Гипотония	
Брадикардия	«Теплая гипотония», брадикардия, венодилатация, нормальное югулярное венозное давление, снижение перфузии тканей. Обычно наблюдается при инфаркте нижней стенки, но может быть вызвана опиатами. Отвечает на атропин или стимуляцию
Инфаркт правого желудочка	Высокое югулярное венозное давление, низкая перфузия тканей или шок, брадикардия, гипотония
Гиповолемия	Веноконстрикция, низкое югулярное венозное давление, плохая перфузия тканей. Отвечает на инфузию жидкости
Насосная недостаточность	
Застой в легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы в базальных отделах
Отек легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы более чем в 50% легочных полей
Кардиогенный шок	Клинические признаки низкой перфузии тканей (олигурия, ухудшение умственной активности), гипотония, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких

тов и диуретиков, например фуросемида в дозе 20-40 мг медленно внутривенно (при необходимости повторяют каждые 1-4 ч). Больным с почечной недостаточностью и пациентам, постоянно принимающим диуретики, могут потребоваться более высокие дозы. При отсутствии гипотонии нитраты вводят внутривенно. Дозы нитратов подбирают под контролем АД, чтобы избежать артериальной гипотонии. Если отсутствуют гипотония, гиповолемия и выраженная почечная недостаточность, в течение 24 ч начинают лечение ингибиторами АПФ (или, если они плохо переносятся, блокаторами ангиотензиновых рецепторов) (табл. 15, см. также раздел D.5).

c. Тяжелая сердечная недостаточность и шок (классы III и IV по Killip)

Необходимо вводить кислород и проводить пульсоксиметрию для контроля насыщения крови кислородом. Целесообразно регулярно контролировать газы крови. Может потребоваться вентиляционная поддержка под постоянным положительным давлением или интубация. У всех пациентов с кардиогенным отеком легких следует как можно раньше начинать неинвазивную вентиляцию легких. Интубация и механическая вентиляция легких показаны только при недостаточной оксигенации на фоне введения кислорода через маску или неинвазивной вентиляции, а также при наличии гиперкапнии [115].

Таблица 15. Лечение сердечной недостаточности и кардиогенного шока

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение легкой сердечной недостаточности (класс II по Killip)		
Кислород	I	C
Петлевые диуретики, например фуросемид 20-40 мг в/в (при необходимости каждые 1-4 ч)	I	C
Нитраты при отсутствии гипотонии	I	C
Ингибиторы АПФ при отсутствии гипотонии, гиповолемии и почечной недостаточности	I	A
Блокатор рецепторов ангиотензина (валсартан) при плохой переносимости ингибиторов АПФ	I	B
Лечение тяжелой сердечной недостаточности (класс III по Killip)		
Кислород	I	C
Вентиляционная поддержка с учетом газов крови	I	C
Фуросемид (см. выше)	I	C
Нитраты при отсутствии гипотонии	I	C
Инотропные средства: допамин и/или	IIb	C
Добутамин	IIa	B
Контроль гемодинамики с помощью баллонного плавающего катетера	IIb	B
Ранняя реваскуляризация	I	C
Лечение шока (класс IV по Killip)		
Кислород	I	C
Вентиляционная поддержка с учетом газов крови	I	C
Контроль гемодинамики с помощью баллонного плавающего катетера	IIb	C
Инотропные средства: допамин и/или	IIb	B
Добутамин	IIa	C
Интрааортальная баллонная контрпульсация	I	C
Искусственный левый желудочек	IIa	C
Ранняя реваскуляризация	I	B

Если отсутствует гипотония, следует внутривенно ввести нитроглицерин, начиная с дозы 0,25 мкг/кг/мин, которую увеличивают каждые 5 минут, пока систолическое АД не снизится, по крайней мере, на 30 мм рт. ст. или <90 мм рт. ст. При наличии гипотонии обоснованно введение инотропных агентов. При очень низком АД предпочтительно введение допамина в дозе 5-15 мкг/кг/мин. Если имеются признаки гипоперфузии почек, возможно введение допамина в дозе <3,0 мкг/кг/мин. Результаты клинических исследований ограниченны (см. табл. 15).

У пациентов, не отвечающих лечение, возможна катетеризация легочной артерии.

У пациентов с острой сердечной недостаточностью

возможно наличие оглушенного (замедленное восстановление сократительной функции при реперфузии) или гипоперфузируемого жизнеспособного миокарда. Диагностика жизнеспособного миокарда и реваскуляризация могут привести к улучшению функции ЛЖ.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок – клиническое состояние, сопровождающееся гипоперфузией органов и характеризующееся снижением систолического АД до <90 мм рт. ст. и повышением центрального давления наполнения (заклинивающего) до >20 мм рт. ст. или снижением сердечного индекса до <1,8 л/мин/м^2. Причиной шока является потеря значительной части жизнеспособного миокарда. Шок диагностируют также, если необходимы внутривенное введение инотропных агентов и/или интрааортальная баллонная контрпульсация для поддержания систолического АД >90 мм рт. ст. и сердечного индекса >1,9 л/мин/м^2.

Диагноз кардиогенного шока устанавливают, если исключены другие причины гипотонии, такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочные эффекты лекарственных средств, тампонада сердца или аритмии. Он обычно развивается на фоне обширного поражения ЛЖ, но может наблюдаться и при инфаркте правого желудочка (см. выше). Необходимо немедленно провести допплерэхокардиографию для оценки функции ЛЖ и исключения механических осложнений. Целесообразно мониторирование показателей гемодинамики с помощью плавающего баллонного катетера. Цель лечения – увеличение заклинивающего давления в легочной артерии, по крайней мере, до 15 мм рт. ст. и сердечного индекса более 2 л/кг/мин. В некоторых случаях добиться стабилизации состояния больных с кардиогенным шоком и угрозой прогрессирующего ухудшения гемодинамики удается с помощью инотропных средств. Для улучшения функции почек можно вводить допамин в дозе <3 мкг/кг/мин. Для улучшения или стабилизации гемодинамики вводят допамин в более высокой дозе или добутамин в дозе 5-20 мкг/кг/мин.

Рекомендуется интрааортальная баллонная контрпульсация, которая позволяет сохранить жизнь больному и провести другие механические вмешательства.

Неотложные ЧКВ или оперативное лечение могут сохранить жизнь пациенту и показаны на раннем этапе [43,116]. Если их нельзя выполнить в ближайшие сроки, проводят тромболитическую терапию.

У пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, включая интрааортальную баллонную контрпульсацию, используют вспомогательные механические устройства в качестве «моста» к трансплантации сердца, однако опыт их применения ограничен [117-119].

(Окончание в следующем номере)

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов http:www.escardio.org или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru