# ИЗ «JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY»

# ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПОЗДНО ОБРАТИЛИСЬ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ИЛИ У КОТОРЫХ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕДЕНИЕ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Marc Cohen, Catalin Boiangiu, Mateen Abidi

Отделение кардиологии, Медицинский центр "Бет-Израэл" Ньюарк, Нью-Джерси, США

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья М. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who present Late or Are Ineligible for Reperfusion Therapy впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010; 55:1895-906. © 2010 by the American College of Cardiology Foundation.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или у которых невозможно проведение реперфузионной терапии

M. Cohen\*, C. Boiangiu, M. Abidi

Отделение кардиологии, Медицинский центр «Бет-Израэл», Ньюарк, Нью-Джерси, США. Division of Cardiology, Newark Beth Israel Medical Center, 201 Lyons Avenue at Osborne Terrace, Newark, New Jersey 07112, USA

Несмотря на широкую доступность фармакологических и механических методов реперфузии, в значительной части случаев инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST все еще не назначают реперфузионной терапии, а некоторых больных расценивают как «не подходящих для реперфузии». Только малая часть таких ситуаций связана со спонтанной реперфузией или наличием противопоказаний к применению фибринолитиков или механической реперфузии. В последних публикациях активно обсуждается граница между «своевременным» и «поздним» обращением за медицинской помощью, целесообразность чрескожного вмешательства у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью, а также влияние пола и возраста на возможность и/или выбор реперфузионной терапии.

В настоящее время при надлежащем практическом применении научных доказательств и клинических рекомендаций реперфузионную терапию должны получать большинство нуждающихся в ней больных ИМ с подъемом сегмента ST. Фармакологическая нетромболитическая терапия таких больных четко определена в современных рекомендациях. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных, не получающих реперфузионного вмешательства, антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином обеспечивает четкое уменьшение летальности. В сравнении с обычным лечением (введение нефракционированного гепарина или плацебо) фондапаринукс существенно снижает частоту летальных исходов и повторных ИМ без увеличения частоты серьезных кровотечений или инсультов. При лечении поздно обратившихся больных ИМ с подъемом сегмента ST (позднее первых 12 ч после появления симптомов) клиническая оценка и стратификация риска представляются наиболее важными элементами, помогающими выбору терапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антитромботическая терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. **РФК 2010;6(6):888–901** 

\*Автор, ответстственный за переписку (Corresponding author): marcohen@sbhcs.com

Перевод: Чипигина Н.С.

Наиболее тяжелой формой острого коронарного синдрома (ОКС) после внезапной сердечной смерти является инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. По данным регистра NRMI-4 (Fourth National Registry of Myocardial Infarction), 29% пациентов с инфарктом миокарда имели ИМ с подъемом сегмента ST [1]. В то же время, по данным регистра European survey, EHS-ACS-II (Second Euro HeartSurvey on Acute Coronary Syndromes), ИМ с подъемом сегмента ST наблюдался у 47% больных ОКС [2].

Целью своевременной и полной реперфузии коронарных артерий с использованием фибринолиза или первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) при ИМ с подъемом сегмента ST является уменьшение размеров инфаркта и снижение частоты неблагоприятных исходов и смерти. Современные рекомендации поддерживают тактику проведения реперфузионной терапии у всех больных ИМ с подъемом сег-

мента ST, которые обратились за медицинской помощью не позднее 12 ч после появления симптомов [3-5], а недавний анализ данных регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) указывает на предпочтительное применение первичного ЧКВ [6]. Однако значительной доле таких больных не назначается реперфузионная терапия, а некоторые из них считаются «не подходящими» для реперфузионной терапии. В обзоре рассмотрены проблема «ИМ без реперфузионной терапии» и её причины, проанализированы антитромботическая и неантитромботическая терапия (уменьшающая работу сердца и др.) больных, которым не проводилась реперфузионная терапия.

## ИМ с подъемом сегмента ST без реперфузионной терапии Масштаб проблемы

По данным Германского регистра MITRA (Maximal In-



Рис. 1. Динамика частоты применения реперфузионной терапии с 1999 по 2006 гг.

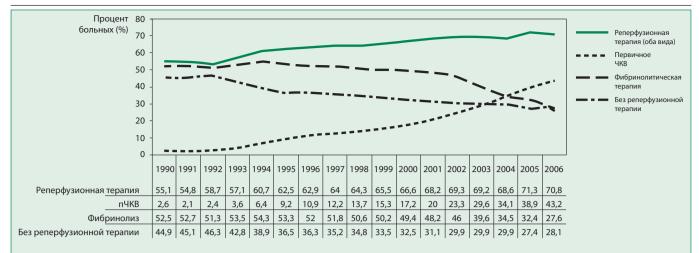
dividual Therapy in Acute Myocardial Infarction), до широкого использования первичного ЧКВ реперфузионная терапия не применялась у 42,2% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 48 ч после появления симптомов заболевания [7], а по данным Французского регистра ACS, в 2000 г. только 53% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся в течение 5 ч после появления симптомов, получили реперфузионную терапию [8]. В исследовании EHS только 56% больных ИМ с подъемом сегмента ST получили реперфузионную терапию (35% — фибринолитики и 21% — первичное ЧКВ) [9]. Из 8 305 больных ИМ с подъемом сегмента ST, включенных в регистр ACOS (Acute Coronary Syndrome), 28,3% не получили никакой реперфузионной терапии [10]. В рандомизированном исследовании и регистре TETAMI (Treatment With Enoxapam and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction) с 2001 по 2002 гг. реперфузионную терапию не получили 28% больных, обратившихся в течение 12 ч после возникновения симптомов ИМ [11]. С сожалением приходится констатировать, что в крупнейшем современном исследовании больных ИМ с подъемом сегмента ST [12] только у половины больных, которые обратились в течение 24 ч и не получили механического реперфузионного вмешательства, применялись фибринолитические препараты. В последующем наметился некоторый прогресс: в 2006 г. 33% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся в пределах 12 ч, включенных в регистр GRACE, не получили реперфузионного лечения (рис. 1) [6]. В регистре NRMI доля больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым можно было провести реперфузионную терапию, но она не проводилась, начиная с 1992 г. медленно снижалась, но в 2006 г. всё еще достигала 28,1% (рис. 2) [13]. Та же тенденция наблюдалась в более позднем исследовании OASIS-6 (Sixth

Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), в котором 23,7% больных не получали реперфузионного лечения [14].

Каковы клинические исходы в тех случаях, когда были «упущены потенциальные возможности» для реперфузии? В большинстве клинических испытаний такие больные исключаются из анализа. Единичные исследования, нацеленные на эту проблему, показывают, что отсутствие реперфузионной терапии связано с ухудшением исходов. По данным регистра ТЕТАМІ, 30-дневная летальность составляла 4,4% среди больных, у которых проводилась реперфузионная терапия, и 12% у больных, не получивших реперфузионной терапии. Аналогично: третичная конечная точка, включающая летальный исход, повторный ИМ или рецидив стенокардии, была зарегистрирована у 11% больных, получивших реперфузионную терапию, и у 19,1% больных, не получивших ее (рис. 3). В регистре ACOS внутрибольничная летальность составляла 14% среди больных, которым не проводилась реперфузионная терапия, и только 6,3% — среди пациентов, получивших ee [10].

