

Министерство здравоохранения
и социального развития Российской Федерации



Всероссийское научное общество кардиологов

**Диагностика и лечение больных
острым инфарктом миокарда с подъемом
сегмента ST электрокардиограммы**

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов*

Москва 2007

9. Восстановление коронарной перфузии

9.1. Общая концепция

Непосредственной причиной развития ИМпСТ является окклюзия КА, как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и, в конечном итоге, к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все больные ИМпСТ должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

9.2. Значение фактора времени

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро, и уже через 4-6 ч от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Поэтому очень важно провести реперфузионную терапию как можно раньше. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч от начала первых симптомов болезни (за исключением особых случаев – см. ниже) достоверно улучшает прогноз. Оптимальные результаты наблюдаются, если реперфузионная терапия проводится в первые 2 ч. Восстановление коронарного кровотока в течение первого часа после начала приступа в ряде случаев предотвращает развитие ИМ или делает размеры очага некроза минимальными (ИМ без образования патологических зубцов Q на ЭКГ).

Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала лечения при использовании любого метода реперфузионной терапии – ТЛТ или ТБА. Особенно жестко эта зависимость прослеживается при ТЛТ, т. к. со временем организующийся тромб хуже поддается разрушению под влиянием фибринолитических препаратов. Считается, что в течение первых 3 ч эффективность ТЛТ приблизительно такая же, как ТБА, однако, в более поздние сроки преимущество за ТБА. Опыт применения реперфузионной терапии позволил выработать временные нормативы: следует стремиться к тому, чтобы ТЛТ начиналась не позднее 30 мин после первого контакта больного ИМпСТ с медицинским персоналом, а ТБА осуществлялась в пределах ближайших 90 мин.

9.3. ТЛТ. Показания, противопоказания

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба. Оно обеспечивается введением препаратов, активирующих эндогенный фибринолиз,

что приводит к расщеплению нитей фибрина (фибрино- или тромболитики). При отсутствии противопоказаний ТЛТ следует проводить у больных ИМпСТ, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч, а на ЭКГ отмечается подъем сегмента ST $\geq 0,1$ mV, как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется блокада ЛНПГ. Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V₁-V₄ с направленным вверх зубцом T).

ТЛТ снижает госпитальную летальность в среднем на 21 % по сравнению с пациентами, ее не получившими. Применение ТЛТ позволяет спасти дополнительно 30 жизней на каждую 1 тыс. больных, леченых в первые 6 ч заболевания, и 20 на каждую 1 тыс. в интервале 7-12 ч *. Благоприятное влияние ТЛТ сохраняется, как минимум, на протяжении последующих 20 лет.

Если бригада СМП имеет возможность мониторингового контроля за ритмом сердца и проведения электрической кардиоверсии, ТЛТ следует начать на догоспитальном этапе в машине СМП. При этом сокращение времени задержки до начала лечения в среднем на 1 ч позволяет дополнительно снизить вероятность летального исхода в ближайший месяц на 17 %.

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- опухоль мозга, первичная и метастазы;
- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;
- наличие плохо контролируемой АГ (в момент госпитализации – САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.);
- ишемический инсульт давностью >3 месяцев;
- деменция или внутримозговая патология, не указанная в “Абсолютных противопоказаниях”;
- травматическая или длительная (>10 мин), сердечно-легочная реанимация или обширное оператив-

*Эффективность ТЛТ возрастает почти в 2 раза при комбинации с АСК.

ное вмешательство, перенесенное в течение последних 3 недель;

• недавнее (в течение предыдущих 2-4 недель) внутреннее кровотечение;

• пункция сосуда, не поддающегося прижатию;

• для стрептокиназы — введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, более 5 суток назад или известная аллергия на нее;

• беременность;

• обострение язвенной болезни;

• прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола больного, сопутствующего СД, АД (если САД <180 мм рт.ст.), ЧСС и перенесенных ранее ИМ. Степень снижения летальности при ТЛТ зависит от времени ее начала; она более значительна у больных с передним ИМ, у пожилых, у больных с вновь возникшей блокадой ЛНПГ, у пациентов с признаками обширной ишемии по данным ЭКГ.

