

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И  
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

*На правах рукописи*

КОЗЛОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ  
ЧРЕСКОЖНЫХ КРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОСЛЕ  
УСПЕШНОЙ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Д.м.н., профессор М.В. Архипов

Екатеринбург – 2010 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>4-5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6-15</b>
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>16</b>
I.1. Эпидемиология инфаркта миокарда .....	16
I.2. Патологические особенности коронарного тромбоза .....	17
I.3. Методы лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST .....	20
I.4. Фармакоинвазивная реперфузия. Сочетанное применение тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	36
I.5. Прерванный (“Aborted”) инфаркт миокарда .....	41
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>48</b>
II.1. Организация и протокол исследования, определение терминов .....	48
II.2. Методы исследований .....	56
II.2.1. Методы общеклинических исследований.....	56
II.2.2. Методы биохимических исследований .....	57
II.2.3. Метод эхокардиографического исследования .....	58
II.2.4. Коронароангиография и левая вентрикулография .....	59
II.2.5. Чрескожные коронарные вмешательства .....	64
II.2.6. Клиническая характеристика больных .....	67
II.2.7. Методы статистического анализа .....	71
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>73</b>
III.1. Временные показатели реперфузионной терапии .....	73
III.2. Результаты коронароангиографии .....	74
III.2.1. Характеристики исходного коронарного кровотока по ИЗА .....	74
III.2.2. Ангиографические характеристики инфаркт зависимой артерии .....	81
III.3 Результаты чрескожных коронарных вмешательств .....	88

Ш.3.1 Технические особенности проведения ЧКВ в группах .....	88
Ш.3.2 Ангиографические и клинические результаты ЧКВ в группах .....	91
Ш.3.3 Параметры коронарного кровотока по ИЗА после ЧКВ .....	93
Ш.3.4 Специфические процедурные осложнения ЧКВ .....	99
Ш.4 Результаты 30 дневного наблюдения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	107
Ш.4.1 Прерванный ИМ .....	114
Ш.4.2 Половые различия в группах .....	119
<b>ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	123
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	134
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	136
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	137

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВС** – активированное время свертывания
- АГ** – артериальная гипертония
- АКШ** – аорто-коронарное шунтирование
- АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время
- ДАД** – диастолическое артериальное давление
- ДВ** – диагональная ветвь
- ВТК** – ветвь тупого края
- ЗБВ** – задне-боковая ветвь правой коронарной артерии
- ЗМЖВ** – задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИЗА** – инфаркт зависимая артерия
- ИМ** – инфаркт миокарда
- ИМПСТ** – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМБПСТ** – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМТ** – индекс массы тела
- КА** – коронарная артерия
- КАГ** - коронароангиография
- КН** – коронарная недостаточность
- КФК** – креатин фосфокиназа
- КФК МВ** – креатин фосфокиназа МВ фракция
- ЛВГ** – левая вентрикулография
- ЛЖ** – левый желудочек
- ЛКА** – левая коронарная артерия
- НФГ** – нефракционированный гепарин
- ОА** – огибающая артерия
- ОКС** – острый коронарный синдром
- ОКСПСТ** - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

**ОКСБПST** – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

**ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии

**ОСН** – острая сердечная недостаточность

**ОХС** – общий холестерин

**ПИМ** – прерванный инфаркт миокарда

**ПКА** – правая коронарная артерия

**ПМЖА** – передняя межжелудочковая артерия

**ПЧКВ** – первичное чрескожное коронарное вмешательство

**САД** – систолическое артериальное давление

**ТГ** - триглицериды

**ТЛТ** – тромболитическая терапия

**ТнТ** – тропонин Т

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**ФВ** – фракция выброса

**ХС ЛПВП** – холестерин липопротеидов высокой плотности

**ХС ЛПНП** – холестерин липопротеидов низкой плотности

**ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство

**ЭДС** – электрическая дефибрилляция сердца

**ЭКГ** - электрокардиография

**ЭХО-КГ** - эхокардиография

**APS** – ангиографический индекс перфузии (Angiographic Perfusion Score)

**QCA** – цифровой коронарный анализ (Quantitative Coronary Analysis)

**t-PA** – тканевой активатор плазминогена

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы.**

Более чем 95% инфарктов миокарда происходят в результате коронарного атеросклероза с интракоронарным тромбозом. В большинстве случаев ОКС с подъемом сегмента ST происходит окклюзия инфаркт зависимой артерии [171]. В связи с этим быстрое восстановление адекватного коронарного кровотока является главной целью лечения пациентов с ИМПИСТ [149, 158]. Проведение реперфузионной терапии является бесспорным «золотым» стандартом для раннего лечения ОКС с подъемом сегмента ST.

Согласно принципу «инфарктной волны», представленному Reimer и соавторами [146], короткое прекращение коронарного кровотока ассоциируется с небольшим размером инфаркта. Польза от этой стратегии лечения возрастает экспоненциально - наибольшее количество спасенных жизней при реперфузионной терапии имеется в течение первого часа после начала симптоматики: этот час некоторые называют «золотым часом». С позиции логики механизм этой пользы заключается в максимальном спасении миокарда с помощью раннего восстановления достаточного коронарного кровотока, что ведет к сохранению функции левого желудочка и, в конечном итоге, к улучшению как ранней, так и поздней выживаемости. Эта временная зависимость положительного эффекта коронарной реперфузии была подтверждена позитронной эмиссионной томографией [21].

Из двух существующих методов достижения реперфузии у пациентов с ИМПИСТ – фармакологического с использованием тромболитика и механического с помощью ЧКВ - традиционно наиболее эффективным методом считается ПЧКВ. Вовремя выполненное опытным оператором ПЧКВ показывает лучшие ближайшие и отдаленные результаты лечения в сравнении с

тромболитической терапией [12, 109, 167, 185]. Однако ввиду недостаточной доступности и сложностей с транспортировкой пациентов ПЧКВ пока не стало методом выбора в большинстве российских лечебных учреждениях. Временные рамки для ПЧКВ являются определяющими показателями, которые влияют на клинические исходы пациентов с ИМПСТ [16, 31, 51, 154].

В современных рекомендациях Американской Коллегии Кардиологии по лечению пациентов с ИМПСТ говорится, что время от первого медицинского контакта до раздувания баллона должно составлять менее 90 минут [119]. При этом самым критичным временным показателем ПЧКВ является время «дверь-баллон». Этот параметр, в отличие от времени «симптом-баллон», очень тесно коррелирует с показателем летальности после ПЧКВ. Причем наиболее выраженная зависимость прослеживается в группе пациентов высокого риска с потенциально большим объемом поражения миокарда (для этой группы жизненно важно быстрое и максимальное спасение миокарда) [77]. Тем не менее, несмотря на рекомендации экспертов, в самих США среднее время «дверь-баллон» составляет 139 минут. В развитых европейских странах временные нормативы зачастую также не выдерживаются, и время «дверь-баллон» может быть даже большим, чем в США [133, 164, 189].

В настоящее время в силу объективных причин во многих странах, и в том числе в нашей стране, стратегия «фармакологической» реперфузии пока остается основной у большинства пациентов с ИМПСТ. При этом, несмотря на относительную доступность ТЛТ и простоту выполнения, этот метод имеет ряд недостатков, в первую очередь тесную зависимость эффективности реперфузии от времени развития симптомов ИМПСТ до начала проведения ТЛТ (временной показатель «симптом – игла»). Клинические исследования с ТЛТ показали выраженную зависимость между временем «симптом-игла» и смертностью. [31] Эффективность ТЛТ в отношении достижения реперфузии резко снижается при задержке терапии на три и более часа. После 6 часов от начала симптомов

ИМПСТ реперфузионная эффективность ТЛТ не превышает 50%. Чем раньше проводится ТЛТ, тем лучше ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Согласно рандомизированному исследованию MITI, у пациентов ИМПСТ, получивших ТЛТ в течение первых 70 минут от начала симптомов, двухлетняя выживаемость составила 98%, а у тех, кто получил ТЛТ позже, выживаемость составила всего 88% [26]. Установлено, что проведенный тромболизис в пределах 2-3 часов от начала симптомов ИМ приводит к результатам, сходным с ПЧКВ. В исследовании PRAGUE 2 была продемонстрирована сопоставимая летальность у пациентов с ИМПСТ  $\leq 3$  часов от начала симптомов, пролеченных ПЧКВ и ТЛТ, с тенденцией к более низкой смертности в группе ТЛТ [185]. В более позднем Венском Регистре Реперфузионного лечения ИМПСТ было показано, что госпитальная летальность у пациентов, получивших ТЛТ в первые 2 часа, была недостоверна, но ниже, чем у пациентов с ПЧКВ (5,1% против 7,8%,  $p=0,37$ ) [104].

Кажется очевидным, что наиболее простым способом достижения максимально ранней реперфузии является проведение догоспитальной ТЛТ. Известно, что у пациентов с ИМПСТ, получивших догоспитальную ТЛТ, эффективнее и полнее восстанавливается проходимость ИЗА, ниже госпитальная и отдаленная смертность, чем у пациентов с госпитальной ТЛТ [131]. По данным крупного рандомизированного исследования CAPTIM, где сравнивалась стратегия догоспитального тромболизиса ( $< 2$  часов от начала симптомов) с ПЧКВ, летальность в группе догоспитальной ТЛТ, оказалась статистически незначимо ниже, чем при ЧКВ (2,2% против 5,7%,  $p=0,058$ ) [163].

У некоторой части пациентов с ИМПСТ достижение ранней реперфузии может даже не приводить к значимому повышению КФК, подтверждающего некроз миокарда. Это позволило ввести в клиническую практику термин «прерванный» инфаркт (“aborted infarcted”). Так, в исследовании ASSENT-3 до 25% пациентов, пролеченных ТЛТ в пределах первого часа от начала симптомов, соответствовало критериям «прерванного» инфаркта [170, 181].

Дальнейшая тактика ведения пациентов с критериями «прерванного» инфаркта (ПИМ) остается неясной.

Как в дальнейшем лечить пациентов с ИМПСТ после успешной ТЛТ? С учетом потенциального риска повторных инфарктов у пациентов этой группы [121,122] интуитивно им показана КАГ с последующим ЧКВ по соответствующим показаниям. В первую очередь это касается пациентов, имеющих большую территорию риска поражения миокарда (в частности при стенозировании проксимального сегмента ПМЖА). В современных европейских и американских руководствах рекомендуется рутинно проводить КАГ и последующее ЧКВ по показаниям в течение первых суток после ТЛТ, независимо от достижения критериев эффективности реперфузии и клинического статуса пациента [119, 156].

Идея совместить достоинства и устранить недостатки двух реперфузионных стратегий воплотилась в ряде крупных рандомизированных исследований, таких как ASSENT-4, FINESSE. Однако тактика «подготовленной» (“facilitated”) ЧКВ себя не оправдала [109]. Показатели смертности, осложнений и повторных инфарктов оказались выше в группах “facilitated” ЧКВ. Был сделан вывод, что немедленное ЧКВ после ТЛТ нельзя рекомендовать в качестве метода лечения ИМПСТ [20, 65]. Последующие исследования WEST и GRACIA-2, в которых время проведения ЧКВ после ТЛТ оказалось большим, чем в ASSENT-4, показали более оптимистичные результаты [19, 70]. По данным результатов исследования GRACIA-2 были сделаны выводы, что проведение ЧКВ спустя 3-12 часов после ТЛТ безопасно, предварительное введение тромболитика перед ЧКВ приводит к большему проценту «проходимости» инфаркт зависимой артерии, и, наконец, комбинация двух стратегий помогает достичь лучших показателей миокардиальной реперфузии, чем ПЧКВ. Прошедшее недавно исследование TRANSFER-AMI, где проводилось рутинное ЧКВ у пациентов, транспортированных после ТЛТ, показало перспективность «фармакоинвазивного» подхода [32]. В связи с этим

комбинация максимально ранней догоспитальной ТЛТ и последующей ЧКВ выглядит наиболее перспективной при лечении больных с ИМПСТ, особенно тех, которые относятся к группе высокого риска. Но данные по этому вопросу противоречивы. Так, в скандинавском регистровом исследовании RIKS-HIA, опубликованном в 2006 г., ПЧКВ оказалась эффективнее комбинации догоспитальной ТЛТ и ЧКВ по годовым показателям летальности, реинфарктов и повторной госпитализации [164]. В другом регистровом исследовании FAST-MI, проведенном во Франции и опубликованном в 2008 г., годовые результаты фармакоинвазивной стратегии оказались сопоставимыми с ПЧКВ (с тенденцией к лучшей годовой выживаемости 95% против 92%,  $p=0,31$ ) [43]. На сегодняшний день единственным рандомизированным исследованием, где напрямую сравнивалась догоспитальная ТЛТ и ПЧКВ, остается САРТИМ.

Таким образом, остаются открытыми вопросы взаимодействия догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ, влияния этой комбинации на характер и полноту миокардиальной реперфузии, осложнения и летальность. Может ли проведение ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ еще более улучшить результаты лечения больных с ИМПСТ? Кроме этого, также не ясно, какая лечебная тактика является наиболее оптимальной для пациентов с ИМПСТ, имеющих критерии «прерванного» инфаркта.

### **Цель исследования.**

Изучить эффективность, безопасность и особенности проведения чрезкожных коронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, получивших догоспитальную тромболитическую терапию с ЭКГ критериями эффективности.

### **Задачи исследования.**

1. Определить характер и особенности коронарного кровотока по инфаркт зависимой артерии, миокардиальной перфузии в группах догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и последующим ЧКВ в сравнении с первичным ЧКВ.
2. Изучить и выделить особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ.
3. Дать оценку безопасности проведения ЧКВ в период от 6 до 24 часов после успешной догоспитальной ТЛТ, выявить и проанализировать встречаемость процедурных осложнений, исследовать показатели 30-дневной летальности в группах.
4. Определить частоту ПИМ миокарда в группах успешной догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ и первичного ЧКВ, выделить предикторы, влияющие на его развитие, изучить особенности кровотока по инфаркт зависимой артерии и показателей реперфузии у этой группы пациентов.

### **Научная новизна.**

1. Исследованы особенности коронарного кровотока и миокардиальной перфузии у пациентов с догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями реперфузии и последующим ЧКВ. Выявлена положительная роль догоспитальной ТЛТ в снижении степени стенозирования и индекса тромбоза ИЗА.
2. Особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ являются более частое проведение прямого стентирования, меньший расход стентов во время процедуры, меньшее время процедурной флюороскопии, меньший расход контрастного вещества.

3. Выявлено более частое достижение нормального дистального кровотока по критериям TIMI и критериев полной перфузии миокарда у пациентов, пролеченных с помощью комбинации догоспитальной ТЛТ и ЧКВ. Установлена корреляция финальных параметров кровотока после ЧКВ с параметрами исходного кровотока по инфаркт зависимой артерии. Определена связь ангиографического индекса полноты перфузии миокарда APS с временем начала реперфузионной терапии.
4. Исходный дистальный кровоток по TIMI, исходный индекс миокардиальной перфузии MBG, прямое стентирование и развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ являются предикторами, влияющими на показатели финального кровотока и перфузии по ИЗА.
5. В группе догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ достоверно реже развиваются такие осложнения как феномен не возобновления кровотока “no-reflow” и дистальная эмболия. Исходный дистальный кровоток TIMI 0-1 по ИЗА является независимым предиктором развития феномена “no-reflow”. Исходный кровоток по TIMI 0-1 и индекс тромбоза  $\geq 4$  степени явились независимыми предикторами развития дистальной эмболии во время ЧКВ. Прямое стентирования является независимым предиктором, влияющим на уменьшение частоты развития дистальной эмболии во время ЧКВ.
6. Определено негативное влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели максимального уровня КФК и систолическую функцию ЛЖ. Установлено наибольшее влияние развития феномена “no-reflow” во время ЧКВ на показатели глобальной сократимости ЛЖ.
7. В группе догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ отмечается более низкий уровень максимального повышения КФК и имеется достоверно лучшая общая сократимость ЛЖ.

8. Выявлена более частая встречаемость пациентов с критериями ПИМ в группе догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ. Частота ПИМ в нашем исследовании составила 21,3% в группе фармакоинвазивной реперфузии, в группе первичного ЧКВ частота составила 7,6%. Индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии являются независимыми предикторами ПИМ.

9. В сравнении с «традиционным» инфарктом миокарда, пациенты с критериями ПИМ имеют лучшую систолическую функцию ЛЖ, что ассоциируется с меньшим объемом инфарктированного миокарда. Достижение критериев ПИМ у пациентов с ИМПСТ ассоциируется с меньшей 30 дневной смертностью.

10. Использование в качестве реперфузионной терапии ИМПСТ комбинации догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ и первичного ЧКВ, равноэффективно как у женщин, так и у мужчин, но при этом отмечается достоверно большее количество процедурных осложнений у женщин.

### **Практическая значимость работы.**

Полученные результаты показали, что тромболитическая терапия на догоспитальном этапе с последующим чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является наиболее быстрым и эффективным способом достижения полной реперфузии, что способствует сохранению систолической функции ЛЖ и снижению госпитальной и 30-дневной летальности.

Основываясь на полученных результатах, можно рекомендовать проведение коронароангиографии и последующей реваскуляризации по показаниям всем пациентам после догоспитальной тромболитической терапии, независимо от достижения критериев реперфузии и клинического состояния.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на III Российском съезде интервенционных кардиоангиологов. Россия Москва 24-26 марта 2008 года и на IV Съезде кардиологов Уральского Федерального Округа Россия Ханты-Мансийск 17-18 февраля 2009 года.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Комбинирование успешной догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ в сравнении с первичным ЧКВ приводит к более полной реперфузии у пациентов с ИМПСТ.
2. Всем пациентам после успешной ТЛТ необходимо проводить КАГ для ангиографической оценки состояния коронарного русла и эффективности реперфузии.
3. При проведении ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ в сравнении с первичным ЧКВ отмечается меньший расход контрастного вещества, меньшее время процедурной флюороскопии и меньшее количество используемых стентов.
4. Проведение ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ в период от 6 до 24 часов безопасно и ассоциируется с меньшей частотой развития феномена “no-reflow” и дистальной эмболии.
5. Предикторами развития ПИМ у пациентов с ИМПСТ являются индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии.

### **Внедрение в практику.**

Результаты исследования внедрены в работу клиники 33 ГКБ, МО «Новая Больница» г. Екатеринбурга. На их основании разработаны алгоритмы ведения

пациентов после успешной тромболитической терапии. Материалы и результаты работы используются при преподавании на кафедре кардиологии ФПК и ПП УГМА.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 9 в журналах реферируемых ВАК.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа занимает 162 страницы машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа оформлена 34 таблицами и 54 рисунками. В списке литературы имеется 192 источника, из них 9 отечественных и 183 зарубежных автора.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### I.1 Эпидемиология инфаркта миокарда

Коронарный атеросклероз - заболевание с различными гетерогенными факторами риска, с генетической предрасположенностью и прогрессирующим. Это заболевание может манифестировать с ранних лет, но обычно поражает людей среднего возраста. Термин инфаркт миокарда впервые применил Marie в 1896 [56]. Типичная клиническая картина инфаркта миокарда стала известна благодаря работам петербургского врача Кернига В.М. (1892, 1904). Первое систематизированное описание клиники инфаркта миокарда было сделано в 1909 г. российскими терапевтами Образцовым В.П. и Стражеско Н.Д. [7].

Сердечно сосудистые заболевания, в первую очередь ИБС, на долю которой приходится более половины всех случаев смерти в нашей стране, остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения в большинстве экономически развитых стран мира. ИБС – одно из основных заболеваний человека, значительно снижающих качество жизни в группе населения старше 45 лет и в дальнейшем приводящих к летальному исходу [4].

По результатам эпидемиологического исследования Всемирной Организации Здравоохранения MONICA среди умерших от ИБС в возрасте от 35 до 64 лет инфаркт миокарда зарегистрирован в 70% случаев [174]. Данные из Американской ассоциации кардиологов (АНА) свидетельствуют о распространенности инфаркта миокарда в США от 1,9% до 5,2%, которые варьируются в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. В Соединенных Штатах ежегодно регистрируется более 500 тысяч первичных инфарктов и более 300 тысяч повторных [14]. Отмечается, что за последнее десятилетие происходит уменьшение относительной доли пациентов с ИМПСТ (по данным регистра NRMII от 36% до 27%). В то же время растет количество

ИМБПСТ (рост с 45% до 63%) [147]. Это связывают с ростом использования тропониновых тестов в диагностике ИМ, обладающих высокой чувствительностью.

В России общая заболеваемость ИБС составляет более 6 тыс. на 100 тысяч населения, при этом доля смертности от инфаркта миокарда составляет около 3% от всей смертности населения [2]. По неполным данным в 2008 году общее число госпитализированных больных с острым инфарктом миокарда в Российской Федерации составило более 250 тысяч человек [3].