#### Причины отсутствия реперфузионной терапии

Почему же так много больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 12 ч после появления симптомов заболевания, не получают никакого реперфузионного лечения? Часть таких случаев объясняется спонтанной реперфузией или противопоказаниями к применению фибринолитиков и/или механической реперфузии. Однако в реальности такие объяснения применимы только к небольшой части больных. Другое важное обстоятельство, связанное с отсутствием реперфузионной терапии, — это обращение больных между 12 и 24 ч или позднее после возникновения симптомов. Ко времени поступ-



Данные NRMI (National Registry of Myocardial Infarction — Национального регистра инфаркта миокарда) показывают, что рост применения пЧКВ параллелен устойчивому увеличению процента больных, которым назначается реперфузионная терапия. Однако даже в 2006 г. примерно 30% больных ИМ с подъемом сегмента ST не получали никакой реперфузионной терапии. С 2004 г. пЧКВ — преобладающий метод реперфузии у больных ИМ с подъемом сегмента ST. Печатается с разрешения Gibson et al. [13]

Рис. 2. Динамика частоты использования разных типов реперфузионной терапии среди «подходящих» для нее больных (с 1990 по 2006 гг.)

ления в стационар у многих таких больных симптомы заболевания уже не выражены; показатели гемодинамики и электрокардиограмма стабилизируются. Современные рекомендации по лечению ИМ с подъемом сегмента ST не предлагают пытаться проводить механическую или фармакологическую реперфузию у таких «поздних» или стабильных больных. На рис. 4 суммированы различные клинические ситуации, которые могут возникать при ИМ с подъемом сегмента ST, и соответствующие рекомендуемые опции лечения.

## Больные, обратившиеся за медицинской помощью менее чем через 12 ч после появления симптомов

СПОНТАННАЯ РЕПЕРФУЗИЯ. Спонтанная реперфузия (СР) — хорошо известная ситуация при ИМ с подъемом сегмента ST, но данные о её частоте широко различаются (от 4% до 57%) [15-17]. При исследовании 710 больных ИМ с подъемом сегмента ST, «подходящих» для реперфузионной терапии [15], CP (определявшаяся как уменьшение суммарной элевации сегмента ST на 70% и более при сравнении с первоначальной электрокардиограммой и уменьшение боли на 70%) наблюдалась у 155 больных (22%). Исходы у больных со СР были лучше, чем у больных без СР. При многофакторном анализе была установлена значимая ассоциация СР с более низкой частотой совокупного исхода, включавшего 30-дневную летальность, застойную сердечную недостаточность и рецидив ОКС. По результатам предварительно запланированного анализа подгрупп в исследовании APEX-AMI (Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction — оценка пекселизумаба при остром ИМ) [16], СР, которая определялась ангиографически как кровоток TIMI-3 при первом введении контраста (до ЧКВ) в инфаркт-связанной артерии, наблюдалась у 11,5% больных и даже чаще среди больных без сахарного диабета. У больных без са



дии, отсутствие реперфузионной терапии проявилось существенным ухудшением клинических исходов. Летальность среди больных, которые не получали реперфузионной терапии, была выше почти в три раза. Печатается с разрешения Cohen et al. [11]

Рис. 3. Клинические исходы, наблюдавшиеся в течение 30 дней, — частота в зависимости от проведения реперфузионной терапии у больных в исследовании и регистре TETAMI (Treatment With Enoxaparin and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction)

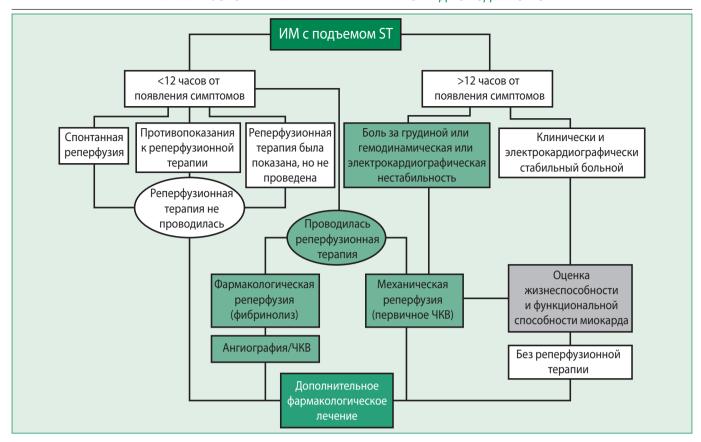


Рис. 4. Спектр клинических ситуаций и терапевтические опции при ИМ с подъемом сегмента ST

харного диабета было показано значительное улучшение 90-дневного составного исхода, включавшего смерть, шок или застойную сердечную недостаточность в случаях со СР, по сравнению со случаями без СР (4,0% и 8,9%, соответственно, p=0,001). Систематический анализ частоты и прогностических последствий СР, диагностированной с использованием электрокардиографических и ангиографических методов, был проведен в подгруппе ЧКВ исследования ASSENT-4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction-4 — оценка безопасности и эффективности новой стратегии лечения острого ИМ-4) у 585 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые были рандомизированы в подгруппу лечения первичным ЧКВ [17]. Оценка частоты СР на основании уменьшения суммарной элевации сегмента ST на 70% и более или выявления кровотока ТІМІ-3 в инфаркт-связанной артерии была сопоставимой (14,9% и 14,7%, соответственно). Однако с более низкой летальностью ассоциировалась только СР, диагностированная электрокардиографически, тогда как заметных различий при сравнении летальности у больных с ангиографически диагностированной СР и v больных без СР не было. Эти данные подтверждают мнение, согласно которому устранение элевации сегмента ST отражает не только реканализацию инфаркт-связанной эпикардиальной артерии, но и улучшение микроциркуляции на клеточном уровне [18].

ПРОТОВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютные и относительные противопоказания к фибринолизу четко определены в современных рекомендациях по лечению ИМ с подъемом сегмента ST и преимущественно связаны с риском внутричерепного кровоизлияния [3-5]. В клинических исследованиях редко сообщается о частоте таких противопоказаний, но она, вероятно, очень мала. В рандомизированном исследовании ТЕТАМІ только 1,4% «соответствующих» больных не получили фибринолитической терапии из-за абсолютных противопоказаний и 2,6% — из-за относительных противопоказаний [19]. Противопоказания к проведению первичного ЧКВ встречаются редко, за исключением опасения кровотечения при дополнительной антитромботической терапии [20].

### Факторы, связанные с отсутствием реперфузионной терапии

У преобладающего большинства больных, которым «подходила», но не была проведена реперфузионная терапия, не было спонтанной реперфузии или противопоказаний к ней. В анализе GRACE в 2002 г. [21] были выявлены 4 фактора, имеющие сильную связь (отношение шансов [ОШ] >2,0) с недостаточным обеспечением или проведением реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST: возраст >75 лет, предшествующая сердечная недостаточность, ранее перенесенный ИМ или ранее перенесенное шунтирование коронарных артерий. Другими факторами, ассо-

циированными с отсутствием назначения реперфузионной терапии, были женский пол, сахарный диабет и позднее обращение [6, 21]. Многофакторный анализ результатов рандомизированного исследования и регистра TETAMI выявил, что позднее обращение (>12 ч), возраст >75 лет, систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст. и географический регион были значимыми независимыми предикторами отсутствия проведения реперфузионной терапии [22].