9.4. Тромболитические препараты. Схемы лечения

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (Алтеплазу) и его модификацию — Тенектеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (Пулолазу).

Стрептокиназа вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве 0,9 % раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55 % случаев.

При использовании стрептокиназы, особенно недостаточно очищенных препаратов, может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция, вплоть до шока. Стрептокиназа — чужеродный для организма белок, ее введение вызывает выработку антител. Это делает повторное ее использование позже 5 дней и в последующие годы неэффективным и даже опасным. Стрептокиназа относится к, так называемым, нефибринспецифичным тромболитикам. Она приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в общем кровотоке, чем фибринспецифичные (обладающие сродством к фибрину тромба) препараты.

Преимущество рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и его производных, а также Пулолазы заключается в отсутствии антигенности, что позволяет повторно вводить препараты в любое время, как только в этом появляется необходимость, и в тропности к фибрину тромба, что повышает частоту восстановления коронарного кровотока при их использовании до 70 %.

Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (Алтеплаза) вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной воды или 0,9 % раствора хлорида натрия) по схеме “болюс + инфузия”. Доза препарата 1 мг/кг МТ (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последую-

щая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).

Отличие *Тенектеплазы* от Алтеплазы в том, что более длительный период полувыведения из организма позволяет использовать препарат в виде однократного болюса, что особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка определяется МТ больного: 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг; 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при МТ >90 кг.

Пулолаза вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9 % раствора хлорида натрия) по схеме “болюс + инфузия”. Болюс составляет 2000000 МЕ; последующая инфузия 4000000 МЕ в течение 30-60 мин.

9.5. Сопутствующая терапия

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМпST, присоединение АСК (нагрузочная доза 250 мг per os с последующим приемом 75-160 мг 1 раз в сутки) и *клопидогрела* (первая доза per os у больных не старше 75 лет 300 мг, в остальных случаях 75 мг; поддерживающая доза 75 мг 1 раз в сутки) улучшает прогноз.

Применение *НФГ* рекомендуется у больных, получающих фибринспецифические тромболитические препараты. Пациентам, которые получают стрептокиназу, *НФГ* вводится при высоком риске тромбозов и ТЭ (при обширном и/или переднем ИМ, наличии тромба в полости ЛЖ, предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, ФП или ТП, выраженной СН, указании на ТЭ в анамнезе, тромбозе вен ног и таза). В последнее время наблюдается тенденция к использованию гепарина у всех больных ИМпST, получающих лечение стрептокиназой.

В/в инфузия *НФГ* осуществляется в течение 48 ч (инфузия может быть более длительной у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА). Первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч). В последующем дозу *НФГ* подбирают, ориентируясь на значения АЧТВ, которое должно превышать ВГН для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза. АЧТВ следует определять через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата, а затем через 6 часов после каждого изменения дозы.

Эноксапарин, не влияя на частоту реперфузии КА, снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий по сравнению с *НФГ*. Первую дозу эноксапарина (в/в болюсом в дозе 30 мг) следует ввести перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (первая доза через 15 мин после в/в введения) до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. У лиц ≥75 лет

для профилактики геморрагического инсульта в/в болюс эноксапарина не вводится, а доза уменьшается до 0,75 мг/кг. Уменьшается доза препарата и при почечной недостаточности.

Фондапаринукс повышает эффективность лечения ИМпСТ при ТЛТ стрептокиназой и может с успехом применяться при повышенной опасности геморрагических осложнений и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Первую дозу препарата 2,5 мг следует ввести в/в перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится п/к в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки в течение госпитализации, но не более 8 дней.