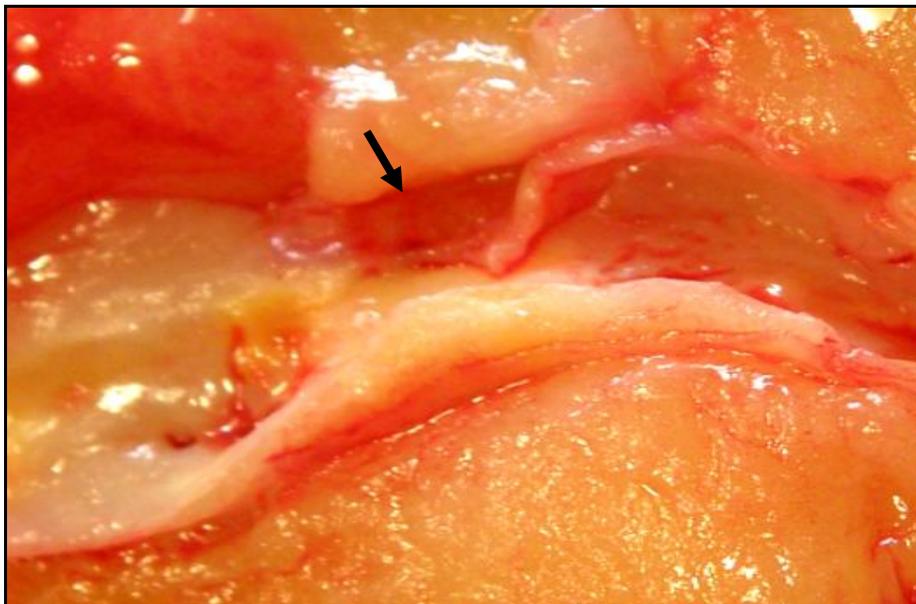
Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в технике реанимации и поддержании жизни больных с кардиальной патологией, острый инфаркт миокарда все еще связан с высокой смертностью. В нашей стране около 16% больных, доставленных в больницы с диагнозом острый инфаркт миокарда, умирают в больничных стенах (ежегодно умирает более 40 тысяч человек). В США и развитых европейских странах госпитальную летальность при ИМ удалось снизить до 9,5% и ниже [147] в первую очередь в связи с использованием реперфузионных методов лечения.

## **I.2 Патологические особенности коронарного тромбоза**

Большинство инфарктов миокарда случаются у пациентов с коронарным атеросклерозом и обычно ассоциируются с внутрисосудистым пристеночным тромбозом. Предполагается, что в основе всех острых коронарных синдромов лежит разрыв “покрышки” атеросклеротической бляшки и образование пристеночного тромба, который приводит к полной или частичной окклюзии магистральной коронарной артерии [38, 73]. Выделяют два механизма этого процесса – разрыв и эрозию бляшки.

Разрыв атеросклеротической бляшки - этот механизм считается наиболее частой причиной атеротромбоза в коронарных сосудах. Разрыв бляшки впервые был описан Virchow в середине 19 века, который выявил наличие некротического ядра в атеросклеротической бляшке и высказал предположение о возможной роли воспалительного процесса в патогенезе

атеросклеротического поражения [171]. Arbustini и соавт. выявили коронарный тромбоз у 98% пациентов с клинически документированным инфарктом миокарда, при этом в 75% случаев причиной тромбоза был разрыв атеросклеротической бляшки [18]. Внешний вид разрыва атеросклеротической бляшки представлен на рисунке 1:

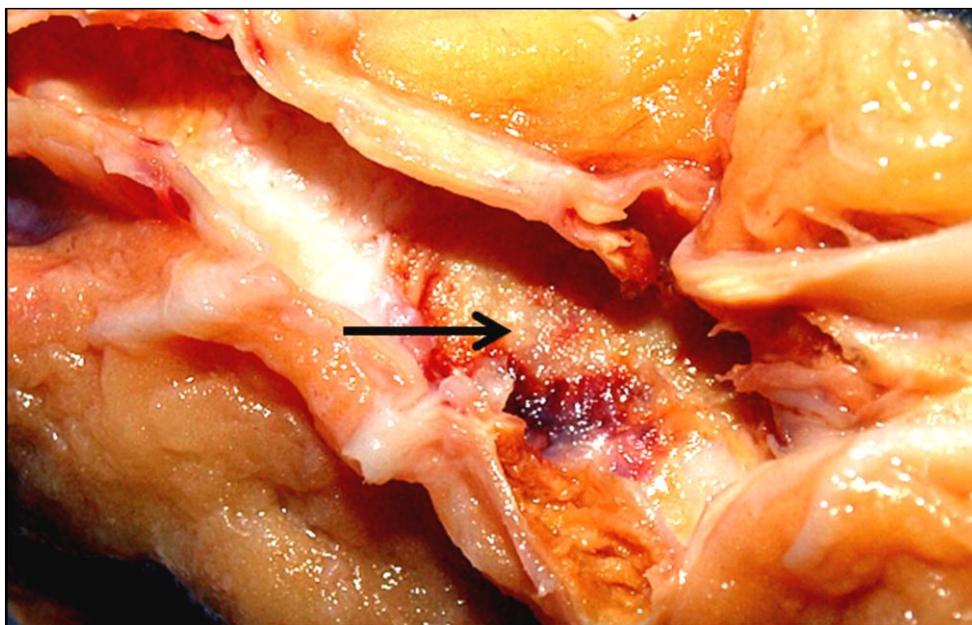


**Рис. 1.** Фото разрыва атеросклеротической бляшки (указано стрелкой) правой коронарной артерии у 53 летней женщины умершей от ИМ (*собственный материал*).

При разрыве атеросклеротической бляшки липидное ядро вступает в контакт с кровью. Липидные массы в свою очередь высоко тромбогенны за счет присутствия в них тканевого фактора свертываемости крови. Величина зоны повреждения может быть различной – от 100 мкм до нескольких миллиметров. В любом случае, когда повреждение достаточно велико, кровь проникает в бляшку и внутри нее начинает образовываться богатый тромбоцитами тромб, в результате возникает типичная ангиографическая картина стеноза с неровными контурами и дефектами наполнения. В дальнейшем тромб может реабсорбироваться (вследствие чего степень выраженности стеноза остается такой же, как до распада бляшки) или расти в просвет сосуда и даже вызвать его окклюзию [45, 67, 190].

При аутопсии умерших внезапной коронарной смертью в 65-70% случаев причиной атеротромбоза был разрыв бляшки, только в 25-30% случаев выявлялась эрозия атеросклеротической бляшки [182]. Помимо этого были отмечены половые различия в причинах коронарного тромбоза, приведшего к инфаркту миокарда. Arbustini показал, что в 37% случаев коронарный тромбоз у женщин ассоциировался с эрозиями, у мужчин это наблюдалось только в 18% случаев [18].

Эрозия атеросклеротической бляшки - при этом механизме коронарного тромбоза имеется только поверхностное повреждение интимы и образуется не покрытая эндотелием область, к которой прилипают тромбоциты с образованием пристеночного тромба. Размер тромба может варьироваться от очень небольшого, когда тромб определяется только под микроскопом, до тотального, вызывающего окклюзию сосуда. Главной чертой этого механизма является то, что бляшка остается интактной – разрыв фиброзной капсулы отсутствует, липидное ядро не повреждается [18, 29, 68]. Внешний вид эрозии атеросклеротической бляшки представлен на рисунке 2:



**Рис. 2.** Фото эрозии атеросклеротической бляшки (указано стрелкой) правой коронарной артерии у 58 летнего мужчины умершего от ИМ (*собственный материал*).

### **I.3 Методы лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST**

При возможности на ранних этапах лечение инфаркта миокарда сводится к экстренной реваскуляризации миокарда ([тромболизис](#), [ангиопластика](#) коронарных артерий, [АКШ](#)). Медикаментозная терапия включает в себя нитраты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антикоагулянты и антиагреганты. При выраженной сердечной недостаточности возможно проведение внутриаортальной баллонной контрпульсации. При необходимости проводится подбор антиаритмической терапии. В отдаленном периоде лечение направлено на снижение выраженности недостаточности кровообращения, а также на профилактику повторного развития инфаркта миокарда.

Реперфузия в инфаркт зависимой артерии является краеугольным камнем терапии ИМПСТ, основное внимание должно быть сфокусировано на раннем восстановлении антеградного кровотока по инфаркт зависимой артерии [22].

*«Реперфузионная терапия показана всем пациентам с клиникой грудной боли (дискомфортом) < 12 часов и сопровождающейся подъемом сегмента ST или возникшей блокадой НППГ. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A»* [14].

Существуют два метода реперфузионной терапии, первый – фармакологическая реперфузия с использованием тромболитика и второй метод – механическая реперфузия с помощью первичной коронарной ангиопластики [155].

#### **Реперфузионная тромболитическая терапия.**

С момента первых клинических применений тромболитических препаратов при остром инфаркте миокарда прошло более 40 лет [141, 173]. Следует особо подчеркнуть вклад отечественной школы в развитие тромболитической терапии при инфаркте миокарда. Чазов Е.И. и соавт. в 1961 г., Панченко В.М. в 1964 г., Алейникова Л.И. в 1965 г. опубликовали результаты, показавшие, что введение тромболитического препарата – фибринолизина - больным ИМ уменьшает объем поражения миокарда,

способствует более быстрому восстановлению ЭКГ и уменьшает смертность. Впервые в мире в 1963 г. врачами кардиологической бригады Свердловской скорой помощи В. Фиалко и В. Белокриницким был проведен догоспитальный тромболитический фибринолизин у больного с острым инфарктом миокарда. В 1976 году Е.И. Чазов и соавт. впервые в мире осуществили успешное введение фибринолизина в коронарную артерию у пациента с ИМ [8]. Было установлено, что основными факторами, определяющими конечный размер ИМ, являются время до достижения реперфузии миокарда и развитость коллатералей [1].

Группа исследователей тромболитической терапии (FTT) в 1994 году провела мета-анализ результатов 9 рандомизированных исследований (>1000 пациентов на одно исследование, в сумме >58 тысяч пациентов) по использованию фибринолитической терапии при ИМПИСТ. Результаты мета-анализа представлены на рисунке 3:

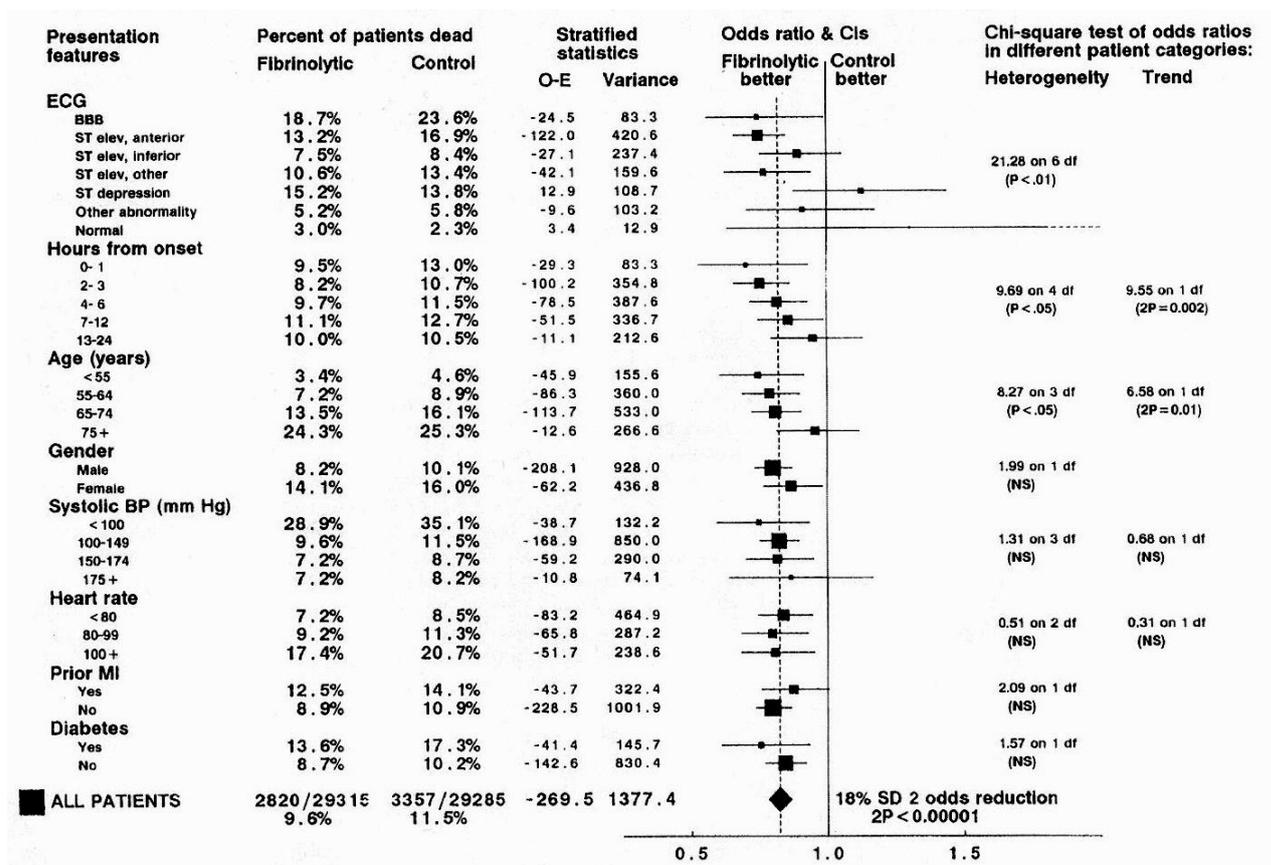


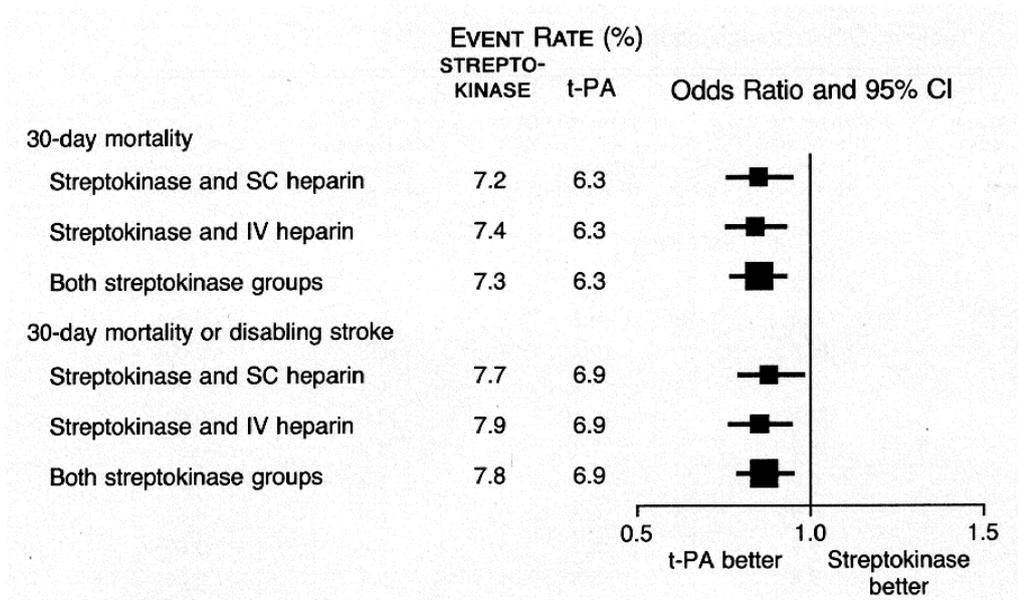
Рис. 3. Преимущества тромболитической терапии по данным «Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group»

Мета-анализ показал выраженное 18% снижение 35-дневной летальности при использовании ТЛТ (спасалось 18 жизней на 1000 пациентов). При этом наибольшее снижение летальности отмечалось в группе пациентов с блокадой ЛПНГ, ИМ передней локализации (спасение 49 и 37 жизней на 1000 пациентов соответственно). Самый большой эффект от ТЛТ был тогда, когда терапия начиналась в течение первых трех часов от начала клиники ИМ, при использовании ТЛТ спустя 12 часов пользы не было. Наибольшее снижение летальности отмечалось у молодых пациентов, больных с диабетом, пациентов с низким АД (систолическое АД <100 мм.рт.ст.) и у пациентов с тахикардией (>100 у/мин.). Было отмечено, что у пациентов с ИМ, сопровождающимся депрессией сегмента ST, применение ТЛТ повышало летальность на 14% [100]. Польза применения ТЛТ при ИМПСТ достигается спасением миокарда за счет снижения размера инфаркта, улучшения региональной и глобальной сократимости миокарда, положительного воздействия на ремоделирование миокарда и снижения электрической нестабильности [13, 120].

Согласно существующим в настоящее время российским рекомендациям [5], ТЛТ (при отсутствии противопоказаний) показана всем пациентам с ИМПСТ с элевацией сегмента ST >0,1 мВ как минимум в двух последовательных отведениях или при появлении новой блокадой ЛНПГ в первые 12 часов от начала заболевания. Введение тромболитика оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> с направленным вверх зубцом T). Считается, что благоприятное влияние ТЛТ сохраняется как минимум на протяжении последующих 20 лет.

Наиболее часто в качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный t-РА (альтеплазу) и его модификацию – теноктеплазу (метализе). При использовании стрептокиназы коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев. Преимущества рекомбинантного t-РА и его производных - в отсутствии антигенности и в

тропности к фибрину тромба (в отличие от стрептокиназы), что повышает частоту восстановления коронарного кровотока в среднем до 70% [5]. Прямое сравнение разных режимов введения стрептокиназы и t-PA в исследовании GUSTO, показало преимущество последнего препарата [149]. Эти данные представлены на рисунке 4:



**Рис. 4.** Преимущества t-AP в сравнении со стрептокиназой по данным GUSTO trial 1993 г.

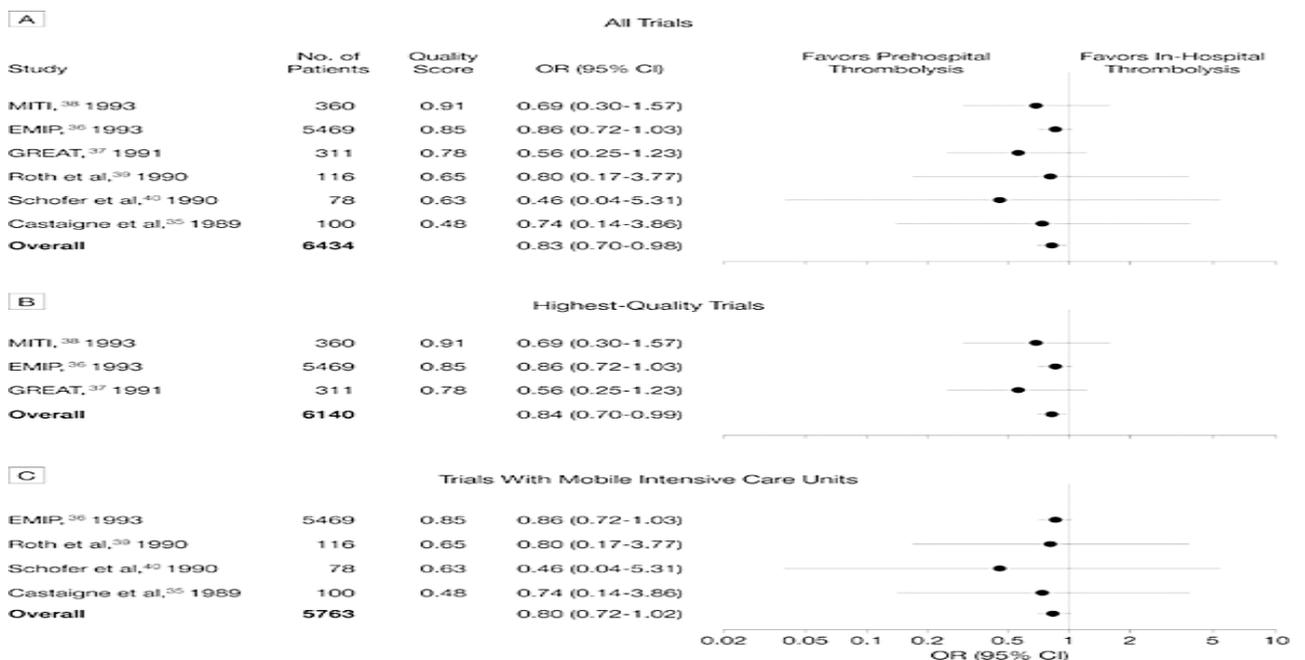
Практическое отличие тенектеплазы от альтеплазы в том, что препарат можно использовать в виде однократного болюса (вследствие более длительного периода полувыведения), это особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе.

Несмотря на простоту и эффективность ТЛТ в первые часы ИМПСТ, фармакологическая реперфузия имеет значительные ограничения в первую очередь ввиду довольно большого списка противопоказаний (как абсолютных, так и относительных) [5]. Противопоказания к ТЛТ отмечаются до 27%, частота достижения реперфузии достигается максимально в 85% [33, 136, 137]. Кроме этого, показатель поздней реокклюзии ИЗА после успешной ТЛТ может достигать 30%, что может стать причиной повторного инфаркта [27, 186].