ВОЗРАСТ. Больные старше 65 лет составляют половину лиц, госпитализированных по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, и до 80% умерших от такого ИМ [23]. Только 9% из них имеют абсолютные противопоказания к фибринолитической терапии [24]. Тем не менее, по данным регистра МІТRA, пожилой возраст (>70 лет) больных был одним из факторов, определяющих отсутствие реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST [7]. Как уже отмечалось, регистр GRACE выявил, что больные в возрасте ≥75 лет имеют меньше шансов получить реперфузионную терапию (ОШ 2,63; р <0,0001). Подобным образом в исследовании и регистре ТЕТАМІ ОШ получения реперфузионной терапии для больных в возрасте >75 лет составило 0,425 [11].

Во многих исследованиях больные в возрасте > 75 лет исключались заранее. Даже в те исследования, где не было ограничения по возрасту, включено мало пожилых больных по сравнению с реальным распределением по возрасту больных ИМ с подъемом сегмента ST. В объединенной базе исследований VIGOUR (Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research — виртуальный координирующий центр глобального сотрудничества в кардиоваскулярных исследованиях), включающей более 100000 больных ИМ с подъемом сегмента ST, пациенты пожилого возраста составляют только 14%, тогда как в регистрах NRMI и GRACE — 25% и 30%. У больных пожилого возраста чаще наблюдается атипичное начало заболевания, они позднее обращаются за медицинской помощью и имеют много сопутствующих заболеваний. Поэтому их обычно не включают в клинические испытания [25]. В крупнейшем к настоящему времени исследовании фибринолиза при ИМ с подъемом сегмента ST ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis) Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) [26], включившем 20 506 больных, 2 532 из них (12,4%) были в возрасте ≥75 лет. Больных лечили стрептокиназой или фибрин-специфическим тромболитиком и рандомизировали в группы лечения эноксапарином или нефракционированным гепарином (НФГ). Показано, что коррекция дозы антикоагулянтной терапии позволяет значительно снизить частоту больших кровотечений (до 2,9% — при лечении НФГ и 3,3% — при лечении

эноксапарином) и особенно внутричерепных кровоизлияний (до 1,7% — при лечении НФГ и 1,6% — при лечении эноксапарином) у пожилых больных ИМ с подъемом сегмента ST [26]. Это представляется значительным достижением, так как в исследованиях ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS (анализ объединенных данных) при применении эноксапарина у больных в возрасте 76-85 лет частота больших кровотечений составляла 5,2% и внутричерепных кровоизлияний — 6,7% [27].

Исследование Extract—TIMI 25 продемонстрировало, что фибринолитические препараты могут безопасно применяться у пожилых больных при условии корректировки доз дополнительной антикоагулянтной терапии. В другом исследовании, проведенном в Японии у 483 больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте от 75 до 85 лет, 55% больных получали фибринолитическую терапию (успешную в 92% случаев) и 45% больных получали только «консервативную терапию». Стратегия фармакологической реперфузии не имела каких-либо клинических преимуществ в этом исследовании, а частота кровоизлияний в мозг в группах лечения практически не различалась [28].

В исследовании Senior PAMI (Primary Angioplasty and Thrombolytic Therapy in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction — первичная ангиопластика и тромболитическая терапия у пожилых больных острым инфарктом миокарда) [29] 480 больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте старше 70 лет, обратившихся в течение 12 ч после появления симптомов заболевания, были рандомизированы в группы лечения ЧКВ или фибринолитиками. Результаты лечения ЧКВ были лучше: наблюдалось некоторое снижение частоты летальных исходов и несмертельного инсульта на 36% (11,3% в группе ЧКВ против 13% в группе тромболитической терапии, p=0,57) и статистически значимое снижение частоты смерти, инсульта или повторного инфаркта миокарда на 55% (11,6% в группе ЧКВ против 18% в группе тромболитической терапии, p<0,05). В подгруппе больных старше 80 лет (n=131) различий исходов в зависимости от типа реперфузионной терапии не было. Аналогично, в недавнем исследовании TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio en Ancianos) у больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте старше 75 лет, обратившихся в течение первых 6 ч, проводились либо фибринолитическая терапия, либо первичное ЧКВ. Исследование показало значительное преимущество первичного ЧКВ по сравнению с фибринолизом в отношении частоты возникновения вторичной конечной точки - рецидива ишемии (0,8% и 9,7%, соответственно; p<0,001) [30]. Также наблюдалась тенденция к снижению частоты возникновения в течение 30 дней комбинированной первичной конечной точки, включавшей летальный исход, повторный ИМ или инвалидизирующий инсульт, при лечении

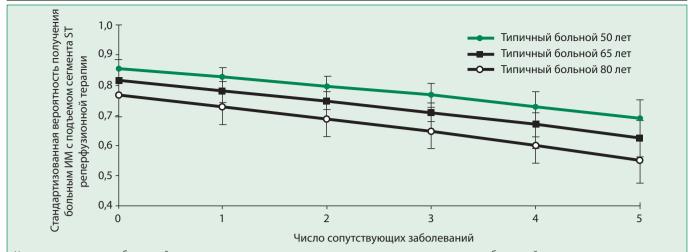
первичным ЧКВ по сравнению с фибринолитической терапией (18,9% и 25,4%, соответственно; p=0,21). Анализ объединенных данных 22 рандомизированных сравнительных исследований ЧКВ и фибринолитической терапии, проведенный исследователями РСАТ-2 (Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis — Πepвичная коронарная ангиопластика в сравнении с тромболизисом), показал, что абсолютное преимущество результатов лечения ЧКВ в сравнении с фибринолизом в отношении летальности увеличивается с возрастом: от 1% в возрасте 65 лет до 6,9% в возрасте старше 85 лет [31]. Тот факт, что у небольшого числа больных в возрасте >75 лет с кардиогенным шоком (n=56), включенных в исследование Shock (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock – Должны ли мы немедленно проводить реваскуляризацию окклюзированных коронарных артерий при кардиогенном шоке), не наблюдалось пользы от реваскуляризации, стал поводом для современных рекомендаций относительно целесообразности ранней реваскуляризации только у больных моложе 75 лет. Однако в соответствующем регистре SHOCK летальность среди больных >75 лет, которым была проведена ранняя реваскуляризация (n=44) была на >50% ниже, чем у больных, которым ранняя реваскуляризация не проводилась (n=233; относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал [ДИ]- 0,28-0,75; p=0,002) [32]. Аналогично, в исследовании, включавшем 88 старых (>85 лет) больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводили первичное ЧКВ, были описаны хорошие краткосрочные и отдаленные исходы, а возраст >90 лет, позднее обращение, неэффективность ЧКВ (у 8% больных) и III или IV класс Killip (у 17% больных) были выделены в качестве предикторов летальных исходов при отдаленном наблюдении [33]. Все эти данные свидетельствуют о том, что сам по себе пожилой возраст при отсутствии угрожающих жизни сопутствующих заболеваний не должен ограничивать применение реперфузионной терапии у «подходящих» больных ИМ с подъемом сегмента ST.