9.6. Осложнения ТЛТ

Наиболее частое осложнение ТЛТ – кровотечение (большие и малые), а самое тяжелое из них – геморрагический инсульт, который наблюдается на фоне ТЛТ у 1,2 % больных (при частоте в контрольной группе 0,8 %). К ФР геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую МТ (<70 кг), САД >170 мм рт.ст. На фоне использования тканевого активатора плазминогена геморрагический инсульт развивается чаще, чем при терапии стрептокиназой. Риск кровотечения возрастает в зависимости от увеличения количества вышеперечисленных факторов (от 1 до 4). Вероятность геморрагического инсульта повышается при сочетанном применении стрептокиназы и НФГ. Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4-13 %. Он более значителен у лиц >75 лет, у женщин, при МТ <70 кг, а также на фоне передозировки антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений – места пункции сосудов, однако нередко развиваются и внутренние кровотечения – из желудочно-кишечного тракта, почек. Иногда кровь изливается забрюшинно – в паранефральную клетчатку и по ходу подвздошно-поясничной мышцы. Все эти факторы должны учитываться при решении вопроса о проведении ТЛТ у больных с относительными противопоказаниями. При прочих равных условиях, чем больше относительных противопоказаний к проведению ТЛТ, тем выше вероятность кровотечений и тем больше оснований для восстановления коронарного кровотока с помощью ТБА. Следует помнить, что появление неврологической симптоматики в первые 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, бывает следствием внутричерепного кровоизлияния, и поэтому прием антикоагулянтов, тромболитических и антитромбоцитарных средств должен быть немедленно прекращен. Тактика обследования и лечения больного согласуется с неврологом. Необходимо стабилизировать состояние больного, в частности с помощью введения свежемороженой плазмы, протаминсульфата, тромбоцитарной массы, криопреципитата. Таков же подход к лечению и других кровотечений.

Критерии тяжести кровотечений, предложенные группами TIMI и GUSTO (Global Utilization of

Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries) представлены в Приложении 8.

9.7. Диагностика и оценка восстановления перфузии миокарда

Для диагностики состояния кровотока по КА, используют прямой – КАГ и косвенные методы. КАГ – наиболее точный метод диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления (оценка степени коронарного кровотока по критериям TIMI представлена в Приложении 9). Важное преимущество КАГ – возможность детальной оценки коронарной анатомии и выработка оптимальной тактики последующего лечения. Очевидный минус – методическая сложность, опасность развития осложнений.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов – контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных (“коронарных”) зубцов Т. Более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST >50 % от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ с 90 % вероятностью свидетельствует о реперфузии. По другим критериям о восстановлении коронарной перфузии и ее степени судят через 90 мин от начала лечения по выраженности снижения сегмента ST (на 30 %, 50 % и 70 % от исходного). При раннем наступлении полноценной реперфузии волтаж зубцов R может остаться сохранным, поражение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ минимальным, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда незначительным (т.н. “абортный” ИМ). Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии – свидетельство *спонтанного* разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМпСТ (реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда и пр.) дают менее четкие результаты. Контроль динамики ЭКГ дает более точную, чем КАГ, информацию о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны и, в частности, позволяет судить о развитии феномена “no-reflow”.

9.8. Реперфузионный синдром. Феномен “no-reflow”

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардальным артериям у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается не полностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым “реперфузионным” повреждением миокарда. При реперфузион-

ной терапии (ТЛТ и ТБА) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов, перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушением функции и морфологии эндотелия, активируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспаление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению нормальной циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено методом сцинтиграфии миокарда с радиоактивными изотопами и некоторыми другими) и, соответственно, функции миокарда. Этот феномен в англоязычной литературе получил название "no-reflow". Вероятность развития осложнений, в первую очередь СН, а также прогноз для жизни у этих больных примерно такой же, как у больных, у которых не происходит восстановления кровотока по магистральным коронарным сосудам. ЭКГ отражение феномена "no-reflow" — отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям ТИМІ 2-3 ст.) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда. Эффективные методы борьбы с реперфузионным повреждением миокарда и феноменом "no-reflow" не разработаны, но известно, что они менее выражены при раннем восстановлении коронарного кровотока.