## Догоспитальный тромболизис.

Несмотря на значительные успехи и развитие за последние десятилетия двух методов реперфузионной терапии (ТЛТ и ПЧКВ), 30-дневная летальность от ИМПСТ остается на уровне 6-10%. Клинические исследования показали, что продолжительность коронарной окклюзии является ключевым фактором, влияющим на размер инфаркта миокарда и выживаемость. Уменьшение временной задержки реперфузии зависит не только от сокращения временного фактора, но и от того, когда и где это произошло. Сокращение времени реперфузии гораздо важнее в первые 1-2 часа ИМПСТ, чем в более поздние сроки. Очень раннее восстановление коронарной перфузии у пациентов с ИМПСТ возможно с помощью догоспитальной ТЛТ [71]. Догоспитальное проведение ТЛТ может снизить летальности при ИМПСТ до 2-4% [17, 172].

Опубликованный в 2000 году мета-анализ 6 рандомизированных исследований (сравнение догоспитальной и госпитальной ТЛТ у пациентов ИМПСТ) показал значительное снижение всех случаев смерти при догоспитальной ТЛТ [131]. Данные этого мета-анализа представлены на рисунке 5:

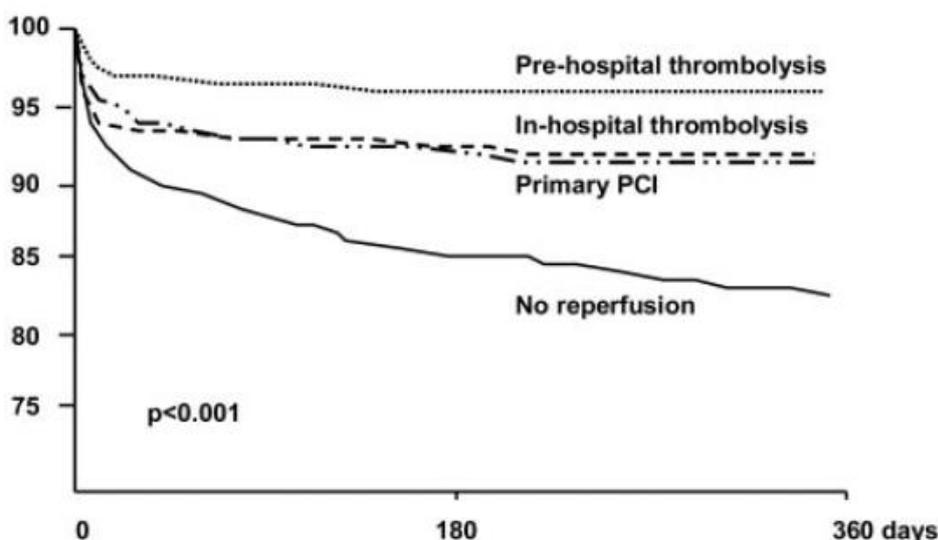


**Рис. 5.** Влияние догоспитальной ТЛТ на госпитальную смертность, по данным мета-анализа (Morrison и соавт.)

Среднее время «симптом-игла» в группах догоспитальной ТЛТ составил 104 минуты, в группах госпитальной ТЛТ этот показатель составил 162 минуты ( $P=0,007$ ). В исследовании ER-TIMI 19 (с ретеплазой) от 2002 года догоспитальная ТЛТ проводилась на 32 минуты быстрее, чем в контрольной группе ( $P<0,0001$ ). В течение первых 30 минут после первого медицинского контакта 49% пациентов получали первый болюс фибринолитика, в контрольной группе таких было только 5%, госпитальная летальность при этом составила 4,7% [132].

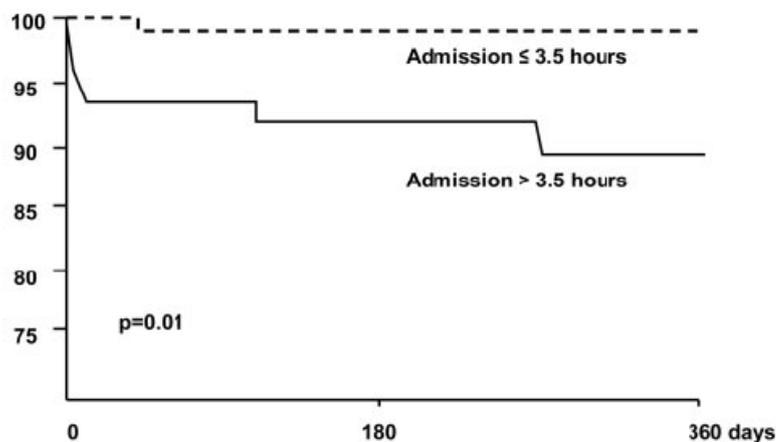
В исследовании ASSENT-3 PLUS, включившем 1639 пациентов с ИМПСТ, догоспитальную ТЛТ в течение первых двух часов от начала симптомов ИМ получило 53% пациентов [183].

Французский национальный регистр USIC 2000 Registry, включивший 1922 пациента с ИМПСТ, показал преимущество догоспитальной ТЛТ не только перед госпитальной, но и перед ПЧКВ. Больничная летальность после догоспитальной ТЛТ составила 3,3%, в группе госпитальной ТЛТ 8%, при ПЧКВ 6,7%, а у пациентов без реперфузии летальность была 12,2%. Годичная выживаемость также была выше в группе догоспитальной ТЛТ, эти данные представлены на рисунке 6:



**Рис. 6.** Кривая Каплана-Мейера годичной выживаемости при различных типах реперфузионной терапии (по данным регистра USIC 2000).

У пациентов, получивших догоспитальную ТЛТ и поступивших в госпиталь не позднее 3,5 часов от начала клиники, госпитальная летальность была 0%, годовичная выживаемость составила 99% [42], рисунок 7:

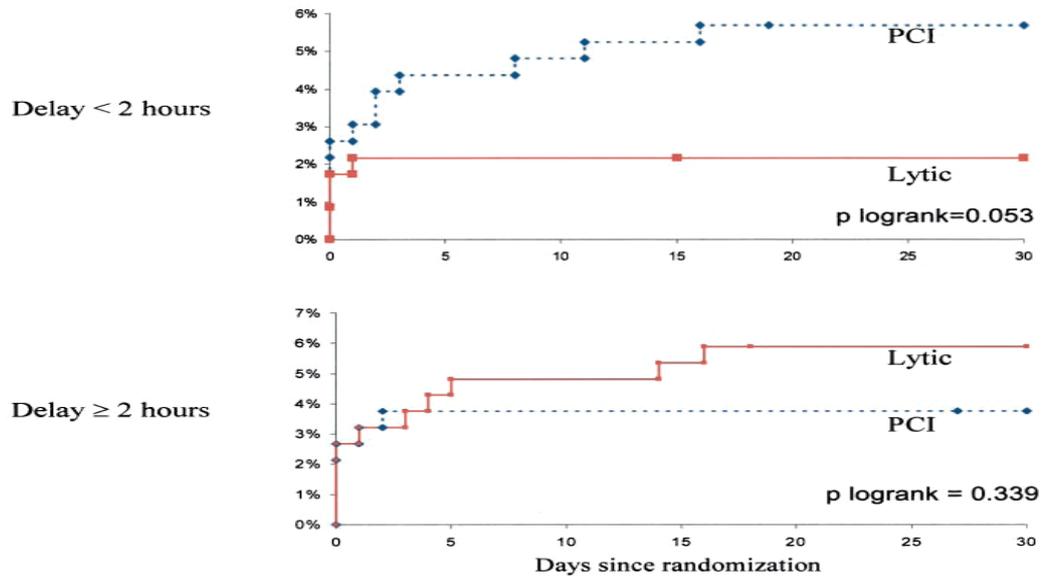


**Рис. 7.** Годичная выживаемость у пациентов с догоспитальной ТЛТ в зависимости от времени госпитализации (по данным регистра USIC 2000).

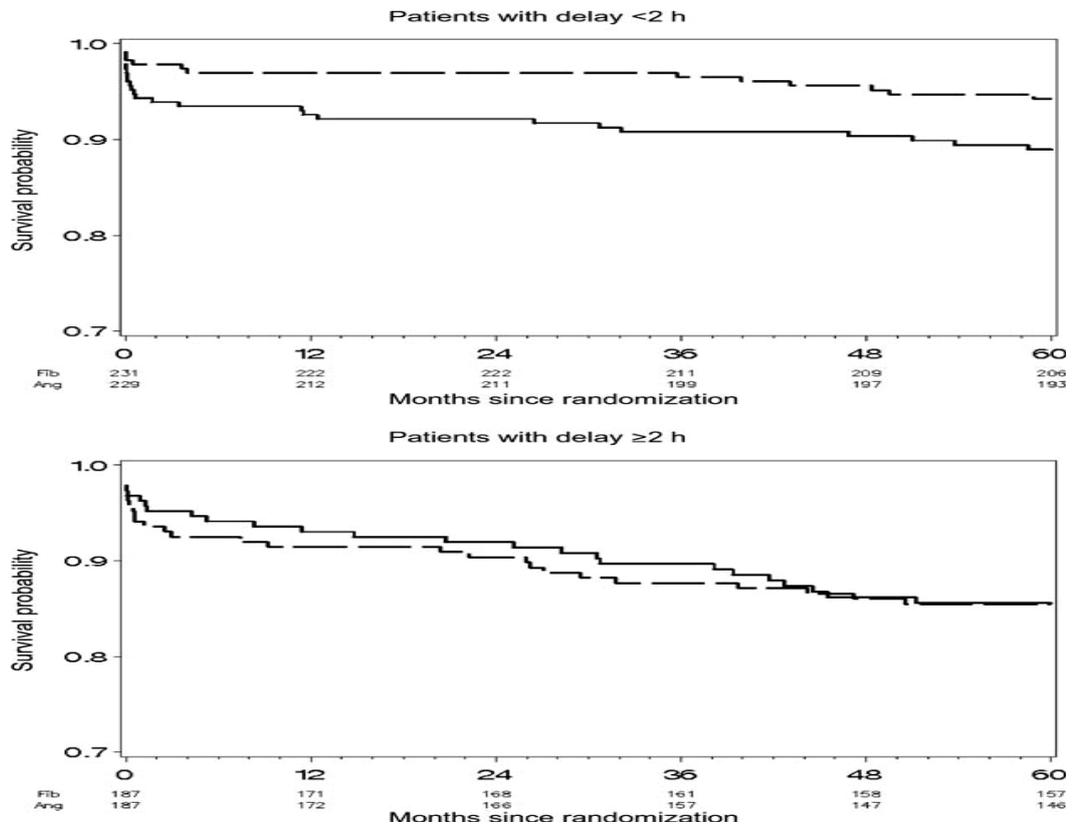
Исследование САРТИМ от 2002 года было первым, где напрямую сравнивались догоспитальная ТЛТ и ПЧКВ. Оказалось, что в группе догоспитальной ТЛТ с временем от начала клиники <2 часов госпитальная летальность была ниже, чем в группе ПЧКВ - 2,2% против 5,7%, при этом в группе догоспитальной ТЛТ с временем >2 часов от начала ИМ летальность составила 5,9% против 3,7% при ЧКВ. Подобные результаты были получены и в отношении частоты развития кардиогенного шока – 1,5% в группе ТЛТ против 5,3% в группе ЧКВ (в случаях < 2 часов от начала ИМ). Исследователи сделали вывод, что догоспитальная ТЛТ может быть лучшим выбором реперфузионного лечения в период до 2 часов от начала клинических проявлений ИМ [163].

В дальнейшем были отслежены отдаленные 5-летние результаты этого исследования, которые опубликованы в 2009 году [23]. Оказалось, что полученное преимущество догоспитальной ТЛТ прослеживается и на протяжении 5 лет. Если в общей группе догоспитальной ТЛТ 5-летняя летальность достоверно не отличалась от ПЧКВ (9,5% ТЛТ против 12,6% ЧКВ),

то в подгруппе < 2 часов от начала ИМ эта разница была достоверной (5,8% ТЛТ и 11,1% ЧКВ). Непосредственные и отдаленные результаты исследования САРТИМ показаны на рисунках 8,9:

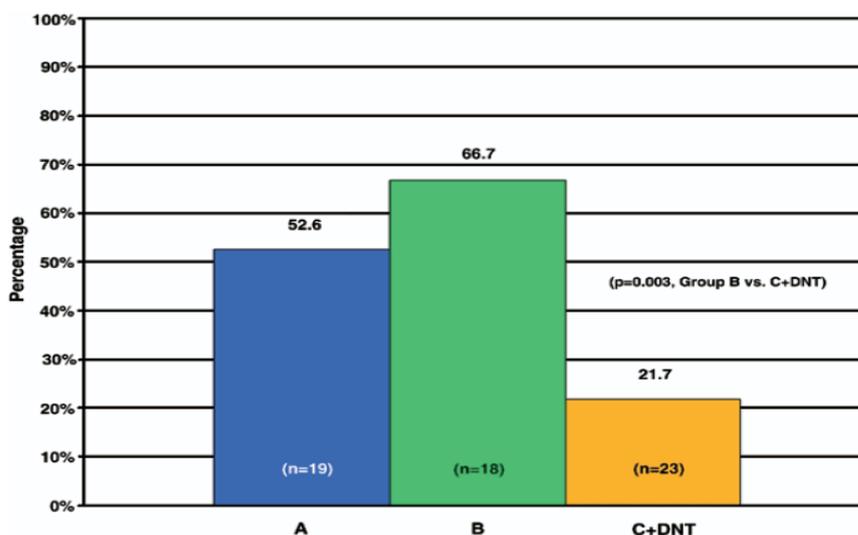


**Рис. 8.** 30 дневная летальность в исследовании САРТИМ в зависимости от времени начала реперфузионной терапии.



**Рис. 9.** 5-ти летняя летальность в исследовании САРТИМ в зависимости от времени начала реперфузионной терапии.

В опубликованном в 2007 году пилотном исследовании PATCAR было показано, что догоспитальная ТЛТ вместе с экстренным ЧКВ снижает время наступления реперфузии и улучшает ангиографический индекс миокардиальной перфузии в сравнении с изолированной догоспитальной ТЛТ и ПЧКВ [159]. В исследование вошло 73 пациента, которых разделили на три группы. Группа “А” – догоспитальный тромболитический с полной дозой ретеплазы и последующим ЧКВ в течение 48 часов, группа “В” – догоспитальная ТЛТ с ½ дозой ретеплазы и ЧКВ, и контрольная группа “С” с первичной ЧКВ. Госпитальная летальность составила 0%, 4,8% и 3,8% соответственно (различия недостоверны), при этом финальный индекс миокардиальной перфузии оказался достоверно выше в группах комбинированного лечения. Данные представлены на рисунке 10:



**Рис. 10.** Процентное соотношение пациентов с финальным индексом TIMI миокардиальной перфузии  $\geq 10$  по ИЗА (по данным ангиографии в исследовании PATCAR).

Но, несмотря на привлекательность стратегии рутинной догоспитальной ТЛТ, имеются серьезные препятствия, связанные с противопоказаниями к проведению ТЛТ и трудностями отбора подходящих для этого вида лечения пациентов [92]. По данным некоторых авторов только немногим более 10% пациентов с ИМПСТ подходят для догоспитальной ТЛТ [34].

### **Экстренная коронарография в острую стадию ИМ.**

Впервые о диагностическом потенциале и безопасности коронарной ангиографии в первые часы ИМПСТ было сообщено более двадцати лет назад [54]. Как прелюдия к первичной коронарной ангиопластике экстренная коронарография имела несколько достоинств. Знание коронарной анатомии значительно облегчало ведение экстренных пациентов. С помощью экстренной коронарографии выделялась подгруппа пациентов, которых можно было рано выписать (в течение 2-3 дней) после острых коронарных эпизодов [89]. Кроме этого, определялось 5-10% пациентов с ИМПСТ, у которых в связи с коронарной анатомией были показания к операции АКШ (например, пациенты со стволовым поражением или трехсосудистым поражением коронарных артерий) [66].

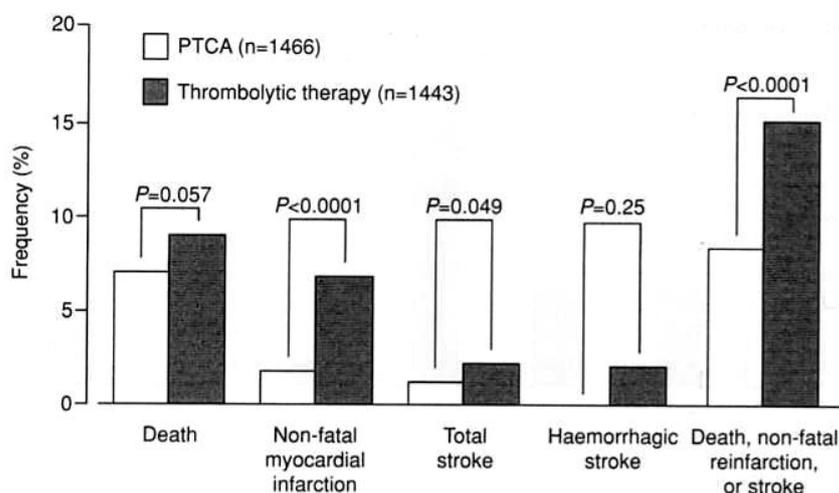
Некоторым пациентам с симптоматикой и признаками ИМ не требовалось проведение реперфузионной терапии, это можно было определить только с помощью коронарографии. К таким относятся пациенты со спонтанной реперфузией ИЗА, с мелкой ИЗА, пациенты без тромботической окклюзии коронарной артерии или больные с другими заболеваниями, «имитирующими» ИМ (инфарктоподобные изменения на ЭКГ) [47]. Наконец, с помощью экстренной коронарографии можно было выявить пациентов с расслаивающей аневризмой аорты, которым требуется срочная хирургическая помощь.

### **Первичная коронарная ангиопластика у пациентов как вариант реперфузионной терапии.**

Ангиопластика при ИМПСТ сначала рассматривалась как спасительная терапия при неуспешном тромболизисе и изучалась как дополнительная терапия к тромболизису, которая могла быть выполнена немедленно (в течение часов), в раннем периоде (в течение 1-2 дней), отсрочено (спустя 2 дня) или планово при резидуальной ишемии, постинфарктной стенокардии. Первичная ангиопластика без предшествующей тромболитической терапии была впервые описана в 1983 году [93]. С того времени первичная ангиопластика стала

альтернативной реперфузионной терапией у пациентов - кандидатов на тромболитический метод выбора у пациентов с ИМПСТ, у которых имеются противопоказания к тромболитической терапии [69].

В 2003 году был опубликован метаанализ 23 рандомизированных исследований (Keeley и соавт.) по сравнению ТЛТ и ПЧКВ у пациентов с ИМПСТ [110]. Мета-анализ продемонстрировал, что первичная ЧКВ в сравнении с ТЛТ показала значительное снижение смертности в раннем периоде (7% против 9%), нефатального повторного инфаркта (3% против 7%) и частоты инсульта (1% против 2%). Некоторые результаты мета-анализа представлены на рисунке 11:



**Рис. 11.** Мета-анализ 23 РКИ ЧКВ против ТЛТ у пациентов с ИМПСТ.

Эти результаты сохранялись в долговременном периоде наблюдения и не зависели от типа используемого тромболитика. Частота внутричерепных кровоизлияний была гораздо ниже в группе ЧКВ, несмотря на то, что общий риск кровотечений при ПЧКВ был выше.

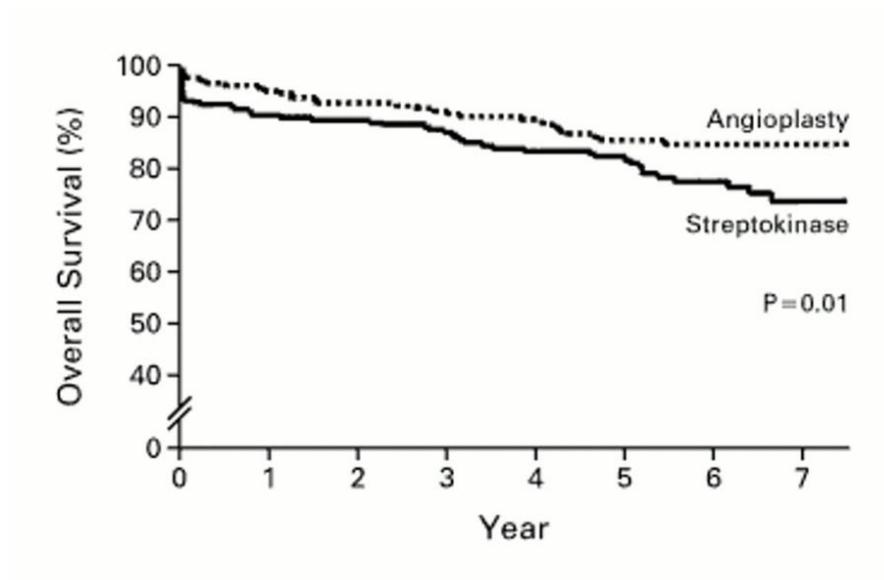
Долговременные результаты ПЧКВ оценивались в голландском исследовании Zwolle, где 395 пациентов с ИМ рандомизировались на группы ангиопластики и тромболитического (стрептокиназа) [191]. В периоде 5-7 лет отмечалось значительное снижение смертности в группе ангиопластики в

сравнении с тромболитической группой (13% против 24%) и снижение частоты нефатального повторного инфаркта (6% и 22%).