ПОЛ. Отдельные исследования указывают на связь недостаточного использования реперфузионной терапии с женским полом. По данным регистра МІТКА, даже среди «подходящих» больных ИМ с подъемом сегмента ST какую-либо реперфузионную терапию (в основном тромболизис) получали 48,6% женщин и 62,5% мужчин (ОШ: 0,83; p<0,002). Женщины в среднем были на 9 лет старше, чем мужчины, они позднее поступали в стационар и у них было больше сопутствующих заболеваний, что могло способствовать более редкому использованию реперфузионной терапии. Многовариантный стандартизованный по возрасту анализ данных регистра МІТКА показал отсутствие

различий отдаленной летальности в зависимости от пола [7]. В рандомизированном исследовании и регистре ТЕТАМІ также была отмечена тенденция к более частому применению реперфузионной терапии у мужчин, чем у женщин (47,3% и 38,2%, соответственно) [11]. Однако при многофакторном анализе в этом исследовании женский пол также не остался предиктором отсутствия реперфузионной терапии [22]. Как и в регистре MITRA, в исследовании TETAMI женщины были старше, имели более высокий класс Killip при обращении за медицинской помощью и обращались позднее после появления симптомов заболевания. По данным регистра CRACE (Chinese Registry of Acute Coronary Events — Китайский регистр острых коронарных событий), женщины реже, чем мужчины, получали реперфузионную терапию (26,8% и 37,1%, соответственно; p=0,013) [34]. При этом среди женщин доля лиц в возрасте ≥75 лет была значительно выше, чем среди мужчин (19,4% и 12,1%, p<0,0001); поэтому недостаточное использование реперфузионных стратегий у женщин могло быть обусловлено влиянием возраста.

Таким образом, пол сам по себе, вероятно, не имеет прямой связи с недостаточным применением реперфузионной терапии, а меньшая частота реперфузионной терапии у женщин объясняется, скорее всего, более поздним их обращением за медицинской помощью, более частыми атипичными симптомами ИМ, более старшим возрастом и наличием большего числа сопутствующих болезней.

ЧИСЛО СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Выявление сопутствующих заболеваний у больных ИМ с подъемом сегмента ST создает врачу дополнительные проблемы при решении вопроса о реперфузионной терапии. Так, в Канадском исследовании 73,5% «подходящих» больных получили реперфузионную терапию (70,8% — фибринолитики и 2,6% — первичное ЧКВ) [35]. При этом стандартизованная вероятность получения какой-либо реперфузионной терапии снижалась на 18% с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием (рис. 5). В регистре AMI-Florence, включавшем 740 больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 12 ч после появления симптомов, только 63,5% больных получили реперфузионную терапию (91,5% из них – первичное ЧКВ) [36]. Как и в Канадском исследовании, доля больных, получивших реперфузионную терапию, прогрессивно снижалась с ростом числа хронических сопутствующих заболеваний (от 78,8% в нижнем тертиле до 41,9% в верхнем тертиле). В то же время, применение реперфузионной терапии у больных, вошедших в верхний тертиль по числу хронических сопутствующих заболеваний, привело к значительному снижению летальности в течение 1 г. (примерно на 53%)



Число сопутствующих заболеваний определено как сумма всех сердечных и несердечных сопутствующих заболеваний; вероятность получения реперфузионной терапии определена для типичного больного 50, 65 и 80 лет в соответствии со стратификацией по числу сопутствующих заболеваний. Вероятность получения реперфузионной терапии (95% ДИ) стандартизована по возрасту, полу, социально-экономическому статусу, расовой принадлежности, типу больницы, проживанию в городе или сельской местности и времени до поступления в стационар (p=0,001 для влияния возраста; p<0,001 для влияния числа сопутствующих заболеваний). Печатается с разрешения Parker et al. [35]

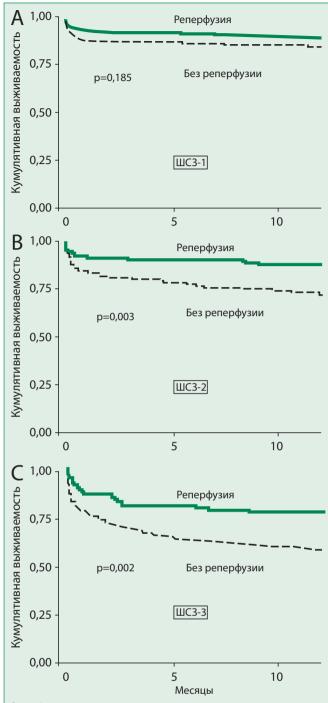
Рис. 5. Стандартизованная вероятность получения реперфузионной терапии больными ИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от возраста и числа сопутствующих заболеваний

(рис. 6). Эти примеры иллюстрируют парадокс риска реперфузионной терапии: недостаточное ее использование у наиболее тяжелых больных ограничивает возможность предоставления наилучшего лечения именно тем больным, у которых ожидается наибольшая польза от такого лечения.

ПОЗДНЕЕ ОБРАЩЕНИЕ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПО-МОЩЬЮ (>12 ЧАСОВ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТО-МОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ). Время от начала симптомов заболевания до реперфузии — наиболее важный элемент, определяющий исходы у больных ИМ с подъемом сегмента ST. В современных рекомендациях у больных, обратившихся в течение 12 ч после появления симптомов, предпочтение отдается реперфузионной терапии. Этот лимит времени был первоначально определен в ранних исследованиях, которые продемонстрировали значительную зависимость эффективности тромболитической терапии (снижения летальности) от времени ее проведения. Исследование GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico) показало, что эффект снижения летальности при лечении стрептокиназой резко уменьшается с 51% у больных, пролеченных в течение 1 ч после появления симптомов, до всего лишь 20%, если тромболизис был проведен между 3 и 6 ч после появления симптомов [37]. По данным исследования LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy – поздняя оценка эффективности тромболитиков) [38], назначение тромболитической терапии при ИМ с подъемом сегмента ST в период от 12 до 24 ч после появления симптомов заболевания бесполезно.

Негативное влияние «более позднего» поступления в стационар, даже в пределах 12 часов, было выявлено при анализе NRMI: реперфузионную терапию в какой-либо форме получили 77% больных, поступивших в течение 1 ч, и только 46% больных, поступивших через 11-12 ч после появления симптомов; при более позднем обращении за медицинской помощью возрастало также время «от двери до баллона» (123 мин против 99 мин) и «от двери до иглы» (47 мин против 33 мин) [39]. Постепенно нарастающая в течение первых 12 ч после появления симптомов задержка времени до проведения механической реперфузии также неблагоприятно влияет на выживаемость и восстановление миокарда после первичной ЧКВ (рис. 7) [40].

Польза механической реперфузии позднее 12 ч изучалась в единичных проспективных исследованиях. Согласно гипотезе «открытия артерии» (open artery hypothesis), поздняя механическая реканализация после ИМ с подъемом сегмента ST может предотвратить расширение зоны инфаркта миокарда, уменьшить электрическую нестабильность и улучшить коллатеральное кровоснабжение других участков миокарда. В исследовании OAT (Occluded Artery Trial – исследование окклюзированной артерии) 2166 больных в стабильном состоянии с окклюзией инфаркт-связанной артерии, выявленной через 3-28 дней после развития ИМ с подъемом сегмента ST, были рандомизированы в группы ЧКВ и консервативного лечения [41]. При отдаленном наблюдении в течение 4 лет различий между группами ни по частоте составного первичного исхода (смерть, повторный ИМ или сердечная недостаточность