9.9. ТБА

Первичная ТБА

ТБА — эффективный метод восстановления кровотока по окклюзированной КА при ИМпСТ. Если реперфузионная терапия начинается с нее, такая ТБА называется первичной. Первичная ТБА при ИМпСТ имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Она обеспечивает более частое (до 90-95 %) и более полное, чем ТЛТ, восстановление кровотока по окклюзированной КА. При этом одновременно решается проблема остаточного стеноза, во многом — ретромбоза, резидуальной ишемии миокарда и их последствий. При ТБА существенно реже наблюдается геморрагический инсульт. Наконец, ТБА может быть использована во многих случаях, когда имеются противопоказания к ТЛТ. Как следствие, первичная ТБА в опытных руках (не менее 200 случаев ТБА в лаборатории в год, из которых 35-40 первичные ТБА, личный опыт оператора — не менее 75 процедур в год) дает достоверно лучший результат, чем ТЛТ. Особенно очевидны преимущества первичной ТБА в случаях осложненного течения ИМпСТ (например, на фоне острой СН),

а также в тех случаях, когда реперфузионная терапия начинается с существенной задержкой после начала заболевания (позже 3 ч). Первичная ТБА — метод выбора в диагностически сомнительных случаях. Существенный минус ТБА — методическая сложность, требующая дорогостоящего оборудования, а также бригады опытных операторов. Такое лечение невозможно на догоспитальном этапе.

Оптимальный результат достигается, если от первого контакта с медицинским работником до начала ТБА (первого раздувания баллона в КА!) проходит не более 90 мин.

В случаях, когда больной поступает в первые 3 ч неосложненного ИМпСТ, но первое раздувание баллона в КА может быть осуществлено более чем на 60 мин позже начала ТЛТ, предпочтение следует отдать ТЛТ.

Как и ТЛТ, проведение первичной ТБА показано в первые 12 ч заболевания. Однако попытка лечения с ее помощью считается оправданной и позже, если заболевание осложняется шоком, развившимся в течение 36 ч от начала ИМ и если ТБА может быть начата не позднее 18 ч от появления симптомов шока. В ряде случаев при сохраняющейся ишемии миокарда, остром застое в малом круге кровообращения, электрической нестабильности оправдана попытка ТБА и позже 12 ч от начала заболевания (до 24 ч). Первичная ТБА у больных с тяжелыми осложнениями ИМпСТ (кардиогенный шок, отек легких, электрическая нестабильность) более успешна, если проводится на фоне вспомогательного кровообращения (например, внутриаортальной баллонной контрпульсации).

Большинство специалистов в 70-95 % первичную ТБА дополняют стентированием сосудов. При выборе стента, выделяющего антипролиферативные лекарства, или обычных ("не покрытых") металлических стентов следует руководствоваться общими рекомендациями. Проблема поздних тромбозов при использовании стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства, пока не нашла окончательного разрешения. В случаях, когда на протяжении ближайшего года больной не сможет принимать сочетание АСК и клопидогрела, такой тип стентов использовать нежелательно.

Антитромботическая терапия при первичной ТБА

Сопутствующая антитромботическая терапия — важный элемент оптимизации результатов ТБА при ИМпСТ. Она заключается в использовании комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов. Как правило, АСК больной получает раньше того, как будет принято решение о проведении первичной ТБА и к ее началу (или началу диагностической КАГ) действие АСК реализуется в полную меру. Дозировки препарата при этом такие же, как при ИМпСТ вообще. К сожалению, действие клопидогрела — другого необходимого компонента антиагрегантной терапии при ТБА — развивается медленнее. Чтобы ускорить развитие его эф-