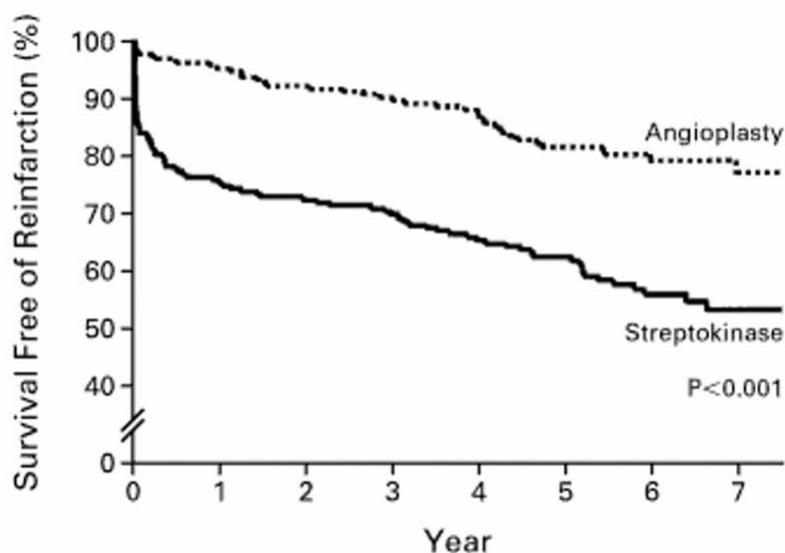
Несколько рандомизированных исследований специально оценивали проведение ПЧКВ у пациентов, относящихся к группам высокого риска. Так Garcia E. и соавт. рандомизировали 220 пациентов с ИМПСТ передней локализации и сравнили ПЧКВ против альтеплазы. Выявилось значительное преимущество ЧКВ в снижении госпитальной летальности – 2,8% против 10,8% [74]. Группа Zwolle рандомизировала 87 пациентов старческого возраста (>75 лет) и сравнила ЧКВ и ТЛТ стрептокиназой (стрептаза). Было обнаружено снижение 30-дневных комpositных конечных точек в виде смерти, нефатального реинфаркта и инсульта при проведении ПЧКВ до 8,7% против 29,3% в группе ТЛТ [46]. Преимущества ПЧКВ выявились и у пациентов с передней локализацией ИМПСТ [96].

Таким образом, наибольшую пользу ПЧКВ имеет у пациентов высокого риска. Достижение нормального антеградного кровотока (градации TIMI 3) по ИЗА критично для клинических исходов как после первичного ЧКВ, так и после ТЛТ [168]. ПЧКВ позволяет получить более высокую частоту кровотока TIMI 3 по ИЗА, чем ТЛТ. ПЧКВ, проведенное опытным оператором, восстанавливает нормальный кровоток по инфаркт связанному сосуду (TIMI 3) более чем у 90% пациентов, при этом частота реокклюзии небольшая [186], для сравнения - частота достижения нормального кровотока по ИЗА после ТЛТ достигается только у 50-70% пациентов. Если сравнивать ПЧКВ и ТЛТ, то более эффективное восстановление миокардиальной перфузии при ЧКВ ведет к лучшим результатам лечения у пациентов с ИМПСТ [50].

Преимущество клинического эффекта ЧКВ перед ТЛТ в виде снижения смертности и частоты реинфаркта сохраняется в долговременном периоде. Это было продемонстрировано в исследовании RAMI, проведенном группой Zwolle [191]. Данные исследования представлены на рисунках 12,13:



**Рис. 12.** Кривая Каплана-Мейера по общей долговременной выживаемости в группах первичной ЧКВ и ТЛТ.



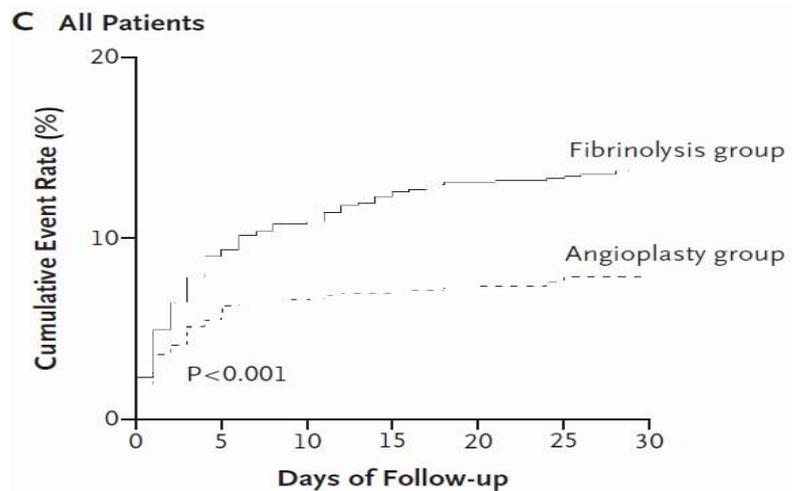
**Рис. 13.** Кривая Каплана-Мейера по долговременной выживаемости без реинфаркта в группах ПЧКВ и ТЛТ.

Keeley и соавт. также сообщали о преимуществах ПЧКВ перед ТЛТ в долговременном периоде (средний срок наблюдения от 6 до 18 месяцев) [110]. Проходимость ИЗА в долговременном периоде оставалась значительно выше при ЧКВ, и этот показатель можно было еще более улучшить при использовании стентирования ИЗА [88, 129, 166].

С учетом лучшей безопасности и большей эффективности первичная ангиопластика стала методом выбора реперфузионного лечения пациентов с ИМПСТ в тех клиниках, где она доступна.

Однако, несмотря на то что ЧКВ превосходит ТЛТ практически по всем показателям, ее применение лимитируется доступностью и временной задержкой при транспортировке пациентов с ИМПСТ в катетеризационные лаборатории. В связи с этим было проведено несколько крупных исследований, оценивающих оптимальную реперфузионную стратегию для пациентов, поступающих в госпитали без инвазивной службы. Наиболее известными исследованиями в этой области стали DANAMI-2 и PRAGUE-2.

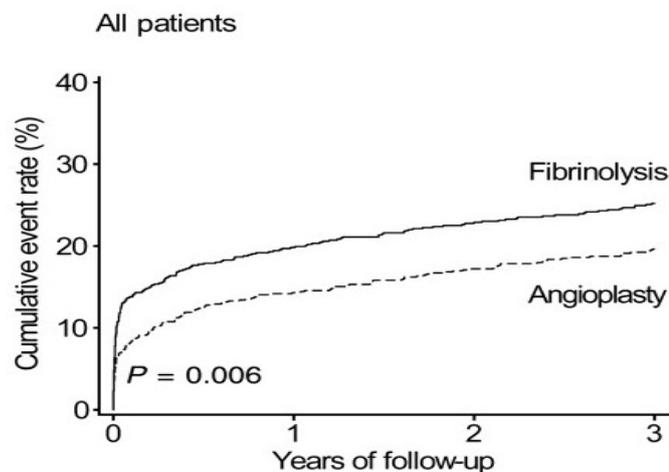
В датском исследовании DANAMI-2 сравнивались две рандомизированные группы пациентов (общее количество 1572 человек) с ИМПСТ. Первая группа пациентов получила ТЛТ в/в болюсом альтеплазы, а в другой группе проводилось ПЧКВ. Важной особенностью в этом исследовании было то, что 96% пациентов в группе ЧКИ было транспортировано из локальных госпиталей в центры ЧКИ в течение двух часов после рандомизации. Исходы по композитным первичным точкам (смерть, реинфаркт или инсульт в течение 30 дней) были следующими: в группе ЧКВ 8,5% против 14,2% в группе ТЛТ (проводилась в локальных госпиталях). Особенно большая разница была в снижении частоты реинфарктов в группе ЧКВ [12]. Основным выводом исследования был таков: стратегия транспортирования пациентов с ИМПСТ в инвазивные центры для проведения ПЧКВ превосходит стратегию проведения ТЛТ «на месте» в том случае, если транспортировка составляет не более двух часов. К сожалению, воспроизвести такой результат возможно далеко не во всех странах. Как отмечают американские исследователи, в США среднее время перевода пациента из «госпиталя в госпиталь» составляет 180 минут (настоящая российская действительность не позволяет даже надеяться и на это). Общие 30-дневные результаты исследования DANAMI-2, включающие смерть, реинфаркт и инсульт, приведены на следующем рисунке 14:



**Рис. 14.** Кривая Каплана-Мейера по 30 дневным результатам DANAMI-2.

В 2008 году были опубликованы трехлетние результаты исследования DANAMI-2, в них сохранялось превосходство ПЧКВ над ТЛТ [30].

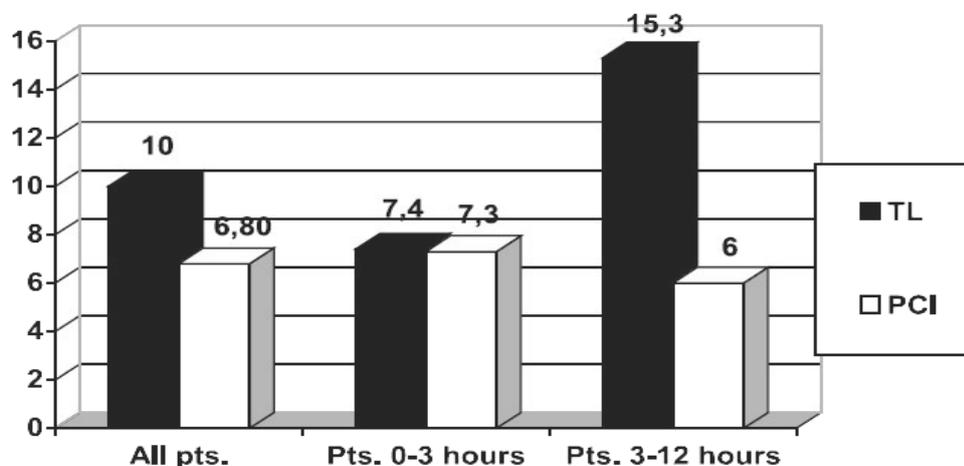
Трехлетние результаты по композитным точкам представлены на этом рисунке 15:



**Рис. 15.** Кривая Каплана-Мейера по 3-х летним результатам DANAMI-2.

Подобное исследование проводилось и в Чешской республике - исследование PRAGUE-2. В исследовании рандомизировалось 850 пациентов с ИМПСТ <math>< 12</math> часов от начала клинических проявлений. Первая группа пациентов транспортировалась в ближайший госпиталь для проведения ТЛТ (группа ТЛТ,  $n=421$ ), другая группа транспортировалась в инвазивные центры для проведения ПЧКВ (ЧКВ группа,  $n=429$ ). Первичной конечной точкой была

30-дневная летальность. Вторичными точками были 30-дневные результаты в отношении смерти/реинфаркта/инсульта у пациентов, получивших лечение в первые три часа и в период от 3 до 12 часов от начала клиники ИМ. Максимальная дистанция транспортировки составила 120 км. Во время транспортировки отмечалось только 5 случаев осложнений (1,2%). Время «рандомизация-баллон» в группе ЧКВ составило  $97 \pm 27$  мин, «рандомизация-игла» в группе ТЛТ составила  $12 \pm 10$  мин. Летальность за 30-дневный период была 10,4% в группе ТЛТ и 6% в группе ЧКВ ( $P < 0,05$ ). Летальность у пациентов, рандомизированных  $>3$  часов от начала клиники, различалась еще больше – 15,3% в группе ТЛТ против 6% в группе ЧКВ ( $P < 0,02$ ). При этом у пациентов, рандомизированных в период до  $<3$  часов ( $n=551$ ) от начала симптомов, летальность не различалась – 7,4% в группе ТЛТ и 7,3% в группе ЧКВ. Комбинированные конечные точки были 15,2% в ТЛТ группе и 8,4% в группе ЧКВ. Основные итоги исследования PRAGUE-2 представлены на рисунке 16:



**Рис. 16.** 30-дневная летальность в PRAGUE-2.

Исследователи сделали вывод, что транспортировка пациентов в острой фазе ИМПСТ в инвазивные центры для проведения ЧКВ безопасна. Эта стратегия значительно снижает летальность у пациентов с клиническими проявлениями ИМ  $>3$  часов. Для пациентов с клиникой ИМ  $<3$  часов результаты ЧКВ не превосходят ТЛТ [185].

Исследования DANAMI-2 и PRAGUE-2 продемонстрировали, что стратегия ПЧКВ превосходит стратегию ТЛТ даже в случае задержки в проведении ЧКВ, связанной с транспортировкой пациентов из локальных госпиталей в инвазивные центры [41].

Позже было показано, что две реперфузионные стратегии имеют сходные результаты в отношении летальности, если разница между показателями “дверь-игла” и “дверь-баллон” составляет не более 60 минут. В отношении композитной конечной точки (смерть, реинфаркт и инсульт) это время составляет более 90 минут [134].

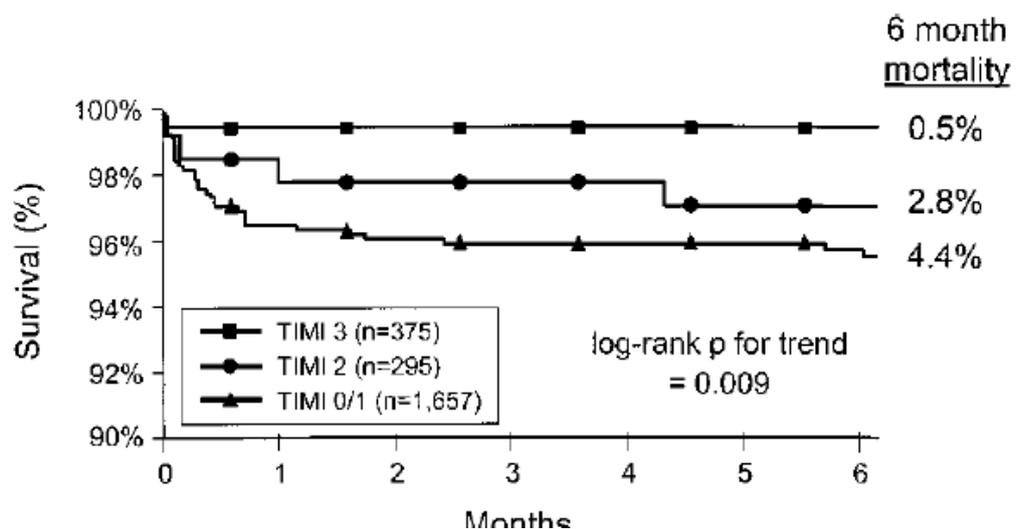
#### **I.4 Фармакоинвазивная реперфузия. Сочетанное применение ТЛТ и ЧКВ у пациентов с ИМПСТ.**

С учетом преимуществ и недостатков двух стратегий реперфузионной терапии при ИМ очень привлекательной выглядела идея совместить эти два метода лечения. В ряде исследований оценивалось сочетание предварительной ТЛТ с последующей транспортировкой больного в инвазивное лечебное учреждение для выполнения ЧКВ [58, 61]. Ожидалось, что данная тактика лечения позволит преодолеть основное ограничение, присущее механическому подходу к коронарной реперфузии – задержку во времени [176]. Проведенные на заре развития ЧКВ исследования по рутинному применению срочной ангиопластики после ТЛТ не выявили клинической эффективности такого подхода, при этом увеличивался риск кровотечений.

В ряде случаев ТЛТ при ИМПСТ не приводит к восстановлению проходимости окклюзированной коронарной артерии, тактика дальнейшего ведения таких больных была неясна. Одни врачи предпочитали не предпринимать дальнейших попыток обеспечить реперфузию миокарда, другие верили в эффективность повторного введения фибринолитика, третьи стремились как можно скорее выполнить “спасающее” (rescue) ЧКВ [53]. В пользу последнего, инвазивного подхода, свидетельствовали результаты двух исследований, выполненные в середине 1990-х годов на небольшом количестве

больных [63, 151]. Окончательную ясность внесло исследование REACT от 2005 года, которое показало эффективность спасающего ЧКВ после неуспешной ТЛТ [78, 114]. При этом остается одна из основных нерешенных проблем – отсутствие достаточно надежных неинвазивных способов выявления сохраняющейся окклюзии сосуда.

В исследовании PAMI, опубликованном в 2001 году, было выявлено, что исходный кровотока по ИЗА перед ПЧКВ, является независимым предиктором госпитальной и поздней выживаемости. Пациенты, имеющие исходный кровотока по ИЗА TIMI 3, имели 6-месячную смертность всего 0,5%, в группе с исходным кровотоком TIMI 2 летальность составила 2,8%, при исходном кровотоке TIMI 0/1 полугодовая летальность была 4,4% [165]. Эти данные представлены на рисунке 17:



**Рис. 17.** Влияние исходного кровотока по ИЗА на летальность в исследовании PAMI.

Попытки улучшить исходный кровотока по ИЗА перед ЧКВ с помощью предварительного введения тромболитика или блокатора 2Б-3А рецепторов предпринимались неоднократно. В 2005 году было опубликовано канадское исследование CAPITAL AMI, где оценивалась польза проведения ЧКВ со стентированием непосредственно после болюсного введения тромболитика теноктеплазы в сравнении с изолированной ТЛТ. Данное исследование

продемонстрировало, что проведение срочного ЧКИ после ТЛТ теноктеплазой снижает частоту повторных ишемических коронарных событий у больных ИМ с высоким риском осложнений, и при этом оно оказывается достаточно безопасным [162]. Был сделан вывод о необходимости крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и рентабельность срочного ЧКВ после ТЛТ и ПЧКВ [37, 111, 124].

Между тем результаты многоцентрового рандомизированного исследования ASSENT-4 PCI, опубликованные в 2006 году, показали, что пациенты с ИМПСТ, получившие тромболитик теноктеплазу и последующее немедленное ЧКВ, имели худшие результаты по летальности, чем пациенты, получившие только ПЧКВ. При этом довольно неожиданно выяснилось, что среднее время проведения ТЛТ+ЧКВ составило 160 мин., и время «симптом–баллон» также составило 160 мин. В этом исследовании вводилась полная доза теноктеплазы [20]. При мета-анализе наилучшие результаты были получены в группе догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ, летальность в этой группе составила 3,1%. При рандомизации в госпиталях, не имеющих ЧКВ, летальность в группе ТЛТ+ЧКВ составила 5,3% против 4,8 в группе первичной ЧКВ. При рандомизации в госпиталях, имеющих ЧКВ, летальность ТЛТ+ЧКВ была 8,5% против 5,2% в группе ПЧКВ. На основании этого крупного исследования был сделан вывод – “facilitated PCI” («подготовленное ЧКВ») не может быть рекомендовано в качестве стратегии лечения [113, 127]. Впоследствии это исследование критиковали за «невнятный» дизайн, при стентировании в группах ТЛТ+ЧКВ не было нагрузочной дозы клопидогрела (пациенты получали его после вмешательства, что противоречит современным рекомендациям) [150].

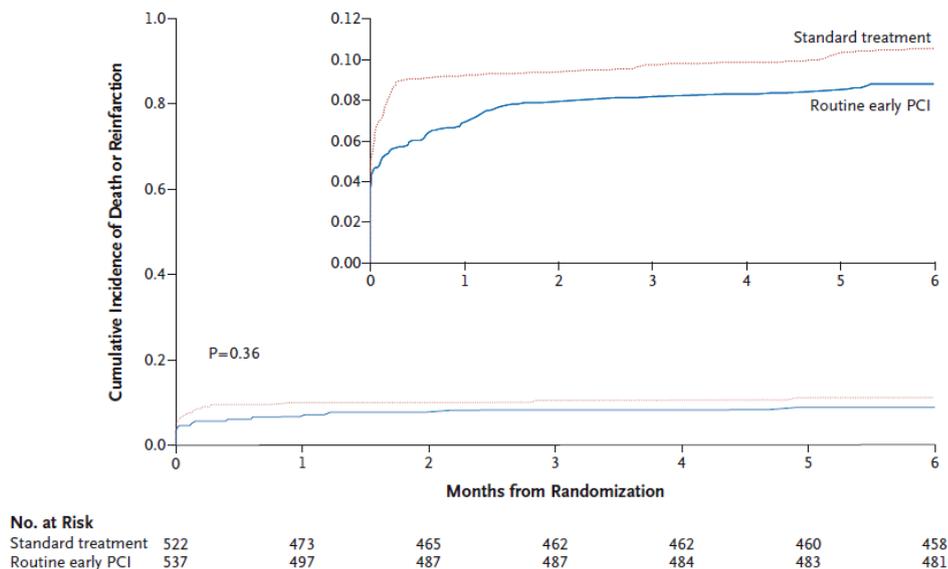
Следующим исследованием, почти «похоронившим» привлекательную идею совмещения двух стратегий реперфузии, стало исследование FINESSE, где сравнивалась «подготовленная ЧКВ» с использованием 1/2 дозы ретеплазы и абциксимаба с первичной ЧКВ [62]. Результаты этого исследования были

представлены в 2007 году на Европейском Конгрессе Кардиологов, проходившем в Вене [143]. Несмотря на то что при «подготовленной ЧКВ» было достоверно больше исходно проходимых ИЗА перед ЧКВ, госпитальные результаты эта стратегия не улучшила [65]. Позже при анализе отдаленных результатов было обнаружено, что комбинированная фармакоинвазивная стратегия улучшала годовую выживаемость у пациентов, относящихся к группе высокого риска (в первую очередь с передней локализацией ИМ) [99]. Таким образом, годовые результаты FINESSE оставили надежду на реабилитацию “facilitated PCI” [64].