Реперфузионная терапия не приводила к существенному снижению летальности в течение 12 мес по сравнению с консервативным подходом в группе больных с минимальным числом сопутствующих заболеваний (с оценкой по шкале сопутствующих заболеваний [ШСЗ] — 1 [А], у которых реперфузионная терапия проводилась в 71,2% случаев). Даже при значительно более редком использовании в группах больных с большим числом сопутствующих заболеваний (ШСЗ-2 [В] — 51,1% и ШСЗ-3 [С] — 32,1%), реперфузионная терапия ассоциировалась с прогрессивно нарастающим и значимым снижением летальности в течение 12 мес. Печатается с разрешения Balzi et al. [36]

Рис. 6. Кумулятивные кривые выживания Kaplan-Meier в течение 12 мес в зависимости от проведения реперфузионной терапии и категории по шкале хронических сопутствующих заболеваний

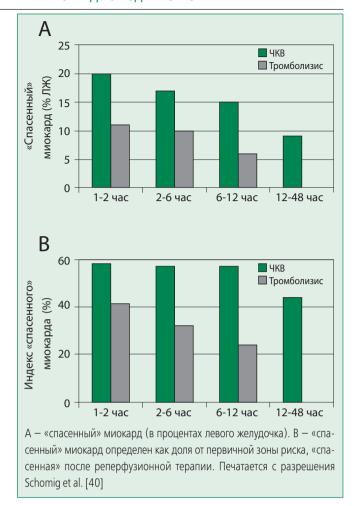


Рис. 7. Зависимость эффективности «спасения» миокарда от времени до начала лечения у больных ИМ с подъемом сегмента ST при ЧКВ или лечении тромболизисом

IV ФК (17,2% и 15,6%, p=0,18), ни по частоте летальных исходов (9,1% и 9,4%) не было. Следует отметить, что у 90% включенных в исследование больных, у которых до рандомизации был проведен стресстест, ишемия миокарда отсутствовала или была слабо выражена. Таким образом, отсутствие эффекта ЧКВ позднее 72 ч после первых проявлений ИМ с подъемом сегмента ST может иметь место только у больных без значительной остаточной ишемии миокарда.

Результаты исследования SWISSI-II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II — Шведское интервенционное исследование бессимптомной ишемии, II типа) [42], проведенного еще до широкого внедрения стентирования, напротив, указывают на то, что у недавно перенесших ИМ с подъемом сегмента ST больных с бессимптомной ишемией миокарда, выявленной методами визуализации с нагрузкой, баллонная ангиопластика снижает отдаленную частоту сердечной смерти, несмертельного ИМ или необходимости реваскуляризации, обусловленной появлением клинических симп-

томов, а также улучшает функциональную способность и фракцию выброса левого желудочка при определении через 4 года и через 10 лет. Таким образом, значительная остаточная ишемия может сохраняться у больных без болей за грудиной, что обычно расценивается как признак отсутствия активной ишемии.

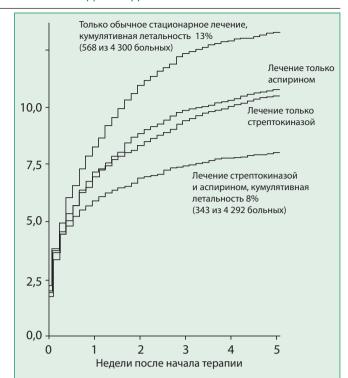
### ИМ с подъемом сегмента ST с нереперфузионной терапией

Возможности нереперфузионной терапии больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или были расценены «не подходящими» для реперфузионной терапии

Современные рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и рекомендации Европейского общества кардиологов предлагают всем больным ИМ с подъемом сегмента ST [3-5] лечение аспирином, тиенопиридинами, нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ), бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статинами при отсутствии противопоказаний. Однако в настоящее время эффективность этих вмешательств у поздно обратившихся или признанных «не подходящими» для реперфузионной терапии больных ИМ с подъемом сегмента ST рассматривается лишь в ограниченном числе публикаций.

## Антитромбоцитарная терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ, АЦЕТИЛСАЛИ-ЦИЛОВАЯ КИСЛОТА. Ингибиторы агрегации тромбоцитов – основа антитромботического лечения ИМ с подъемом сегмента ST. Они снижают летальность как в случаях с проведением реперфузионной терапии, так и без неё. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival — второе международное исследование выживаемости при инфаркте миокарда) показало, что применение аспирина у больных острым ИМ независимо от другой терапии дает снижение абсолютного риска 35-дневной летальности на 2,4% и относительного риска — на 23% [43]. Такой эффект был сопоставим с пользой, наблюдавшейся при лечении стрептокиназой (рис. 8). По оценке, представленной в современных рекомендациях по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST [3-5], при нормальном числе тромбоцитов терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) связана со снижением относительного риска смерти на 20-25% независимо от проведения или отсутствия реперфузионной терапии; исключением являются только случаи истинной гиперчувствительности к аспирину. Роль терапии АСК наглядно продемонстрирована при развитии ОКС и тромбоцитопении у больных раком, когда обычно воздерживаются от применения АСК из-за опасения кровотечения. В обсервационном исследо-



Одномесячное лечение аспирином снижало летальность от сосудистых причин более чем на 20% (p<0,001) подобно лечению только стрептокиназой . Влияние лечения аспирином на общую летальность было аналогичным и не зависело от наличия или отсутствия лечения фибринолитиками или гепарином. Печатается с разрешения объединенной рабочей группы ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [43]

Рис. 8. 35-дневная летальность от сосудистых причин в исследовании ISIS-2

вании [44] у больных раком, которые в случаях развития ОКС с тромбоцитопенией не получали АСК, частота 7-дневного выживания составляла только 6% по сравнению с 90% у тех больных, которые получали АСК (p<0,0001). У больных с количеством тромбоцитов > 100 000 х 109/л, которые не получали АСК, 7-дневная выживаемость составила 45%, по сравнению с 88% у больных, получавших аспирин (p=0,01). Применение АСК не было связано с более тяжелыми кровотечениями.

ТИЕНОПИРИДИНЫ. Клопидогрел применяется вместо аспирина у больных с гиперчувствительностью к аспирину [3-5] и рекомендуется больным ИМ с подъемом сегмента ST при проведении реперфузионной терапии (первичной ангиопластики или фибринолиза).

Изучение в регистре ACOS [45] влияния клопидогрела при добавлении к терапии аспирином на клинические исходы в течение 1 г у выживших больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые лечились с применением реперфузии или без реперфузионной терапии, показало снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (смерть, не-

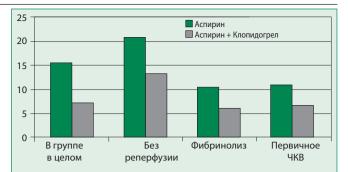
смертельный повторный ИМ или несмертельный инсульт) во всех группах пациентов (рис. 9). Наибольшее абсолютное снижение летальности (на 8%) было отмечено в группе больных, не получавших ранней реперфузионной терапии, у которых наблюдалась наиболее высокая летальность в течение 1 г (18%), однако после проведения многофакторного анализа достоверное улучшение исходов имело место только у больных, получавших реперфузионную терапию. В исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial — Изучение клопидогрела и метопролола при инфаркте миокарда) оценивалась эффективность комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом при приеме в течение 4 нед в сравнении с лечением только аспирином у 45852 больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 24 ч после появления симптомов (в среднем в течение 10 ч; 34% в течение <6 ч) [12]; 43% из этих больных не получали никакой реперфузионной терапии. У больных, получавших двойную антиагрегантную терапию, по сравнению с теми, кто получал только аспирин, была значительно ниже частота составного исхода, включавшего смерть, повторный ИМ или инсульт (9,2% и 10,1%, соответственно; р=0,002), и частота смерти (7,5% и 8,1%, соответственно; p=0,03). Анализ в подгруппах показал аналогичное снижение частоты первичного исхода при лечении клопидогрелом независимо от применения фибринолитической терапии (на 11% при фибринолитической терапии и на 7% при ее отсутствии).

## Ингибиторы агрегации тромбоцитов для парентерального введения

БЛОКАТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ. Роль ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в восстановлении перфузии исследовалась либо при комбинации этих препаратов с тромболитиками, либо как дополнительная терапия при первичной ангиопластике. Данных о внутривенном применении ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в качестве самостоятельных антитромботических средств (без реперфузионной терапии) при ИМ с подъемом сегмента ST нет. Рандомизированное исследование ТЕТАМІ [19] показало, что добавление тирофибана к лечению НФГ или НМГ не дает дополнительного эффекта независимо от применения реперфузии.

## Антитромботическая терапия антикоагулянтами для парентерального применения

НФГ. Результаты рандомизированных исследований, поддерживающие применение НФГ у больных острым ИМ включая ИМ с подъемом сегмента ST, были получены в раннем периоде таких исследований, когда лече-



Зеленые столбики — больные, получавшие при выписке аспирин; серые столбики — больные, получавшие аспирин и клопидогрел. При добавлении клопидогрела летальность снижалась примерно на 5% (как у больных, получавших фибринолитическую терапию, так и при проведении первичного ЧКВ) и примерно на 8% у больных, не получавших раннюю реперфузионную терапию. После проведения многовариантного анализа снижение летальности, обусловленное применением клопидогрела, оказалось значимым только у больных, получавших реперфузионную терапию. Acute Coronary Syndromes registry (Регистр острого коронарного синдрома); печатается с разрешения Zeymer et al. [45]

Рис. 9. Частота сердечных и цереброваскулярных неблагоприятных исходов (смерти, несмертельного повторного ИМ, несмертельного инсульта) в течение 1 года у выживших после ИМ с подъемом сегмента ST больных

ние аспирином и фибринолитиками еще не стало обычной практикой.

В систематических обзорах результатов ранней антикоагулянтной терапии (почти 73 000 больных с подозрением на острый ИМ; 26 рандомизированных исследований) [46,47] оценивали влияние добавления НФГ к аспирину или только НФГ на летальность и частоту других основных клинических исходов. В исследованиях без сопутствующего применения аспирина примерно 14% больных получали фибринолитическую терапию, тогда как в 6 исследованиях с применением аспирина (включавших почти 68000 больных) 93% больных получали фибринолитическую терапию. При отсутствии терапии аспирином лечение гепарином снижало летальность до 11,4% в сравнении с 14,9% в группе контроля (снижение относительного риска на  $25 \pm 8\%$ , 95% ДИ: 10-38%, p=0,002), частоту инсульта до 1,1% (2,1% в группе контроля, p=0,01) и тромбоэмболии легочной артерии до 2% (3,9% в группе контроля, p<0,001). При этом наблюдалось значимое увеличение частоты больших кровотечений (до 2,3% в сравнении с 1,1%, p=0,01). Добавление НФГ на фоне приема аспирина снижало летальность (до 8,6% в сравнении с 9,1% в группе лечения только аспирином, р=0,03) и частоту повторных ИМ (до 3% в сравнении c 3,3% при лечении только аспирином, p=0,04), но при этом наблюдалось значимое учащение больших кровотечений (до 1% в сравнении с 0,7%, p<0,0001).

НМГ. Низкомолекулярные гепарины широко изучались в проспективных рандомизированных исследованиях у больных ИМ с подъемом сегмента ST, в том числе и у больных, которые не получали какой-либо реперфузионной терапии. В исследовании ТЕТАМІ с факториальным дизайном 2х2 [19] у 1 224 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые «не подходили» для реперфузионной терапии, сравнивались результаты применения эноксапарина (подкожно дважды в сутки в течение от 2 до 8 дней) с результатами лечения НФГ на фоне приема антагониста гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тирофибана или без него. Значимых различий комбинированной частоты смерти, повторного ИМ или рецидива стенокардии в течение 30 дней, а также безопасности лечения в группах терапии эноксапарином и НМГ не было. Пользы от дополнительной терапии тирофибаном не наблюдалось.

Сравнение эффекта ревипарина с плацебо у 3 325 из 15 570 больных ИМ с подъемом сегмента ST (21%), которые не получали никакой реперфузионной терапии, проводилось в предварительно сформированных подгруппах в исследовании CREATE (Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation — Клиническое исследование метаболических изменений при оценке терапии острого инфаркта миокарда) [48]. Применение ревипарина дважды в сутки в течение 7 дней снижало у больных, не получавших реперфузионной терапии, комбинированную частоту смерти, повторного ИМ и инсульта за 7 дней в сравнение с плацебо (ОШ: 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,95).

В рандомизированном исследовании OASIS-6 оценивали влияние ежедневного применения фондапаринукса по сравнению со стандартным подходом к антикоагулянтной терапии у широкого круга больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые лечились первичным ЧКВ, тромболитическими препаратами или не получали реперфузионной терапии [14]. В подгруппе больных, не получавших реперфузионной терапии, фондапаринукс значительно снижал составную частоту смерти или повторного ИМ, не увеличивая частоты тяжелых кровотечений или инсультов по сравнению с обычной терапией (НФГ или плацебо) [49].

Эти исследования позволяют предполагать, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые поздно обратились за медицинской помощью или «не подходят» для реперфузионной терапии, НМГ при назначении с аспирином или без него обеспечивают дополнительную пользу по сравнению с лечением НФГ; назначение НМГ у таких больных поддерживается как Европейскими, так и Северо-Американскими рекомендациями по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST [3,4,50].

ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА ДЛЯ ПАРЕНТЕ-РАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. В исследовании HERO -2 (Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion — Хирулог и ранняя реперфузия или окклюзия) [51] оценивали роль прямого ингибитора тромбина в качестве дополнительной терапии при лечении тромболизисом ИМ с подъемом сегмента ST. Дополнительное применение бивалирудина не снижало летальность по сравнению с лечением НФГ (10,8% и 10,9%), но ассоциировалось с меньшей частотой диагностики повторного ИМ в течение 96 ч (1,6% и 2,3%, p=0,005). Данных о влиянии прямых ингибиторов тромбина у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые не получали реперфузионной терапии, нет.