В более позднем исследовании GRACIA-2 было выявлено преимущество фармакоинвазивной стратегии перед ПЧКВ, при этом ЧКВ проводилась не сразу после ТЛТ, а в промежуток от 3 до 12 часов [70]. Кроме этого, у пациентов с комбинированной терапией оказались лучше показатели миокардиальной перфузии и 6-недельного ремоделирования сократимости левого желудочка [10].

Другие исследования, касающиеся принципиальных вопросов проведения ЧКВ после ТЛТ (не сразу после ТЛТ, а во временной промежуток >6 часов), были более оптимистичными. Так, исследование CARESS in AMI, представленное на том же конгрессе, что и FINESSE, показало, что пациентам высокого риска с ИМПСТ, получившим первоначально ТЛТ, нужно проводить последующее ЧКВ, так как это улучшает их ближайший и отдаленный прогноз [49, 55, 143].

Исследование TRANSFER AMI оценивало результаты рутинной ЧКВ после лечения ТЛТ у пациентов ИМПСТ высокого риска. Это исследование, опубликованное в 2009 году, выявило что пациенты, получившие ТЛТ и транспортированные в течение 6 часов для проведения ЧКВ, имеют значительно меньше ишемических осложнений, чем пациенты, получившие стандартную терапию [32]. Полугодовые итоги исследования представлены на рисунке 18:



**Рис. 18.** Кривая Каплана-Мейера по 6-месячной выживаемости без смерти и реинфаркта по данным исследования TRANSFER AMI.

Подобная работа несколько ранее была проведена в Кракове (Польша). В этом исследовании применение фармакоинвазивной стратегии у пациентов, транспортируемых на длинные расстояния, позволило достичь сходных результатов в сравнении с пациентами, поступившими без временной задержки (несмотря на относительное повышение риска кровотечений в фармакоинвазивной группе) [59].

Стоит отметить, что в европейском руководстве по ЧКВ еще в 2005 году было рекомендовано рутинное проведение КАГ и возможного ЧКВ после успешной ТЛТ в течение первых 24 часов, независимо от клинического статуса пациента (класс рекомендаций I-A) [156]. В американском руководстве по лечению ИМПСТ это было рекомендовано только в 2009 году (класс рекомендаций II-A) [119].

В настоящее время продолжают поиски оптимального времени проведения ЧКВ после ТЛТ и наилучшей схемы комбинирования ТЛТ и ЧКВ у пациентов ИМПСТ [11, 28, 128, 192]. В недавно опубликованном греческом исследовании ATHENS PCI, где сравнивалась «подготовленное» ЧКВ с низкой

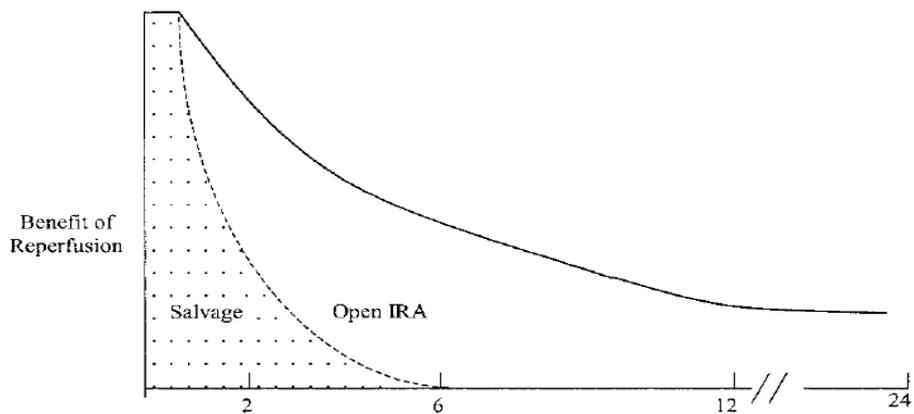
дозой тенектеплазы и ПЧКВ, фармакоинвазивная стратегия ассоциировалась с высокой частотой исходной проходимости ИЗА перед ЧКВ, при этом достоверных различий в госпитальной летальности не было [106]. К сожалению, в России имеется крайне мало публикаций и исследований по этой тактике лечения. Из опубликованных можно упомянуть работы Иоселиани Д.Г. с соавт. [6] и Фокиной Е.Г. с соавт., [9]. В этих публикациях сообщается об успешном опыте использования комбинации догоспитальной ТЛТ с ЧКВ.

### **I.5 Прерванный (“Aborted”) инфаркт миокарда.**

Реперфузионная терапия является бесспорным «золотым» стандартом для раннего лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [112]. Польза от этой стратегии возрастает экспоненциально, если терапия начинается как можно раньше [24]. Наибольшее количество спасенных жизней при реперфузионной терапии имеется в течение первого часа после начала симптоматики, этот час некоторые называют «золотым часом» [22]. С позиции логики механизм этой пользы заключается в максимальном спасении миокарда с помощью раннего восстановления адекватного коронарного кровотока, что ведет к сохранению функции левого желудочка и в конечном итоге улучшается как ранняя, так и поздняя выживаемость.

Согласно принципу «инфарктной волны», представленному Reimer и соавторами, короткое прекращение коронарного кровотока ассоциируется с небольшим размером инфаркта [146]. Временная зависимость полезного эффекта коронарной реперфузии была также подтверждена позитронной эмиссионной томографией [21]. При этом зависимость размера инфаркта от продолжительности симптомов остается до конца не выясненной.

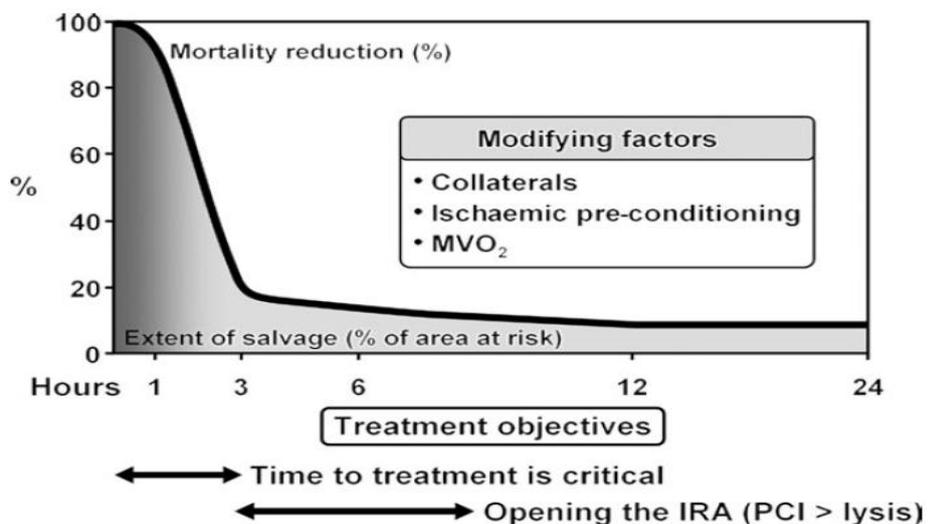
Схематично временная зависимость времени наступления реперфузии и объемом «спасенного миокарда» показана на рисунке 19:



**Рис. 19.** Временная зависимость пользы от реперфузии ИЗА.

Польза от реперфузии, по мнению Giugliano и Braunwald, четко зависит от начала симптоматики. Если реперфузия наступила в течение получаса, то возможно предотвращение ИМ; если в период от получаса до двух часов, то возможно спасение значительной части миокарда и открытие ИЗА несет дополнительную выживаемость. Реперфузия ИЗА в период от 2 до 6 часов сохраняет «полезность», хотя позволяет спасти меньшую часть миокарда [85,86].

Правда, на практике все не столь очевидно. На объем спасенного миокарда и выживаемость влияют дополнительные факторы, такие как наличие коллатерального кровотока, ишемическое preconditioning и потребление кислорода миокардом [76]. Это схематично представлено на рисунке 20:



**Рис. 20.** Временная зависимость пользы от реперфузии ИЗА и дополнительные факторы (по Gersh и соавт.)

Экспоненциальная форма кривой полезности реперфузионной терапии в снижении летальности и спасении миокарда является хорошей иллюстрацией временной зависимости лечения. Задержка в лечении увеличивает продолжительность ишемии, наибольшая польза от реперфузии имеется у пациентов с более ранними клиническими симптомами. Эти представления инициировали тактику очень ранней реперфузионной терапии, включая догоспитальный фибринолизис.

В 1985 году Koren G. и соавторы продемонстрировали наличие минимального повреждения миокарда после раннего введения стрептокиназы [118]. Девять лет спустя, в большом рандомизированном исследовании Grampian Region Early Anistreplase Trial догоспитальная терапия привела к значительному уменьшению Q инфарктов миокарда, которое коррелировало с увеличением количества малых инфарктов [142]. Сходные исследования также демонстрировали более быстрое и более полное снижение сегмента ST при догоспитальном тромболитическом лечении вследствие улучшения миокардиальной перфузии [123]. В исследовании In TIME-2 было продемонстрировано, что каждый дополнительный час задержки проведения фибринолитической реперфузионной терапии снижает на 6% возможность достижения полной (>70%) резолуции сегмента ST [15]. В исследовании ASSENT-2, включающем 13100 пациентов, более ранняя ТЛТ ассоциировалась с более частой резолуцией сегмента ST, кроме этого, ранняя терапия влияла на годовую летальность [72].

Таким образом, ранняя реперфузионная терапия является эффективным средством, которое может ограничить или даже избежать клинически выявляемый некроз миокарда [57], что в результате приводит к «прерванному инфаркту миокарда» (ПИМ). Термин «прерванный» (“aborted”) ИМ изначально

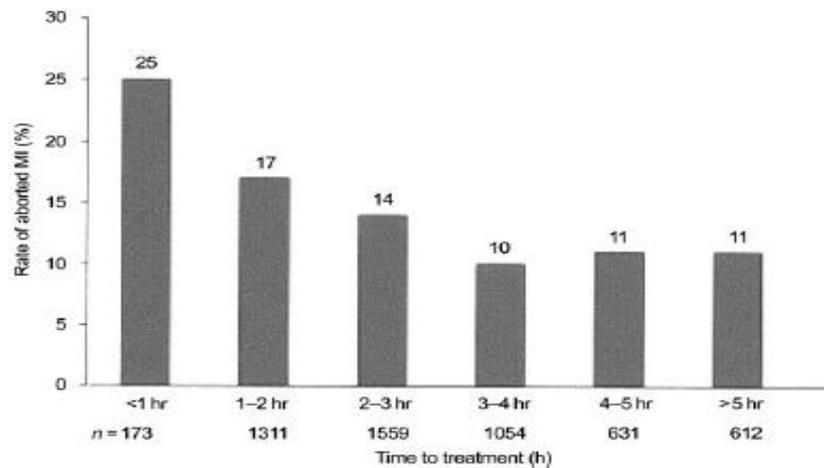
был использован Weaver в отчете по догоспитальному исследованию MITI [26]. Впервые популяцию ПИМ охарактеризовал Lamfers и соавт. на примере 42 пациентов, которые имели лучшие клинические исходы [121].

### **Патофизиология прерванного инфаркта миокарда.**

ПИМ возникает вследствие быстрой ранней реперфузии тромботической окклюзии эпикардальной коронарной артерии, при этом некроз миокарда не определяется классическими изменениями ферментов плазмы крови. ПИМ может быть также и при отсутствии реперфузии, в виде спонтанного варианта “stuttering” («заикающегося») инфаркта [44]. Имеются представления, что у некоторых пациентов с ОКСПИСТ есть некоторый баланс между коронарным тромбозом и эндогенным фибринолизом, при этом развитие вазоконстрикции приводит к преходящей окклюзии сосуда и последующей спонтанной реперфузии [175]. Таким образом, реперфузионная терапия у таких пациентов может быть гарантированно успешной. В предыдущих исследованиях ПИМ четко зависел от укорочения времени начала ТЛТ [122, 170]. Другие факторы и характеристики, влияющие на проявление ПИМ, пока обсуждаются.

### **Определение, диагноз и частота прерванного инфаркта миокарда**

«Прерванный» инфаркт миокарда определяется как выраженное (>50%) снижение сегмента ST от первоначального уровня, характерного для ЭКГ признаков трансмуральной ишемии миокарда, и отсутствие более чем двукратного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) [122, 170]. ПИМ определяется у 13-17% пациентов после ТЛТ [121, 122, 170]. У пациентов, получивших ТЛТ в течение первого часа от начала симптоматики, частота прерванного инфаркта может достигать 25% [170]. По мнению некоторых авторов, догоспитальное начало ТЛТ повышает частоту ПИМ в сравнении с госпитальной ТЛТ [94, 121]. В другом исследовании такой зависимости не выявили [102]. Временная зависимость частоты ПИМ от времени начала проведения ТЛТ представлена на рисунке 21:



**Рис.21.** Зависимость между временем начала ТЛТ при ОКСПСТ и частотой ПИМ (по данным ASSENT-3).

Частота ПИМ после ПЧКВ неизвестна. Возможно, рано проведенное ЧКВ также может приводить к «прерыванию» инфаркта, однако это системно изучалось [178].

Использование тропониновых тестов как более чувствительного маркера повреждения миокарда может изменить определение «прерванный инфаркт» [180]. В исследованиях, где выявлялся ПИМ, измерение уровня тропонина не входило в дизайн исследований. В настоящее время уровень тропонина рутинно не определяется для стратификации при ОКСПСТ в отличие от ОКСПСТ.

Не все пациенты с предполагаемым ИМПСТ и без значимого повышения кардиоспецифичных ферментов имеют последующую динамику сегмента ST во время и после ТЛТ. Потенциально ложный диагноз «прерванного инфаркта миокарда» встречается примерно у 2% пациентов, пролеченных фибринолизисом [170]. Исходя из этого, отсутствие повышения уровня ферментов не является четким индикатором ПИМ, изменения сегмента ST во время или после лечения становится более важным компонентом диагностики ПИМ. Наиболее часто дифференциальный диагноз у пациентов с «замаскированным инфарктом миокарда» проводится со следующими заболеваниями: острый перикардит, диссекция аорты, предыдущий инфаркт

миокарда с преходящей ишемией в другой области, аневризма левого желудочка, гипертрофия ЛЖ, синдром ранней реполяризации, блокада ЛНПГ, синдромы предвозбуждения, Бругада синдром [140].

Одним из больших преимуществ экстренной коронарографии при ИМПСТ является немедленный ангиографический диагноз коронарной окклюзии, что ведет к быстрой и точной дифференциации между «замаскированным» и истинным инфарктом миокарда. Для дифференцировки «замаскированного инфаркта» в настоящее время изучаются другие технологии получения изображения коронарных артерий, в частности, мультиспиральная КТ коронарография, которая имеет большой потенциал в будущем.

### **Последующее лечение прерванного инфаркта миокарда.**

Оценивая ПИМ, необходимо установить величину территории миокардиального риска. Несоответствие степени первичного повышения сегмента ST с одной стороны и отсутствие значимого повышения ферментов с другой стороны свидетельствует о наличии жизнеспособного миокарда в ишемической зоне после реперфузионной терапии. Это может привести к повышению частоты «рецидива» ИМ. В двух небольших анализах прерванного инфаркта миокарда повторный инфаркт был более частым, но в целом годичный прогноз при ПИМ был хорошим [121, 122]. В исследовании ASSENT-3 пациенты с критериями ПИМ имели долговременную летальность на 30% ниже, чем пациенты с установленным инфарктом миокарда. В подгруппе ПИМ годичная летальность была очень низкой – 2,7% [170].

Пока неизвестна оптимальная стратегия ведения пациентов с ПИМ. Интуитивно этим пациентам показана КАГ с возможным последующим ЧКВ, особенно это касается пациентов с большой первичной территорией миокардиального риска [121]. Это поддерживается рекомендациями Европейского Общества Кардиологов (ESC) от 2008 года по проведению ранней ангиографии после успешной ТЛТ при ИМПСТ [177].

При планировании дизайна исследований по лечению ИМПСТ традиционно включаются следующие конечные точки: летальность, реинфаркты, при этом «прерванный» инфаркт никогда проспективно не изучался. Возможно, целенаправленное изучение ПИМ будет проводиться в будущих крупных рандомизированных исследованиях. Это позволит выработать оптимальную тактику ведения пациентов с ПИМ и более четко определить показания к реваскуляризации у этой группы пациентов.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### II.1 Организация и протокол исследования. Определение терминов.

Материалом для настоящей работы послужили результаты обследования и наблюдения 151 больных острым ИМПСТ, которые находились на лечении в ГКБ №33 г. Екатеринбурга в период с января 2007 года по декабрь 2008 года.

В исследование были включены 61 пациент, получивший догоспитальную ТЛТ с ЭКГ критериями реперфузии и последующим ЧКВ, и 66 пациентов с ИМ, которым было проведено ПЧКВ.

Критерии включения больных в исследование:

1. Ангинозный приступ продолжительностью более 20 минут.
2. Для группы догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ давность развития симптомов ИМ к моменту госпитализации <3 часов.
3. Для группы ПЧКВ давность развития симптомов ИМ к моменту госпитализации <12 часов.
4. Для группы догоспитальной ТЛТ достижение ЭКГ критериев реперфузии (снижение сегмента ST >50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 90 минут от начала ТЛТ).
5. Критерные для ПЧКВ изменения ЭКГ (элевация сегмента ST на 1 мм и более в двух и более смежных отведениях ЭКГ).
6. Возраст >18 лет.
7. Информированное согласие пациента.

Критерии невключения больных в исследование:

1. Для группы догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ давность развития симптомов ИМ к моменту поступления  $\geq 3$  часов.
2. Для группы ПЧКВ давность развития симптомов ИМ к моменту поступления  $\geq 12$  часов.

3. Отсутствие ЭКГ критериев реперфузии в группе догоспитальной ТЛТ (в этом случае пациентам выполнялось «спасительное» ЧКВ).
4. Отсутствие критерных для ПЧКВ изменений ЭКГ.
5. Полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ.
6. Острое нарушение мозгового кровообращения.
7. Известная непереносимость аспирина и клопидогрела.
8. Лечение варфарином.

Абсолютными противопоказаниями для проведения ТЛТ согласно рекомендациям АСС/АНА [14] были: 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, артериовенозная мальформация, артериальные аневризмы.

Относительными противопоказаниями к ТЛТ были: 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 внутричерепная патология, не указанная в «абсолютных противопоказаниях»; травматичная или длительная (>10 мин.) сердечно-легочная реанимация или обширное оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3 недель; недавнее (в течение предыдущих 2-4 недель) внутреннее кровотечение; пункция сосуда, не поддающегося прижатию; беременность; обострение язвенной болезни; прием антикоагулянтов непрямого действия.

ЭКГ критериями эффективной реперфузии после проведенной ТЛТ, согласно рекомендациям АСС/АНА [14], были: снижение сегмента ST >50% от

исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 90 минут от начала проведения ТЛТ.

ИМ диагностировался в соответствии с критериями, рекомендованными согласительным документом комитетов Европейского Общества Кардиологов и Американского Колледжа Кардиологов от 2000 года [103]: динамическое повышение одного из двух биохимических маркеров некроза миокарда: тропонина и КФК (КФК МВ фракции), в сочетании как минимум одного из следующих признаков:

- а) Ишемические симптомы (ангинозный приступ >20 минут).
- б) Появление патологического зубца Q на ЭКГ в двух и более последовательных отведениях.
- в) Ишемические изменения на ЭКГ (депрессия или элевация сегмента ST в двух и более последовательных отведениях).

Рецидив ИМ в первые 18 часов наблюдения диагностировался при наличии повторного болевого приступа, продолжавшегося как минимум 30 минут, повторной элевации сегмента ST <0,1 мВ, как минимум в двух смежных отведениях в сравнении с предыдущей ЭКГ. Более поздние реинфаркты диагностировались с учетом рецидивов болевых приступов, повторного повышения КФК (более 50% от предыдущего значения или более двух нормальных показателей), появлении новых или расширении существовавших зубцов Q.

Возвратная стенокардия определялась как возобновление приступов стенокардии покоя либо незначительных физических напряжений спустя 48 часов.