#### Антитромботическая терапия оральными антикоагулянтами

Влияние антикоагулянтной терапии варфарином на летальность и частоту повторных ИМ было изучено в Hopвежских исследованиях WARIS (Warfarin-Aspirin Re-Infarction Study — Варфарин-аспирин исследование повторных инфарктов) [52] и WARIS 2 [53], включавших больных, выживших после острого ИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST). В исследовании WARIS, в котором большинство больных не получали никакой реперфузионной терапии, применение варфарина ассоциировалось со снижением относительного риска летальности на 24%, несмертельного повторного ИМ на 34% и цереброваскулярных эпизодов — на 55% по сравнению с плацебо. Абсолютный риск серьезных кровотечений у больных, лечившихся варфарином, увеличивался на 0,6% в год. Важно отметить, что 90% больных, рандомизированных в группу лечения варфарином, получили это лечение по меньшей мере через 2 нед после регистрации ИМ. В исследовании WARIS-2, в котором 46% больных не получали какой-либо реперфузионной терапии, лечение варфарином отдельно или в комбинации с аспирином имело преимущество перед лечением только аспирином в отношении комбинированных исходов после ИМ. Общее число исходов в группе лечения только аспирином составило 24,5%, в группе лечения только варфарином — 19,4%и при комбинированной терапии (со средним международным нормализованным отношением >2,0) -17,4%. В исследовании ASPECT-II (Aspirin and Coumadin After Acute Coronary Syndromes — аспирин и кумарин после острого коронарного синдрома) [54] с аналогичным дизайном комбинированная терапия аспирином и варфарином (со средним международным нормализованным отношением 2,4) обеспечила снижение относительного риска комбинированной конечной точки (включавшего смерть, ИМ или инсульт) на 50% по сравнению с лечением только аспирином в течение 26 мес после ИМ (снижение относительного риска 0,5; 95% ДИ 0,27-0,92). Как показали эти исследования,

комбинированная терапия варфарином со средней интенсивностью и аспирином была наиболее эффективной для профилактики рецидива ишемических событий после ИМ. Незначительное повышение частоты больших и малых кровотечений в обеих группах лечения варфарином, а также необходимость в частом измерении международного нормализованного отношения и коррекции дозы варфарина, ограничивали применение оральных антикоагулянтов у больных, перенесших ИМ, в США.

## Неантитромботическая терапия: препараты, снижающие работу сердца и т.п.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ. Существуют надежные доказательства пользы ранней блокады бета-рецепторов у больных ИМ с подъемом сегмента ST (при отсутствии противопоказаний). Это было продемонстрировано как в случаях с одновременной фибринолитической терапией, так и без неё, и как в раннем периоде после ИМ с подъемом сегмента ST, так и позднее. В исследовании ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival — Πepвое международное исследование выживаемости при инфаркте) [55] у больных острым ИМ, которым внутривенно вводили атенолол, наблюдалось снижение относительного риска 7-дневной летальности по сравнению с контролем, а также снижение частоты повторного ИМ, аритмий и остановки сердца. Несмотря на доказанную эффективность бета-блокаторов, их получают только 20-50% «подходящих» больных, что указывает на недостаточное использование этих препаратов после ИМ [56].

ИНГИБИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ РЕНИН-АНГИОТЕН-ЗИН-АЛЬДОСТЕРОН. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях оценивали эффект ИАПФ в раннем периоде острого ИМ. Во всех исследованиях, в которых ИАПФ назначались внутрь, было показано снижение летальности. В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival — четвертое международное исследование выживаемости при инфаркте) [57] изучали влияние терапии мононитратами, каптоприлом и внутривенным введением сульфата магния на летальность и частоту возникновения несмертельных сердечно-сосудистых событий у больных с подозрением на острый ИМ. Больные были рандомизированы в группы лечения мононитратом или плацебо, каптоприлом или плацебо, а также внутривенного введения сульфата магния или отсутствия терапии. У 92% из 58050 больных был подтвержден диагноз ИМ, при этом медиана времени до начала лечения составила 8 ч; у 79% больных имел место ИМ с подъемом сегмента ST; 70% пациентов получили тромболитическую терапию (преимущественно стрептокиназой) и 94% больных — ингибиторы агрегации тромбоцитов. Применение ИАПФ снижало краткосрочную летальность

и летальность в течение 1 г. В исследовании GISSI-3 [58] 19000 больных с подъемом или депрессией сегмента ST были рандомизированы в группы лечения лизиноприлом и контроля: 71% больных получили фибринолитическую терапию, 84% — аспирин, и только 3% – другие антитромбоцитарные препараты. У больных, получавших лизиноприл, наблюдалось значимое снижение 6-недельной летальности (ОШ: 0,88, 95% ДИ: 0,79-0,99). В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation — отдаленная оценка выживаемости при инфаркте миокарда) [59], включавшем 1556 пациентов, больные в течение первых 24 ч были рандомизированы в группы лечения зофеноприлом или плацебо. Включали только пациентов с ИМ передних отделов, которые не получали фибринолитической терапии. Это исследование подтвердило тенденцию к снижению летальности в течение первых 6 нед при раннем применении ИАПФ (снижение относительного риска на 25%, p=0,19). Эти данные поддерживают применение ИАПФ при реперфузионной терапии или без неё у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

НИТРАТЫ. Такие исследования, как ISIS-4 [57] и GISSI-3 [58], свидетельствуют лишь об умеренной пользе неотложного применения нитратов при остром ИМ с подъемом сегмента ST. Нитраты полезны только при рецидиве стенокардии и не должны применяться, если связанное с их приемом снижение артериального давления может ограничить назначение бета-блокаторов или ИАПФ, которые значительно эффективнее у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

СТАТИНЫ. Раннее применение статинов при ОКС (ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST) снижало как краткосрочные, так и отдаленные неблагоприятные исходы, такие как последующая сердечно-сосудистая летальность, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт [3,4]. Во многих исследованиях ОКС применение статинов специально не оценивалось, а более современные исследования применения статинов проводились у больных ИМ с подъемом сегмента ST в условиях реперфузионной терапии.

## Заключение

Очень мало больных ИМ с подъемом сегмента ST имеют истинные или относительные противопоказания к реперфузионной терапии. При строгом следовании научным доказательствам и соблюдении клинических рекомендаций преобладающее большинство таких больных должны получать ту или иную форму реперфузионной терапии. Во французском среднепиринейском мультидисциплинарном проспективном регистре больных ИМ с подъемом сегмента ST ESTIM Midi-Pyrénées (Evaluation of Therapeutic Strategies for Myocardial Infarction — Оценка лечебных стратегий при инфаркте

миокарда) было показано, что реперфузионная стратегия применима у 89,4% больных [60]. Недавние данные одного французского центра показывают, что реперфузионная терапия может выполняться у 96% больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в течение 6 ч после появления симптомов, причем такая тактика ассоциирована со значительным снижением внутрибольничной летальности [61].

При лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся позднее первых 12 ч после появления симптомов, клиническая оценка и стратификация риска представляются наиболее важными элементами, определяющими выбор терапевтических вмешательств. При гемодинамической или электрокардиографической нестабильности, а также при сохранении у пациента симптомов заболевания современными рекомендациями утверждена и поддерживается стратегия реперфузии с применением первичного ЧКВ [3-5]. У клинически стабильных поздно обратившихся больных оценка жизнеспособности и функциональной активности миокарда позволяет идентифицировать еще одну подгруппу больных, которым может быть полезна поздняя механическая реперфузия.