Прерванный («абортный») инфаркт определялся как выраженное (>50%) снижение сегмента ST от первоначального уровня, характерного для ЭКГ признаков трансмуральной ишемии миокарда и отсутствие более чем двукратного повышения уровня КФК [170].

### **Протокол исследования.**

Включение в исследование проводилось при поступлении больного в ОРИТ после сбора анамнеза, врачебного осмотра, записи ЭКГ и подписанного информированного согласия на проведение КАГ и возможного последующего ЧКВ. С учетом представленных выше критериев в исследование был включен 151 пациент с острым ИМПСТ.

Пациенты были предварительно распределены на две группы:

1. Первая группа – 73 пациента с ИМПСТ, которым проводилась догоспитальная ТЛТ в первые 3 часа заболевания и последующая КАГ 24 часа с возможным проведением ЧКВ.
2. Вторая группа – 78 пациентов с ИМПСТ, которым проводилась КАГ с возможным ПЧКВ.

В дальнейшем из исследования были исключены 12 пациентов из первой группы и 12 пациентов из второй группы.

Причины исключения 12 пациентов из первой группы были следующие: у 1 пациента в период ожидания КАГ (на 4-й час) развился геморрагический инсульт, у 5 пациентов после проведения КАГ не было показаний для выполнения ЧКВ (отсутствие гемодинамически значимого поражения ИЗА с дистальным кровотоком ТИМІ 3), у 6 пациентов отмечались ангиографические критерии эффективной ТЛТ, однако вследствие многососудистого поражения этим пациентам было показано проведение операции АКШ.

Причины исключения 12 пациентов из второй группы были следующие: 8 пациентов имели ангиографические показания к операции АКШ (многососудистые поражения с неподходящей коронарной анатомией для проведения ЧКВ); 4 пациента не имели показаний к проведению ЧКВ вследствие ангиографических особенностей поражения ИЗА (гемодинамически незначимое поражение, поражения коронарных артерий второго порядка с референсным диаметром менее 2 мм). Эти пациенты в госпитальном периоде получали консервативную терапию.

Окончательное распределение пациентов было следующим:

1. Основная группа – 61 человек с ИМПСТ с догоспитальной ТЛТ и последующей ЧКВ.
2. Группа сравнения – 66 человек с ИМПСТ получившие ПЧКВ.

В качестве тромболитического агента для догоспитальной ТЛТ использовался рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена тенектеплаза («метализе», производитель Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Германия). Доза вводимого препарата рассчитывалась исходя из массы тела больного по таблице 1:

Таблица 1.

**Расчет вводимой дозы тенектеплазы в зависимости от массы тела**

Масса тела	Тенектеплаза	Тенектеплаза	Объем приготовленного
< 60	6 000	30	6
60 -< 70	7 000	35	7
≥ 70 - < 80	8 000	40	8
≥ 80 - < 90	9 000	45	9
≥90	10 000	50	10

Необходимая доза препарата вводилась путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Во всех случаях после проведения ТЛТ вводился нефракционированный гепарин (НФГ) по меньшей мере в течение 24 часов. Доза гепарина рассчитывалась в зависимости от массы тела. Для пациентов с массой тела 67 кг и менее начальная однократная доза гепарина для внутривенного струйного введения не превышала 4000 ЕД, с последующим инфузионным введением гепарина со скоростью 800 ЕД/час. Для пациентов с массой тела более 67 кг начальная однократная доза гепарина для внутривенного струйного введения не превышала 5000 ЕД, с последующим инфузионным введением гепарина со скоростью 1000 ЕД/час. Скорость инфузионного введения гепарина регулировалась контролем показателя

активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) на уровне 50-75 сек.

При госпитализации в ОРИТ всем больным производилась запись ЭКГ, забирались пробы крови для общего и биохимического анализа крови (в том числе КФК, КФК МФ фракции, тропонина Т). Пациентам, получившим догоспитальную ТЛТ, повторная запись ЭКГ осуществлялась через 60, 90 и 180 минут от начала введения «метализе».

КАГ и ЧКВ после догоспитальной ТЛТ проводились после подписания пациентами информированного согласия в сроки от 6 до 24 часов после проведения ТЛТ. Все пациенты группы комбинированной терапии получали при поступлении или на догоспитальном этапе 250-325 мг аспирина с последующей ежедневной дозой 100 мг. Нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг перед КАГ и ЧКВ пациент получал после подписания информированного согласия с последующим ежедневным приемом 75 мг клопидогрела. Пациенты группы ПЧКВ получали стартовую дозу аспирина 250-325 мг с последующим приемом 100 мг ежедневно. Нагрузочная доза клопидогрела перед КАГ была 300-600 мг, которая давалась после подписания пациентом информированного согласия с дальнейшим ежедневным приемом 75 мг клопидогрела.

После проведения и анализа коронарографии определялась коронарная анатомия, характер и выраженность поражений коронарных артерий, идентифицировалась ИЗА - ее особенности поражения. Определялись показания к одномоментному “ad hoc” проведению ЧКВ. Показаниями для проведения “ad hoc” ЧКВ являлись: резидуальный стеноз ИЗА > 50% и дистальный кровоток ИЗА по критериям TIMI 0-2. При многососудистом поражении и стенозе ИЗА <50% с дистальным кровотоком 3 по критериям TIMI ЧКВ не проводилось, в этих случаях пациентам в постгоспитальном периоде рекомендовалась консультация кардиохирурга для определения показаний к АКШ. Проведение ЧКВ осуществлялось после интракоронарного введения НФГ под контролем АВС, целевой уровень которого был 300-350 сек.

В дальнейшем оценивался результат ЧКВ:

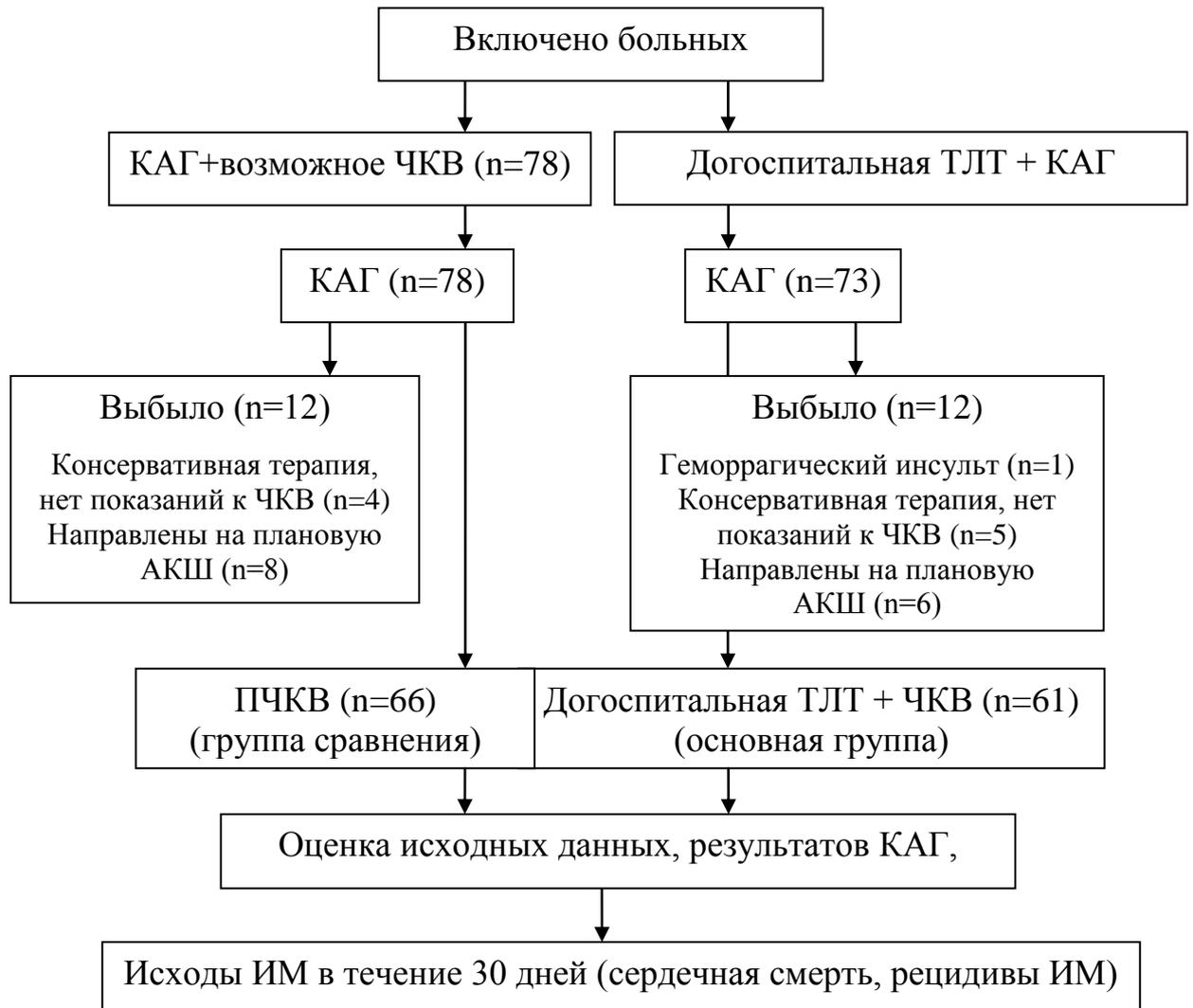
- а) Ангиографическим успехом ЧКВ считался остаточный стеноз в зоне вмешательства менее 50% просвета сосуда при ангиопластике и менее 20% при ЧКВ со стентированием, с финальным дистальным кровотоком по ИЗА TIMI 3.
- б) Успехом процедуры считалось достижение ангиографического успеха без значимых клинических осложнений (смерть, реинфаркт, инсульт, экстренная операция АКШ) в пределах госпитализации.
- в) Клиническим успехом ЧКВ считалось достижение ангиографического и процедурного успеха с исчезновением симптомов и признаков миокардиальной ишемии. При ПЧКВ оценивалось снижение сегмента ST на ЭКГ и уменьшение уровня маркеров миокардиальной ишемии – КФК, МВ-КФК. (ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention) [161].

Кроме этого, проводилась оценка особенностей проведения ЧКВ: исходный кровоток по ИЗА, частота проведения прямого стентирования, процедурное время флюороскопии (КАГ+ЧКВ), объем введенного контрастного вещества.

При оценке осложнений после процедур ЧКВ, их разделяли на три категории:

- а) Большие (смерть; реинфаркт; инсульт; большие кровотечения по критериям TIMI).
- б) Малые (средние и малые кровотечения по критериям TIMI; осложнения места доступа; почечная недостаточность; побочные реакции на контрастное вещество).
- в) Специфические процедурные осложнения (дистальная макро и микроэмболия коронарных артерий; синдром не возобновления кровотока “no-reflow”, ретромбоз ИЗА, включая тромбоз стента; коронарная перфорация; тампонада; аритмические осложнения).

При проведении ЧКВ запись ЭКГ осуществлялась исходно через 60, 90 и 180 минут и спустя 24 часа после проведенного вмешательства. Протокол исследования представлен на рисунке 22:



**Рис. 22.** Протокол исследования.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов по проведению ЧКВ, первичное вмешательство проводилось на ИЗА [156].

Функция ЛЖ оценивалась с помощью левой вентрикулографии непосредственно во время проведения КАГ и через 8-9 дней после ЧКВ с помощью ЭХО-КГ.

После проведения ЧКВ все пациенты получали аспирин, клопидогрел, а также стандартную терапию по показаниям, включающую бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, диуретики.

В период стационарного лечения всем пациентам проводились общеклинические обследования (общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ в динамике, рентгенография органов грудной клетки). По показаниям выполнялось УЗИ брюшной полости, суточное мониторирование ЭКГ, консультации невролога, эндокринолога и других специалистов.

Наблюдение больных ИМ осуществлялось в течение 30 дней. Учитывались смерти от сердечно сосудистых причин, случаи смерти от любых причин, реинфаркты. Кроме этого, учитывались госпитальные осложнения: большие, средние и малые кровотечения по критериям TIMI.

## **II.2. Методы исследований**

### **II.2.1 Методы общеклинических исследований**

При поступлении всем пациентам регистрировали ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях на 6-канальном электрокардиографе **Fukuda Denshi Cardiomax FX-3010** (Япония). Динамика сегмента ST оценивалась по степени суммарного смещения.

Оценка эффективности ТЛТ после догоспитального тромболизиса проводилась по ЭКГ критериям – степень снижения сегмента ST к 90 минуте от начала тромболизиса. ТЛТ считалась эффективной, если снижение сегмента ST составляло более чем 50% от исходного уровня. Согласно рекомендациям АСС/АНА от 2004 года этот показатель является независимым предиктором реперфузии [14].

Общий анализ крови проводился с помощью гематологического анализатора “ABX Micros 60” компании “ABX Diagnostics” (Франция).

Определение показателей свертывания крови АЧТВ и АВС проводилось с помощью анализатора “Hemochron Jr. Signature Plus” компании “Hemochron” (США). Определение АЧТВ проводилось в ОРИТ во время внутривенной инфузии НФГ. Определение АВС проводилось непосредственно в рентгеноперационной перед ЧКВ после интракоронарного болюса НФГ, при необходимости определение АВС проводилось повторно после дополнительных болюсов НФГ для оценки достижения целевого АВС. В дальнейшем определение АВС проводилось в ОРИТ для определения времени удаления интродюсера (обычно через 2-3 часа после ЧКВ). Целевое время АВС для удаления интродюсера <170 сек.

Рост пациентов измерялся на ростомере с точностью до 1 см., масса тела на напольных весах с точностью до 0,5 кг. Индекс массы тела (индекс Кетле) рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>).

Тяжесть острой сердечной недостаточности определялась при госпитализации на основании физикального обследования в соответствии с классификацией Killip (1967), согласно которой выделяют четыре класса тяжести: I – отсутствуют признаки дисфункции левого желудочка, II – наличие диастолического ритма галопа и умеренного и среднетяжелого застоя в легких, III – тяжелый отек легких, IV – кардиогенный шок [115].

### **II.2.2 Методы биохимических исследований**

Определение биохимических показателей крови проводилось на биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400 plus” компании “Hoffman La Roche” (Швейцария) с использованием диагностических наборов этой же фирмы. Для оценки липидного профиля определялся общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); последний рассчитывался по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л.

Определение активности КФК и КФК МФ также проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus” компании “Hoffman La Roche” (Швейцария). Нормальные величины КФК для мужчин до 190 Е/л и до 165 Е/л для женщин. Нормальные значения КФК МВ фракции до 25 Е/л.

Определение уровня тропонина Т (ТнТ) проводилось полуколичественным иммунохимическим методом на аппарате “Cardiac Reader” компании “Hoffman La Roche” (Швейцария) с использованием стандартных тест-полосок “Cardiac T Quantitative” с измеряемым диапазоном 0,1-2 нг/мл. Значения ТнТ, не укладывающиеся в указанный интервал, представлялись следующим образом: негативный результат определения ТнТ – 0 нг/мл.; “низкий” (от 0,05 до 0,1 нг/мл.); значения, превышавшие 2,0 нг/мл, - >2,0 нг/мл. Для определения ТнТ забиралась цельная венозная кровь.

### **II.2.3 Метод эхокардиографического исследования**

ЭХО-КГ проводили на аппарате “Vivid 3” производства “General Electric” (США). Исследования выполнялись в двухмерном и М-режимах с использованием цветного и импульсного доплера. При анализе изображения использовалась встроенная программа EchoPac 3, позволяющая получать цифровую кинопетлю.

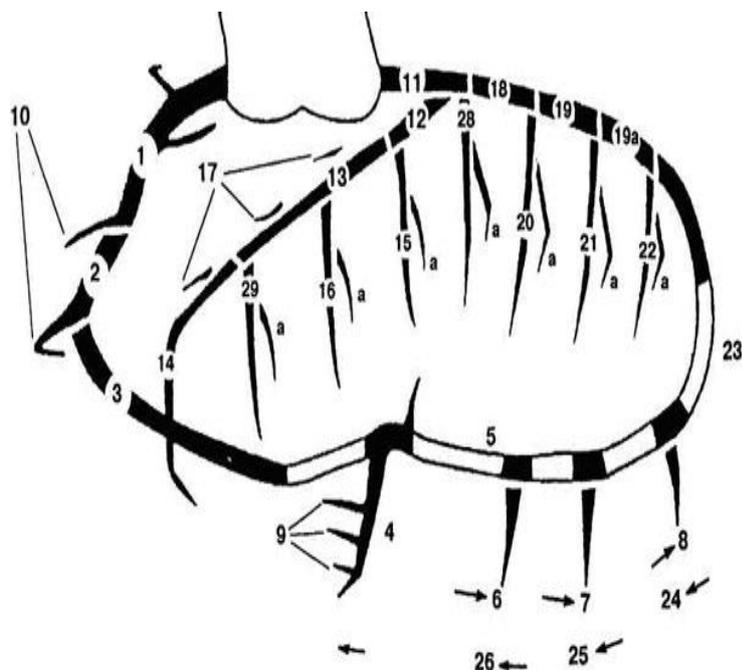
Исследование в М-режиме проводилось по традиционной методике согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца [98].

Исследование в двухмерном режиме проводилось в соответствии с рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии [153]. Объемы левого желудочка в систолу и диастолу, а также объем левого предсердия определялись из верхушечного доступа в плоскости четырехкамерного сечения сердца на уровне створок митрального клапана с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Вычисления объемов ЛЖ и ФВ в двухмерном режиме проводилось по методике Симпсона (Simpson), ФВ в М-режиме вычислялась по методике Тейхольца (Teichholz).

## II.2.4 Коронароангиография и левая венгерулография

КАГ проводилась с помощью ангиографической установки “Philips Integris CV5000” (Philips, Нидерланды) по методике М. Judkins с использованием трансфеморального доступа. Для визуализации коронарных артерий и при проведении ЛВГ применялись неионные рентгенконтрастные вещества: Омнипак-300 фирмы “Nycomed” (Норвегия), Ультравист-300 компании “Schering AG” (Германия), Оптирей-300 производства “Tусо Healthcare” (Канада). Контрастное вещество вводилось автоматическим инжектором “Angiomat Illumena» производства “Tусо Healthcare” (Канада). В ЛКА вводилось 6 мл. контрастного вещества со скоростью 4 мл./сек., в ПКА вводилось 4 мл. со скоростью 3 мл./сек. Цифровая съемка проводилась со скоростью 25 кадров/сек. Для визуализации ЛКА обычно использовалось 7 проекций: прямая, прямая краниальная, правая краниальная, правая каудальная, прямая каудальная, левая каудальная, боковая. Для визуализации ПКА чаще всего использовали 3 проекции: левая косая, левая краниальная, правая краниальная. При необходимости использовались дополнительные проекции. Ангиометрия проводилась с помощью компьютерной программы количественного анализа коронарных артерий (QCA), входящей в цифровой пакет ангиографической установки. Данные ангиографии архивировались на DVD.

Тип коронарного кровообращения и коронарную анатомию определяли по CASS номенклатуре в модификации BARI [148]. При этом выделялись следующие основные сегменты коронарных артерий: ствол ЛКА (11 сегмент); ПМЖА – проксимальный (12), средний (13), дистальный сегменты (14); ДВ первая (15), вторая (16); ОА – проксимальный (18), средний (19), дистальный сегменты (23); ВТК первая (20), вторая (21); ПКА – проксимальный (1), средний (2), дистальный сегменты (3); ЗМЖВ (4); ЗБВ (5). Схема коронарной анатомии представлена на рисунке 23:



**Рис. 23.** Коронарная анатомия по CASS номенклатуре в модификации BARI.

Морфологические характеристики стенозов определялись в соответствии с классификацией, предложенной ACC/АНА [152]. Согласно этой классификации стенозирующие поражения коронарных артерий, в зависимости от анатомии и степени риска, разделяют на три типа:

1. Стеноз низкого риска, тип А: дискретный (длина менее 10 мм.); концентрический; легкодоступный; сегмент без ангуляции ( $<45^\circ$ ); с гладкими контурами; не кальцифицированный или небольшая кальцификация; не окклюзирующий; не устьевой; без отхождения большой боковой ветви в зоне стеноза; без тромбоза.

2. Стеноз среднего риска, тип В: тубулярный (длина 10-20 мм.); эксцентричный; умеренная извитость проксимального сегмента; умеренная ангуляция сегмента ( $>45^\circ$ ,  $<90^\circ$ ); неровный контур; умеренная или выраженная кальцификация; окклюзия давностью  $<3$  месяцев; устьевая локализация; бифуркационное поражение, требующее двух проводников; наличие тромбоза.

3. Стеноз высокого риска, тип С: диффузный (длина  $>20$  мм.); выраженная извитость проксимального сегмента; выраженная ангуляция сегмента  $>90^\circ$ ; тотальная окклюзия давностью  $>3$  месяцев и/или наличие «мостовидных»

коллатералей; невозможность защитить большую боковую ветвь; дегенеративные венозные шунты с рыхлыми стенозами.

Кроме этого оценивалась выраженность стенозирования коронарных артерий по диаметру: менее 50%, 50-75%, 75-90%, более 90%, окклюзия. Учитывалось наличие или отсутствие коллатералей, ангиографических признаков тромбоза, типа и распространенности коронарного атеросклероза. Идентификация ИЗА проводилась сопоставлением ЭКГ данных и ангиографической картины. Соответствие изменений ЭКГ и коронарной анатомии по Goldstein, 2005 [87] представлено в таблице 2:

Таблица 2.

### Соответствие ЭКГ изменений и коронарной анатомии

Артерия (сегмент)	Стенка ЛЖ	Отведения ЭКГ
ПМЖА проксимальный	Передняя	V1-V6
ПМЖА средний	Передне-перегородочная	V1-V4
ПМЖА дистальный	Верхушка	V5-V6
Диагональная	Боковая	I, aVL
Огибающая *	Боковая	V5-V6
Правая	Нижняя, задняя	II, III, aVF, V7-V9

\* Иногда задняя стенка (V6-V9), иногда нижняя стенка II, III, aVF.

Типичные признаки ИЗА (при отсутствии тромботической окклюзии) – признаки нестабильности стеноза, диссекция, наличие пристеночного тромба.

Определялся относительный размер ИЗА по диаметру в пораженном сегменте, выделялись следующие размеры ИЗА: артерии очень малого диаметра -  $\leq 2,5$  мм.; артерии малого диаметра - 2,5-3,0 мм.; артерии среднего диаметра - 3,0-3,5 мм.; артерии большого диаметра -  $> 3,5-4$  мм.; артерии очень большого диаметра -  $> 4$  мм.

Исходный и постпроцедурный дистальный кровоток по ИЗА оценивался по критериям TIMI [36], классификация кровотока представлена в таблице 3:

Таблица 3.

### Классификация дистального кровотока по критериям TIMI

0 степень	Отсутствие дистального кровотока
1 степень	Минимальный кровоток – слабое контрастирование без заполнения дистального русла
2 степень	Частичный кровоток – контрастное вещество заполняет сосудистое русло, однако это происходит медленнее, чем в нормальных сосудах.
3 степень	Полное восстановление кровотока, контрастное вещество быстро покидает сосуд.

Оценка перфузии миокарда до и после ЧКВ проводилась с помощью индекса миокардиальной перфузии TIMI MBG (Myocardial Blush Grade) [83,179]. Классификация индекса MBG представлена в таблице 4:

Таблица 4.

### Классификация индекса миокардиальной перфузии по критериям TIMI

0 степень	Отсутствие перфузии, миокард не контрастируется
1 степень	Минимальная перфузия, слабое контрастирование миокарда, контрастирование миокарда остается более чем 30 секунд
2 степень	Замедленная перфузия, умеренное контрастирование миокарда, «смыв» контрастного вещества более чем за 3 сердечных цикла
3 степень	Полная перфузия, хорошее контрастирование миокарда, быстрый «смыв» контрастного вещества

Финальный ангиографический перфузионный индекс APS (Angiographic Perfusion Score) после ЧКВ оценивался по Gibson, 2004 [83]. Индекс APS образуется из суммирования показателей эпикардиальной и миокардиальной перфузии (индекс TIMI и MBG) до и после ЧКВ. Колебания индекса возможны от 0 до 12 баллов. Финальный индекс APS в диапазоне 0-3 балла считался неуспешной перфузией, индекс от 4 до 9 баллов – частичная перфузия, индекс от 10 до 12 баллов – полная перфузия.

При оценке исходного состояния ИЗА учитывался индекс тромбоза - TIMI Thrombus Grade в зоне поражения [81]. Ангиографическая классификация индекса тромбоза представлена в таблице 5:

Таблица 5.

#### **Ангиографическая классификация индекса тромбоза по критериям TIMI**

0 степень	Нет ангиографических признаков тромбоза
1 степень	Возможное наличие тромбоза. При ангиографии отмечается снижение контрастирования в зоне поражения, «туманность» рыхлость, неровность контуров стеноза.
2 степень	Тромбоз имеется, небольшого размера. Максимальный размер тромба менее $\frac{1}{2}$ диаметра сосуда.
3 степень	Тромбоз имеется, умеренного размера. Максимальный размер тромба более $\frac{1}{2}$ диаметра сосуда, но менее 2-х диаметров сосуда.
4 степень	Тромбоз имеется, большого размера. Размер тромба более 2-х диаметров сосуда.
5 степень	Полная окклюзия

Определение синдрома не возобновления кровотока (феномен “no-reflow”) после ЧКВ: нарушение коронарного кровотока при восстановленном (нормальном) просвете эпикардиальной артерии [60]. Феномен наблюдается

после прекращения действия инструмента в артерии, при этом в сосуде не обнаруживается диссекции, тромба, спазма или большого остаточного стеноза.

Определение дистальной макроэмболии после ЧКВ: определяемый визуально дефект контрастирования в дистальном русле целевой артерии [95].

Временные определения в группе ТЛТ с последующей КАГ и ЧКВ:

- а) Время «симптом-игла» - время в минутах от начала развития клиники ИМ до начала введения тромболитика.
- б) Время «ТЛТ-ЧКВ» - время в часах от проведения ТЛТ до начала ЧКВ (пациенты делились на две группы: первая от 6 до 12 часов, вторая от 12 до 24 часов).

Временные определения в группе ПЧКВ:

- а) Время «симптом-баллон» - время в минутах от начала развития клиники ИМ до начала проведения ПЧКВ.
- б) Время «дверь-баллон» - время в минутах от госпитализации до начала проведения ПЧКВ.

ЛВГ выполнялась в правой косо́й проекции. Для контрастирования ЛЖ однократно вводилось 25 мл. контрастного вещества со скоростью 12,5 мл./сек. Расчет объемных показателей, глобальную и локальную сократимость ЛЖ были проведены с помощью компьютерной программы QCA, входящей в цифровой пакет ангиографической установки.

### **II.2.5 Чрескожные коронарные вмешательства**

ЧКВ по показаниям проводились сразу после проведения и анализа данных КАГ. По проводнику 0,035" или 0,038" в восходящий отдел аорты проводился проводниковый катетер 6F или 7F, затем подсоединялась и промывалась гепаринизированным физиологическим раствором заранее собранная система для проведения коронарной ангиопластики. Система состояла из трехпортового манифолда с двух- или трехходовым Y адаптером с гемостатическим клапаном. В дальнейшем кончик проводникового катетера устанавливался в устье целевой коронарной артерии. Тип, кривизна и размер проводникового катетера

выбирался с учетом диаметра восходящей аорты и анатомии отхождения устьев КА. В основном использовались проводниковые катетеры производства компаний “Medtronic” и “Cordis” (США).

После установки катетера в устье КА интракоронарно через проводниковый катетер вводился болюс 100-200 мкг. водного раствора перлинганита, после чего производилась контрольная съемка целевой КА в избранных проекциях. Вслед за этим вводился болюс 5 тыс. Ед., НФГ и проводилось измерение АВС. При достижении целевого уровня АВС (300-350 сек.) продолжалось проведение ЧКВ. Если уровень АВС был недостаточен (<300 сек.), то вводился еще болюс НФГ до получения требуемого уровня АВС. Обычно на процедуре ЧКВ вводилось от 5 до 10 тыс. Ед., НФГ.

Далее через гемостатический клапан Y адаптера проводился коронарный проводник 0,014" длиной 180 см, различной степени жесткости (предварительно кончик проводника модифицировался оператором в зависимости от анатомии поражения КА). С помощью управляющего приспособления, закрепленного на проксимальном конце коронарного проводника, последний вводился в нужную ветвь КА. После прохождения проводником зоны поражения он продвигался в дистальный сегмент КА.

В случае традиционной техники ангиопластики на коронарный проводник нанизывался баллонный катетер нужного диаметра, который продвигался под контролем пробных инъекций контрастного вещества до места стенозирования или окклюзии. После доставки и позиционирования баллона производилась дилатация пораженного сегмента. Время и давление дилатации зависело от характера поражения и выбиралось оператором индивидуально, чаще всего производилась 20-30 секундная дилатация давлением 8-12 атм., с помощью шприца-манометра. При необходимости дилатация повторялась. При достижении оптимальной преддилатации баллонный катетер извлекался по коронарному проводнику и заменялся на систему доставки со стентом. Система доставки со смонтированным стентом по коронарному проводнику

подводилась к целевому сегменту, позиционировалась и под контролем цифровой съемки проводилась имплантация стента. Давление и время имплантации выбирались оператором индивидуально, обычно время имплантации стента составляло 20-30 сек. при давлении 10-16 атм. После стентирования проводилась контрольная ангиография для оценки результата вмешательства.

В случае техники «прямого» стентирования этап баллонной преддилатации пропускался, к месту целевого поражения без преддилатации подводилась система доставки со смонтированным стентом, после чего производилась имплантация стента. По данным разных авторов техника «прямого» стентирования снижает риск таких процедурных осложнений, как: феномен “no-reflow” и дистальная эмболия. Сокращается как общее время процедуры, так и лучевая нагрузка на пациента и оператора, снижается расход контрастного вещества и расходных материалов. Однако есть определенные ограничения для использования этой техники: при тотальных окклюзиях, в случаях невозможности оценить сегмент дистальнее целевого поражения, при кальцинозе зоны поражения (возможны проблемы с доставкой стента).

При обеих техниках стентирования по выбору оператора проводилась дополнительная постдилатация стентированного сегмента низкокомплаентным баллоном высоким давлением от 18 до 26 атм. для более полной аппозиции (расправления) стента.

Количество стентов определялось анатомией поражения. Размеры стентов, баллонных катетеров, подбирались исходя из данных QCA анализа, рекомендуемое соотношение стент:сосуд было 1:1,1. Во всех случаях использовались «голометаллические» стенты производства компаний “Medtronic”, “Abbott” (США).

ЧКВ без стентирования проводилось при «стентоподобном» результате ангиопластики или невозможности имплантировать стент из-за анатомических особенностей пораженного сегмента.

Во время проведения ЧКВ проводниковый катетер промывался гепаринизированным физиологическим раствором. По окончании ЧКВ проводилась контрольная полипроекционная съемка КА, извлекался коронарный проводник, перед извлечением проводникового катетера интракоронарно вводился болюс 100-200 мкг. перлинганита.

После ЧКВ пациент переводился для динамического наблюдения в ОРИТ, где проводилось мониторирование АД и ЭКГ. Время удаления интродюсера определялось с помощью АВС, обычно через 2-3 часа после ЧКВ. По достижении нужного АВС (<170 сек.) проводилось извлечение интродюсера и гемостаз в течение 30-60 минут с помощью устройства «фемостоп».

### **II.2.6 Клиническая характеристика больных.**

В основную группу был включен 61 пациент с ИМПСТ, получивший догоспитальную ТЛТ и последующее ЧКВ (фармакоинвазивная группа). В контрольную группу было включено 66 пациентов с ИМПСТ, которым выполнялось ПЧКВ (инвазивная группа).

Ниже представлены характеристики больных обеих групп. Распределение пациентов по возрасту представлено в следующей таблице 6:

Таблица 6.

**Распределение больных по возрасту**

<b>Возраст (лет)</b>	<b>ТЛТ+ЧКВ (n=61)</b>	<b>ПЧКВ (n=66)</b>
20-29	1 (1,6%)	-
30-39	4 (6,6%)	6 (9,1%)
40-49	22 (36,1%)	22 (33,3%)
50-59	30 (49,2%)	32 (48,5%)
60-69	4 (6,6%)	3 (4,5%)
70-79	-	3 (4,5%)

Средний возраст пациентов составил  $49,7 \pm 8,3$  лет в группе ТЛТ+ЧКВ и  $50,7 \pm 8,3$  лет в группе ПЧКВ (разница недостоверна,  $p=0,47$ ). В обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 50 до 59 лет (49,2% и 48,5%). Пациентов старше 70 лет в группе ТЛТ+ЧКВ не было, в группе ПЧКВ их было всего 4,5%.

Распределение больных по полу: в группе ТЛТ+ЧКВ мужчин было 53 (87%), женщин 8 (13%); в группе ПЧКВ мужчин было 60 (91%), женщин 6 (9%). Разницы по полу между группами не было ( $p=0,471$ ). Средний возраст женщин в группах составил  $49,7 \pm 8,4$ , мужчин  $54 \pm 6,4$  (достоверные различия= $0,037$ ). Факторы риска ИБС у пациентов представлены в таблице 7:

Таблица 7.

### Факторы риска ИБС в группах

Факторы риска	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P
Гиперхолестеринемия	36 (59%)	31 (47%)	ns
Курение	41 (67%)	45 (68%)	ns
СД	6 (9%)	8 (12%)	ns
АГ	46 (75%)	46 (69,7%)	ns
Отягощенная наследственность	19 (31%)	21 (31,8%)	ns
ИМТ 25-29 ед.	25 (41%)	26 (39%)	ns
ИМТ 30-34 ед.	19 (31%)	21 (32%)	ns
ИМТ $\geq 35$ ед.	0 (0%)	1 (1,5%)	ns

Наиболее часто в обеих группах встречалась артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и курение. У трети пациентов в обеих группах имелись указания на отягощенную наследственность по ИБС. Сахарный диабет встречался у 9% пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 12% в группе ПЧКВ (разница недостоверна). Большинство пациентов имело избыточную массу тела, при

этом ожирение было у 31% больных группы ТЛТ+ЧКВ и у 33,5% больных группы ПЧКВ (разница недостоверна).

При сравнении факторов риска в группах по половым признакам были выявлены достоверные различия встречаемости курения и артериальной гипертонии. Мужчины чаще курили ( $p=0,005$ ), а женщины чаще имели артериальную гипертонию (различия достоверные,  $p=0,014$ ). По остальным факторам риска статистической разницы не было.

По анамнестическим данным также не было различий между группой догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и группой ПЧКВ. Сведения об анамнезе пациентов представлены в таблице 8.

Таблица 8.

#### Сведения об анамнезе пациентов в группах

Данные анамнеза	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P
ПИКС	9 (15%)	14 (21%)	ns
ЧКВ в анамнезе	0 (0%)	2 (3%)	ns
Перенесенный инсульт	1 (1,6%)	2 (3%)	ns
Предшествующая стенокардия	14 (23%)	16 (24%)	ns
Прием аспирина до развития ИМ	5 (8%)	9 (13,6%)	ns

До госпитализации перенесли инфаркт 15% пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и 21% пациентов группы ПЧКВ. Только у 3% пациентов в группе ПЧКВ ранее выполнялась ЧКВ, в группе комбинированной терапии таких пациентов не было вообще. Инсульт в прошлом отмечался у единиц пациентов – 1 (1,6%) пациент группы ТЛТ+ЧКВ и 2 (3%) пациента в группе ПЧКВ. Стенокардия имела до поступления у 23% и 24% пациентов соответственно. Госпитализация на фоне предшествующего приема аспирина была у 8% в группе ТЛТ+ЧКВ и 13,6% в группе ПЧКВ.

Распределение больных ИМ в зависимости от ЭКГ локализации, класса тяжести ОСН представлено в таблице 9:

Таблица 9.

**Локализация ИМ, тяжесть ОСН по Killip в группах**

<b>Показатель</b>	<b>ТЛТ+ЧКВ (n=61)</b>	<b>ПЧКВ (n=66)</b>	<b>P</b>
Передний ИМ	29 (48%)	33 (50%)	ns
Задний ИМ	27 (44%)	25 (38%)	ns
Боковой	5 (8%)	8 (12%)	ns
ОСН по Killip 1 ст.	48 (79%)	49 (74%)	ns
ОСН по Killip 2 ст.	12 (20%)	11 (17%)	ns
ОСН по Killip 3-4 ст.	1 (1,6%)	6 (9%)	0,061

В обеих группах преобладали пациенты с передним ИМ – 48% в группе ТЛТ+ЧКВ и 50% в группе ПЧКВ. Пациенты с задним (нижним) ИМ составили 44% и 38% соответственно, пациенты с боковым ИМ 8% и 12%. В нашем исследовании групповой анализ локализаций ИМ в зависимости от пола выявил достоверно более редкую встречаемость переднего ИМ у женщин ( $p=0,022$ ).

При поступлении у большинства пациентов обеих групп признаков ОСН не было. ОСН 2 класса было у 20% пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 17% в группе ПЧКВ, ОСН 3-4 имелось у 9% пациентов в группе ПЧКВ и у 1,6% в группе ТЛТ+ЧКВ. Достоверной разницы в наличии ОСН 3-4 между группами не было ( $p=0,061$ ), однако отмечалась тенденция к более тяжелой степени ОСН в группе ПЧКВ, это можно объяснить более длительной экспозицией ИМ в этой группе. У одного пациента группы ТЛТ+ЧКВ при поступлении, несмотря на короткое время симптом-игла (45 минут), был кардиогенный шок – ОСН 4 степени. Проводимая госпитальная медикаментозная терапия больных ИМ представлена в таблице 10:

### Характеристики медикаментозной терапии в группах

Медикаментозная терапия	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P
Клопидогрел нагрузочная доза 300 мг.	61 (100%)	26 (39%)	<0,001
Клопидогрел нагрузочная доза 600 мг.	0 (0%)	40 (61%)	<0,001
Клопидогрел+аспирин	61 (100%)	66 (100%)	-
Статины	56 (92%)	61 (92%)	ns
Бета-блокаторы	52 (85%)	58 (88%)	ns
Ингибиторы АПФ	48 (79%)	49 (74%)	ns

Нагрузочную дозу клопидогрела получили все пациенты в группах, в группе ТЛТ+ЧКВ у всех пациентов нагрузочная доза составила 300 мг (препарат Plavix производства “Sanofi-Aventis”, Франция), в группе ПЧКВ у 61% пациентов нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг. В дальнейшем двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел + аспирин) получали все пациенты. Частота применения статинов, бета-блокаторов и ингибиторов АПФ не различалась между двумя группами пациентов.

#### II.2.7 Методы статистического анализа.

Полученные результаты подверглись статистической обработке с использованием программы SPSS 14.0 для Windows. Проводился частотный анализ количественных признаков с выводом статистических характеристик. При соответствии признака параметрам нормального распределения методами описательной (дескриптивной) статистики вычислялось среднее и стандартное отклонение. Результаты представлялись как  $M \pm SD$ , где  $SD$  – стандартное отклонение. Для качественных порядковых и количественных признаков параметры, распределения которых отличались от нормального, вычисляли

медиану и интерквартильный размах. Для проверки формы распределения переменных проводился тест Колмогорова-Смирнова.

Для оценки достоверности различий между группами использовался t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента) и однофакторный дисперсионный анализ (1-way ANOVA). Для порядковых переменных проводились непараметрические t-тесты Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test) и Z-тест Колмогорова-Смирнова. Для номинальных переменных проводился отдельный тест по критерию хи-квадрат (Chi-Square).

Для поиска связей между переменными проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции R по Пирсону (Pearson Correlation). Для переменных, принадлежащих к порядковой шкале, или для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, вместо коэффициента Пирсона рассчитывалась ранговая корреляция по Спирману (Spearman). Для описания величины коэффициента корреляции R использовалась следующая градация: до 0,2 очень слабая корреляция; до 0,5 слабая корреляция; до 0,7 средняя корреляция; до 0,9 высокая корреляция; свыше 0,9 очень высокая корреляция.

Для выявления независимых предикторов, влияющих на параметры финального кровотока после ЧКВ, процедурные осложнения (феномен “no-reflow” и дистальная эмболия), частоту прерванного («абортивного») инфаркта, использовали метод пошаговой линейной регрессии.

Для всех тестов достоверными считали различия при уровне значимости  $P < 0,05$ .

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### III.1 Временные показатели реперфузионной терапии

Наилучшие результаты лечения инфаркта миокарда достигаются при максимально ранней инициации реперфузионной терапии, так как это позволяет спасти максимально больший объем миокарда. Считается, что косвенная оценка объема инфарктированного миокарда возможна с помощью показателя максимального повышения КФК, который тесно коррелирует с размером инфаркта [90].

Нами были проанализированы временные показатели реперфузионной терапии в группах, эти данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11.

#### Временные показатели реперфузионной терапии в группах

Показатель	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P	95% ДИ *
Начало реперфузионной терапии	Время «симптом- игла» (мин.) 101 ± 37	Время «симптом- баллон» (мин.) 361 ± 203	<0,001	от 0:03:27 до 0:05:12
Время «ТЛТ-ЧКВ» 6-12 часов	8 (13%)	-	-	-
Время «ТЛТ-ЧКВ» 12-24 часа	53 (87%)	-	-	-
Время «дверь-баллон» (мин.)	-	69 ± 18	-	-

\* ДИ – Доверительный Интервал

Более раннее начало реперфузионной терапии отмечалось в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ:  $101 \pm 37$  минут против  $361 \pm 203$  минут у пациентов с ПЧКВ (разница высокодостоверная,  $p < 0,001$ ). У большинства пациентов группы ТЛТ+ЧКВ коронарное вмешательство было выполнено в период от 12 до 24 часов (87%), у остальных (13%) в период от 6 до 12 часов. Среднее время «дверь-баллон» в группе первичного ЧКВ составило  $69 \pm 18$  минут, что соответствует современным рекомендациям ACC/AHA и ESC [14, 177]. Таким образом, реперфузионная терапия начиналась гораздо раньше в фармакоинвазивной группе.