Фармакологическая нетромболитическая терапия больных ИМ с подъемом сегмента ST четко определена современными практическими рекомендациями независимо от применения или отсутствия реперфузионной терапии. У больных, не получающих реперфузионную терапию, как и при ее проведении, наи-

большую пользу можно ожидать от применения соответствующего антитромботического режима. Раннее начало двойной антиагрегантной терапии аспирином и препаратом группы тиенопиридина существенно снижает летальность и частоту последующих кардиоваскулярных событий у таких больных. Имеющиеся данные указывают, что для больных, которые не получают какой-либо реперфузионной терапии, антикоагулянтная терапия НМГ обеспечивает отчетливое дополнительное снижение летальности. Лечение фондапаринуксом значимо снижает комбинированную частоту смерти или повторного ИМ без увеличения частоты тяжелых кровотечений или инсультов по сравнению с обычным лечением (НФГ или плацебо). Хроническая антикоагулянтная терапия после выписки у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, в настоящее время активно возрождается. С появлением более безопасных антикоагулянтных препаратов для перорального приема (прямые ингибиторы тромбина или селективные прямые ингибиторы Ха фактора) [62,63] можно ожидать выявления дополнительного уменьшения частоты отдаленных сердечно-сосудистых событий. Из лекарственных препаратов, уменьшающих работу сердца, ИАПФ снижают раннюю и отдаленную летальность у больных ИМ с подъемом сегмента ST, даже при отсутствии реперфузионного лечения. Хроническое использование статинов после ОКС обеспечивает значительное дополнительное снижение частоты последующих сердечно-сосудистых событий.

## Литература

- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009:119:e21–181.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Fur Heart J 2006:27:2285–93.
- 3. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society, endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. J Am Coll Cardiol 2008;51:210–47.
- 4. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent Stsegment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 008;29:2909–45.
- 5. Fesmire F.M., Brady W.J., Hahn S. et al. Clinical policy: indications for reperfusion therapy in emergency department patients with suspected acute myocardial infarction. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Reperfusion Therapy in Emergency Department Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. Ann Emerg Med 2006;48:358–83.
- Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H. et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. Eur Heart J 2008;29:609 –17.
- Heer T., Schiele R., Schneider S. et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). Am J Cardiol 2002;89:511–7.
- Hanania G., Cambou J.P., Gueret P. et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. Heart 2004;90:1404 –10.

- Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;23:1190 –201.
- 10. Zeymer U., Gitt A.K., Jünger C. et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. Thromb Haemost 2008;99:155–60.
- 11. Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al., on behalf of the TETAMI Investigators. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. Circulation 2003;108 Suppl 3:14 –21.
- 12. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607–21.
- 13. Gibson C.M., Pride Y.B., Frederick P.D. et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J 2008;156: 1035–44
- 14. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295:1519 30.
- 15. Fefer P., Hod H., Hammerman H., Boyko V., Behar S., Matetzky S. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;103:149 –53.

  16. Bainey K.R., Fu Y., Granger C.B. et al. The benefit of angiographic spontaneous reperfusion in STE-MI: does it extend to diabetics? Heart 2009;16:1331–6.
- 17. Bainey K.R., Fu Y., Wagner G.S. et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. Am Heart J 2008;156:248 –55. 18. Giugliani R.P., Sabatine M.S., Gibson C.M. et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. Am J Cardiol 2004;11:1362–7.

#### НЕРЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST

- Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2003;42:1348 – 56.
- Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003;361:13–20.
- 21. Eagle K.A., Goodman S.G., Avezum A., Budaj A., Sullivan C.M., Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 2002;359:373–7.
- Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al. The role of gender and other factors as predictors of not receiving reperfusion therapy and of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2005:19:155–61.
- Mehta R.H., Rathore S.S., Radford M.J., Wang Y., Krumholz H.M. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. J Am Coll Cardiol 2001;38:736–41.
- 24. Krumholz H.M., Gross C.P., Peterson E.D. et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. Am Heart J 2003;146: 839–47.
- 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;115: 2570 – 89.
- Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477–88.
- 27. Sinnaeve P.R., Huang Y., Bogaerts K. et al. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. Am Heart J 2006;152:684.e1–9.
- Yagi M., Nakao K., Honda T., Tsurumi Y., Kasanuki H. Clinical characteristics and early outcomes of very elderly patients in the reperfusion era. Int J Cardiol 2004;94:41 – 6.
- Grines C.L. A Prospective Randomized Trial of Primary Angioplasty and Thrombolytic Therapy in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction: Senior PAMI. In: Mintz GS, editor. Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; October 16–19, 2005; Washington, DC. New York: CRF Publications. 2005.
- Bueno H., Alonso J.J., Betriu A. et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in the very elderly. The TRIANA study. Paper presented at: ESC Congress, August 31, 2009, Barcelona, Spain.
- Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J 2006;27:779–88.
- 32. 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;24:828 –37.
- 33. Valente S., Lazzeri C., Salvadori C. et al. Effectiveness and safety of routine primary angioplasty in patients aged or 85 years with acute myocardial infarction. Circ J 2008;72:67–70.
- 34. Song X., Chen Y., Pan W., Lu S. Gender based differences in patients with acute coronary syndrome: findings from Chinese Registry of Acute Coronary Events (CRACE). Chin Med J 2007;12:1063–67.
- Parker A.B., Naylor C.D., Chong A., Alter D.A. Clinical prognosis, pre-existing conditions and the use
  of reperfusion therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. Can J Cardiol 2006;22:131–9.
- Balzi D., Barchielli A., Santoro G.M. et al. Management of acute myocardial infarction in the real world: a summary report from the Ami-Florence Italian Registry. Intern Emerg Med 2008;3:109 –15.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986;1:397–402.
- LATE Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours
  after onset of acute myocardial infarction. Lancet 1993;342:759–66.
- Ting H.H., Bradley E.H., Wang Y. et al. Delay in presentation and reperfusion therapy in ST-elevation mvocardial infarction. Am J Med 2008:121:316 –23.
- Schmig A., Ndrepepa G., Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27:1900 –7.
- Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. et al., for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355:2395 – 407.

- 42. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. JAMA 2007;297:1985–91.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988;2:349–60.
- 44. Sarkiss M.G., Yusuf S.W., Warneke C.L. et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with throm-bocytopenia and acute coronary syndromes. Cancer 2007;109:621–7.
- Zeymer U., Gitt A.K., Junger C. et al. Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect
  of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. Eur Heart J 2006;27:2661–6.
- Collins R., MacMahon S., Flather M. et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute mvocardial infarction: systematic overview of randomised trials. BMJ 1996:313:652–9.
- Collins R., Peto R., Baigent C. et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997:336:847

  – 60.
- Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. et al. Effects of reviparin, a low-molecularweight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005;293:427–35.
- 49. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. Eur Heart J 2008;29:315–23.
- Thomas D., Giugliano R.P. Management of ST-segment elevation myocardial infarction: comparison
  of the updated guidelines from North America and Europe. Am Heart J 2009;158:695

  –705.
- 51. White H., Simes R., Aylward P. for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet 2001;358:1855–63.
- Smith P., Arnesen H., Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323:147–51.
- Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969 –74.
- 54. van Es R.F., Jonker J.J., Verheugt F.W. et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:109 –13.
- 55. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2:57–66.
- Soumerai S.B., McLaughlin T.J., Spiegelman D. et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. JAMA 1997;277:115–21.
- 57. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345: 669–85.
- 58. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico (GISSI). GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115–22.
- 59. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensinconverting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med 1995;332:80 –5.
- 60. Charpentier S., Sagnes-Raffy C., Cournot M. et al., for the ESTIM Midi-PyrOnOes Investigators. Determinants and prognostic impact of compliance with guidelines in reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ESTIM Midi-PyrOnOes Area. Arch Cardiovasc Dis 2009;5:387–96.
- 61. Juliard J.M., Golmard J.L., Ducrocq G. et al. Universal reperfusion therapy can be implemented: lessons from 20 years of management of patients admitted within 6 hours of symptom onset with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Arch Cardiovasc Dis 2009;4:259–67.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361: 1139–77.
- Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACSTIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374: 29 –38.