## **III.2 Результаты коронароангиографии**

### **III.2.1 Характеристики исходного коронарного кровотока по ИЗА**

Основные ангиографические характеристики исходного состояния коронарного русла и локализация ИЗА показаны в таблице 12:

Таблица 12.

#### **Ангиографические характеристики исходного состояния коронарного русла и ИЗА**

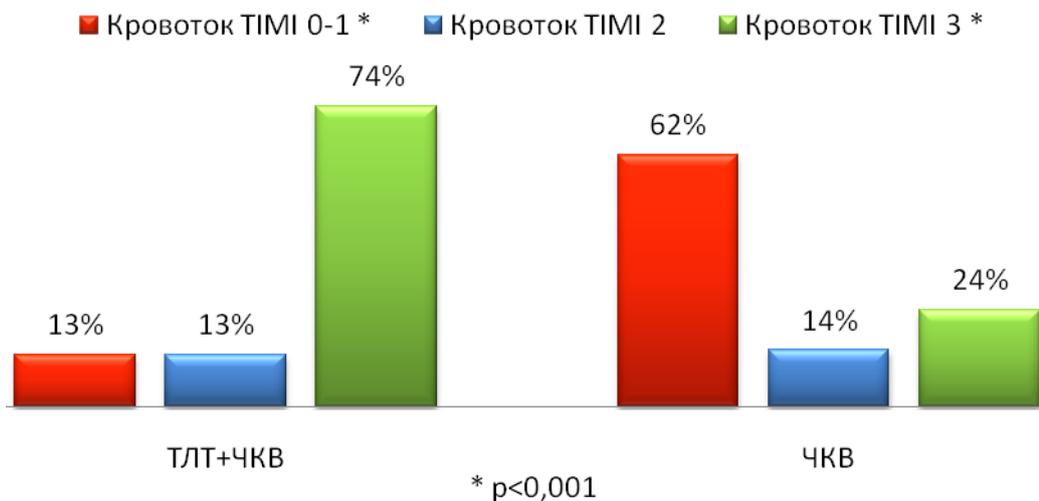
<b>Показатель</b>	<b>ТЛТ+ЧКВ (n=61)</b>	<b>ПЧКВ (n=66)</b>
ИЗА ПМЖА	33 (54%)	30 (46%)
ИЗА ПКА	18 (30%)	22 (33%)
ИЗА ОА	10 (16%)	14 (21%)
1-сосудистое поражение	20 (32,8%)	22 (33%)
2-сосудистое поражение	25 (41%)	26 (39,5%)
3-сосудистое поражение	12 (19,7%)	13 (20%)
Многосудистое поражение	4 (6,5%)	4 (6%)
Поражение ствола ЛКА	0 (0%)	1 (1,5%)

Не выявилось достоверных отличий между группами по локализации ИЗА и типу поражения коронарного русла. Наиболее часто в обеих группах ИЗА являлась передняя межжелудочковая артерия, на втором месте была правая коронарная артерия и реже всего ИЗА определялась огибающая артерия. Почти у трети пациентов в двух группах было 1-сосудистое поражение, поражение 2-х артерий определялось у 41% пациента в группе ТЛТ+ЧКВ и у 39,5% пациентов в группе первичной ЧКВ. Тяжелые поражения коронарного русла в виде 3-х сосудистого и многососудистого имелись более чем у 26% пациентов обеих групп. У одного пациента в группе ЧКВ определялось поражение ствола ЛКА.

В рандомизированном исследовании PAMI, работах De Luca, Watanabe и группы исследователей ZWOLLE было показано, что исходное состояние дистального кровотока и индекса миокардиальной перфузии перед ЧКВ имеет значение для отдаленного прогноза. У пациентов с ИМПСТ, имеющих перед ЧКВ дистальный кровоток по ИЗА TIMI 0-1, годовичная выживаемость хуже в сравнении с пациентами, имеющими исходный кровоток TIMI 3. Исходный дистальный кровоток по ИЗА является независимым предиктором, влияющим на ближайшую и отдаленную летальность [48, 52, 135, 165, 184].

В нашем исследовании имелись значительные различия в исходном дистальном кровотоке по ИЗА перед ЧКВ. Так, в группе пациентов, которым проводилась догоспитальная ТЛТ, нормальный дистальный кровоток (TIMI 3) отмечался у 45 (74%) пациентов, в группе ПЧКВ кровоток TIMI 3 был у 16 (24%) пациентов ( $p < 0,001$ ). Частота дистального кровотока TIMI 2 по ИЗА значимо не отличалась между группами: у 8 (13%) и 9 (14%) пациентов соответственно, отсутствие дистального кровотока (TIMI 0-1) выявилось у 8 (13%) пациентов в группе ТЛТ+ЧКВ и у 41 (62%) в группе ПЧКВ ( $p < 0,001$ ).

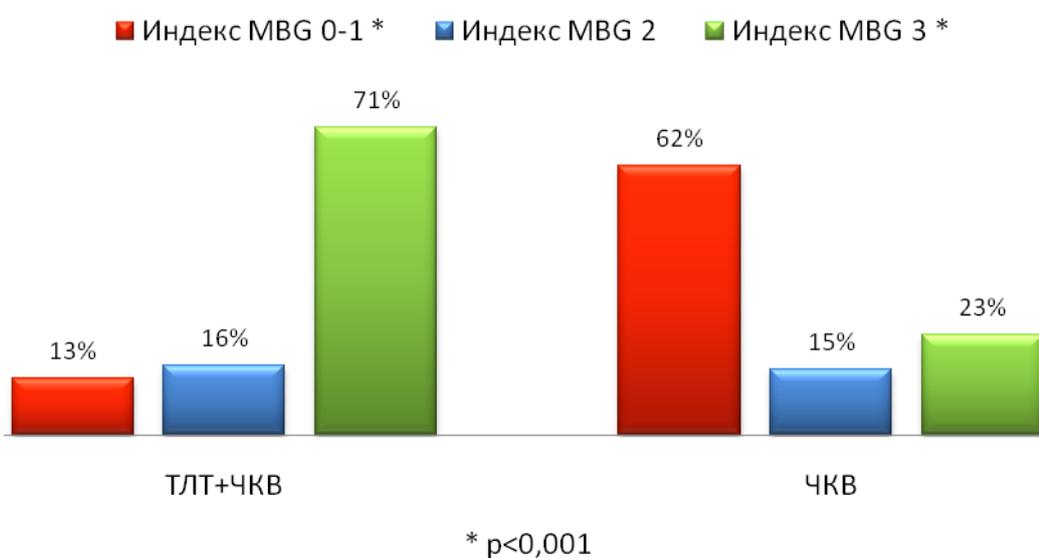
Состояние перед ЧКВ исходного дистального кровотока по ИЗА представлено на рисунке 24:



**Рис. 24.** Исходный дистальный кровоток по ИЗА в группах.

В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ индекс нормальной миокардиальной перфузии MBG 3 в бассейне ИЗА был у 43 (71%) пациентов, индекс перфузии MBG 2 был у 10 (16%) и индекс перфузии MBG 0-1 был у 8 (13%) пациентов. В группе ПЧКВ индекс MBG 3 отмечался у 15 (23%) пациентов, MBG 2 у 10 (15%) и MBG 0-1 у 41 (62%) пациента. При сравнении двух групп выявились выраженные отличия между ними по индексу MBG 3 ( $p < 0,001$ ) и индексу MBG 0-1 ( $p < 0,001$ ).

Индекс MBG в бассейне ИЗА перед ЧКВ представлен на рисунке 25:



**Рис. 25.** Исходный индекс миокардиальной перфузии MBG в группах.

Считается, что коллатеральное кровоснабжение дистальных сегментов при окклюзированной ИЗА имеет кардиопротективный эффект, позволяющий уменьшить объем пораженного миокарда и улучшить прогноз у пациентов ИМПИСТ [35, 39, 145, 188]. Определенную роль в формировании и развитии коллатерального кровотока при ИМПИСТ имеет предшествующая периинфарктная стенокардия, которая по некоторым данным стимулирует развитие коллатерального кровотока [160]. Нами было проанализировано наличие коллатерального кровотока в группах. При коронарографии коллатерали к ИЗА отмечались у 14 (23%) пациентов фармакоинвазивной группы и у 40 (61%) пациентов группы ПЧКВ ( $p < 0,001$ ). Наличие коллатерального кровотока к дистальному руслу ИЗА перед ЧКВ представлено на рисунке 26:

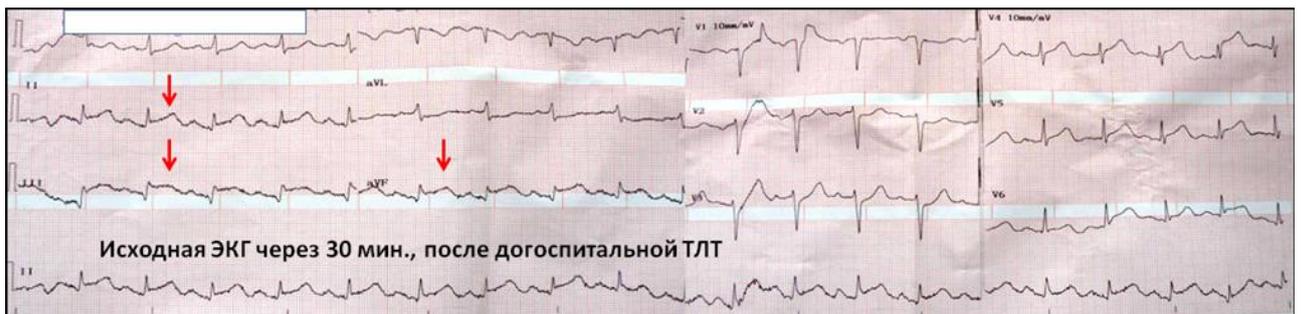


**Рис. 26.** Коллатеральный кровоток к ИЗА в группах.

Несмотря на наличие ЭКГ признаков достижения реперфузии у всех включенных пациентов в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, отсутствие ангиографических признаков реперфузии (кровоток ТИМІ 0-1) отмечалось у 8 пациентов (13%). При этом у всех этих пациентов при проведении КАГ выявилось коллатеральное кровоснабжение дистального русла ИЗА, что,

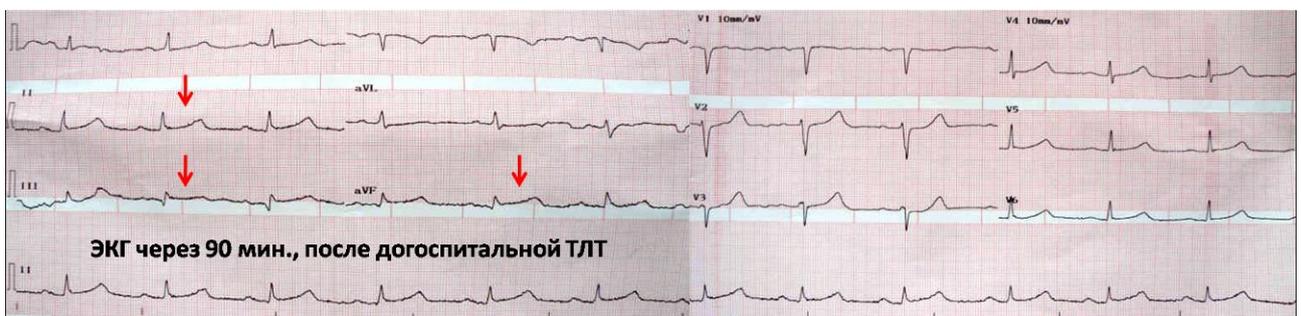
возможно и определило картину «ЭКГ критериев» успешной реперфузии, кроме этого, нельзя было исключить ранний ретромбоз ИЗА.

Для иллюстрации приведем клинический пример: женщина 55 лет с первичным нижним ИМПСТ, проведена догоспитальная ТЛТ металлизе с временем симптом-игла 60 минут, доставлена через 30 минут в стационар, исходная ЭКГ представлена на рисунке 27:



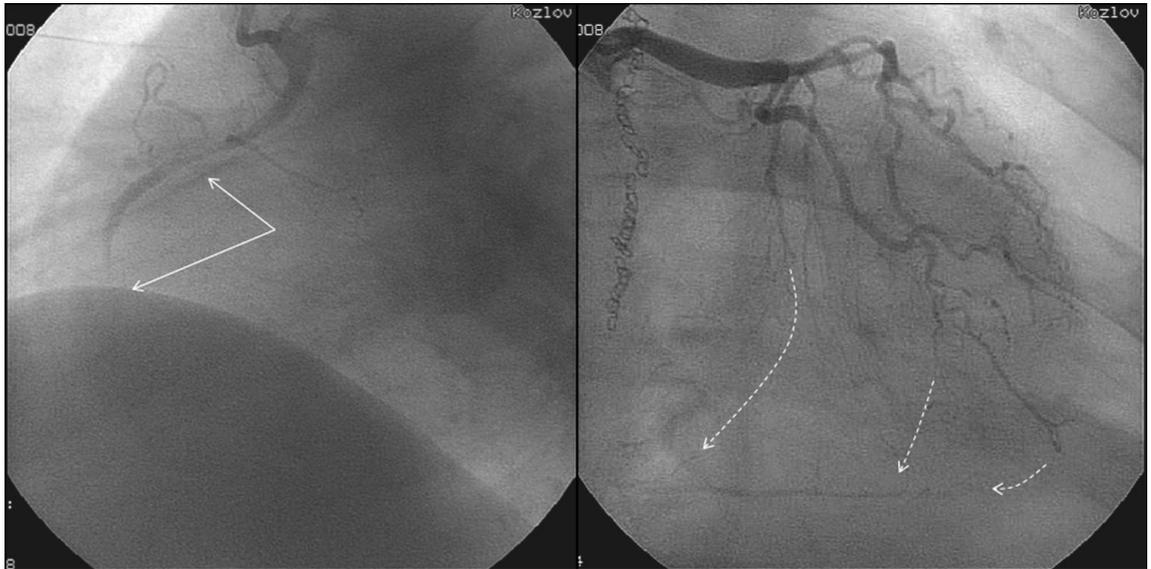
**Рис. 27.** Исходная ЭКГ через 30 минут после ТЛТ. Стрелками указан максимальный подъем ST, отведения II, III, aVF (*собственный материал*).

На ЭКГ регистрировался подъем сегмента ST в отведениях, характеризующих нижнюю стенку ЛЖ. Клинически пациентка была стабильная, ангинозные боли не рецидивировали. На ЭКГ через 90 минут после ТЛТ отмечалась значительная положительная динамика в виде снижения сегмента ST в указанных отведениях, что позволяло предположить достижение реперфузии, рисунок 28:



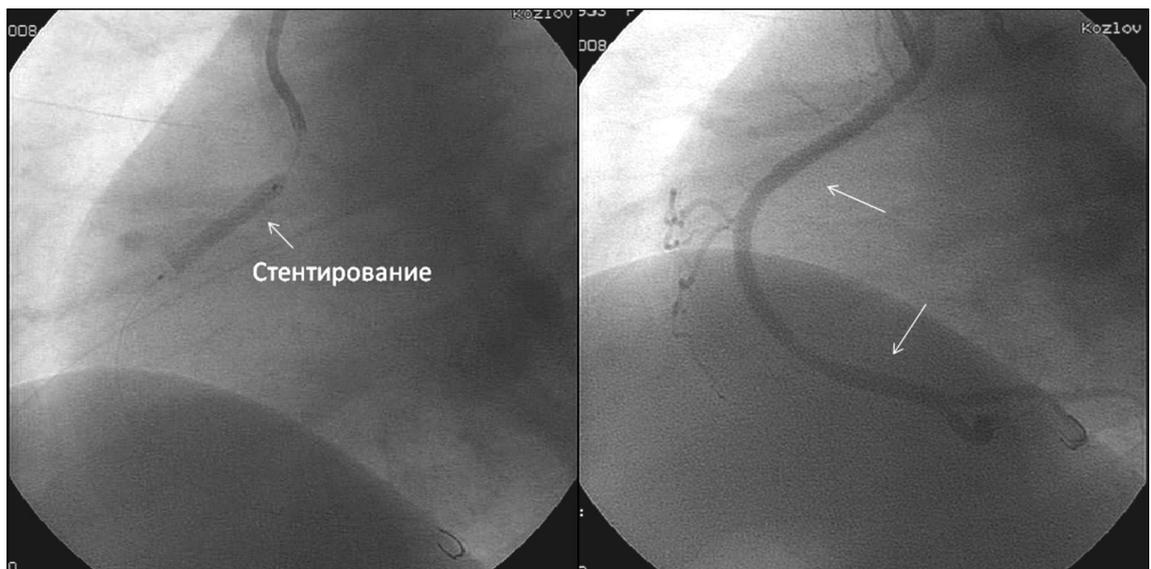
**Рис. 28.** ЭКГ через 90 минут после ТЛТ. Отмечается снижение сегмента ST >50% в отведениях II, III, aVF, указано стрелками (*собственный материал*).

При проведении КАГ в период до 12 часов после «успешной» ТЛТ выявилась тромботическая окклюзия ПКА (ИЗА) с коллатеральным контрастированием дистальных сегментов ПКА из системы ЛКА, рисунок 29:



**Рис. 29** КАГ женщины 55 лет. Окклюзия ПКА (сплошные стрелки) и коллатеральное контрастирование дистальных сегментов ПКА из системы ЛКА (пунктирные стрелки) (*собственный материал*).

Одномоментно было проведено стентирование среднего сегмента ПКА с хорошим ангиографическим и клиническим результатом, рисунок 30:



**Рис. 30.** Стентирование ПКА и финальный ангиографический результат (полное восстановление кровотока по ПКА) (*собственный материал*).

Мы провели корреляционный анализ параметров исходного кровотока по TIMI, индекса миокардиальной перфузии MBG, коллатерального кровотока в группах (ТЛТ+ЧКВ или ПЧКВ). Данные анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13.

**Корреляции между исходным кровотоком ИЗА, индексом миокардиальной перфузии и коллатералиями в группах**

Показатель	Тип процедуры	Исходный кровоток TIMI	Исходный индекс MBG	Коллатерали к ИЗА
Тип процедуры	-	$r=0,529^{**}$ $p<0,001$	$r=0,528^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,381^{**}$ $p<0,001$
Исходный кровоток TIMI	$r=0,529^{**}$ $p<0,001$	-	$r=0,990^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,655^{**}$ $p<0,001$
Исходный индекс MBG	$r=0,528^{**}$ $p<0,001$	$r=0,990^{**}$ $p<0,001$	-	$r=-0,635^{**}$ $p<0,001$
Коллатерали к ИЗА	$r=-0,381^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,655^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,635^{**}$ $p<0,001$	-

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

Выявлена средняя зависимость между группами (предшествующая ТЛТ+ЧКВ или ПЧКВ) и исходным дистальным кровотоком ИЗА по критериям TIMI ( $r=0,529$ ) и индексом миокардиальной перфузии MBG ( $r=0,528$ ). Имеется слабая отрицательная зависимость в отношении коллатерального кровотока ( $r=-0,381$ ). Пациенты с предшествующей ТЛТ имеют лучший исходный кровоток по критериям TIMI ( $p<0,001$ ), лучшую миокардиальную перфузию по индексу MBG ( $p<0,001$ ). У пациентов группы ПЧКВ значительно чаще выявляется коллатеральный кровоток ( $p<0,001$ ). Исходный кровоток ИЗА по критериям TIMI имеет очень высокую корреляцию с индексом миокардиальной перфузии

MBG ( $r=0,99$ ) и среднюю отрицательную корреляцию с наличием коллатералей ( $r=-0,655$ ) равно как и с индексом миокардиальной перфузии ( $r=-0,635$ ).

Также нами был проведен корреляционный анализ между коллатеральным кровотоком и предшествующей стенокардией. Результаты анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14.

**Корреляция между коллатеральным кровотоком и предшествующей  
периинфарктной стенокардией в группах**

<b>Показатель</b>	<b>Тип процедуры</b>	<b>Коллатерали к ИЗА</b>	<b>Предшествующая стенокардия</b>
<b>Тип процедуры</b>	-	$r=0,381^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,015$ $p=0,865$
<b>Коллатерали к ИЗА</b>	$r=0,381^{**}$ $p<0,001$	-	$r=0,534^{**}$ $p<0,001$
<b>Предшествующая стенокардия</b>	$r=0,015$ $p=0,865$	$r=0,534^{**}$ $p<0,001$	-

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

Выявлена средняя зависимость между наличием коллатералей и предшествующей периинфарктной стенокардией ( $r=0,534$ ). Таким образом, можно сделать вывод, что наличие предынфарктной стенокардии способствует формированию коллатерального кровообращения у пациентов с ИМПСТ, которое в свою очередь является потенциальным защитным механизмом при развитии ИМ.

### **III.2.2 Ангиографические характеристики инфаркт зависимой артерии**

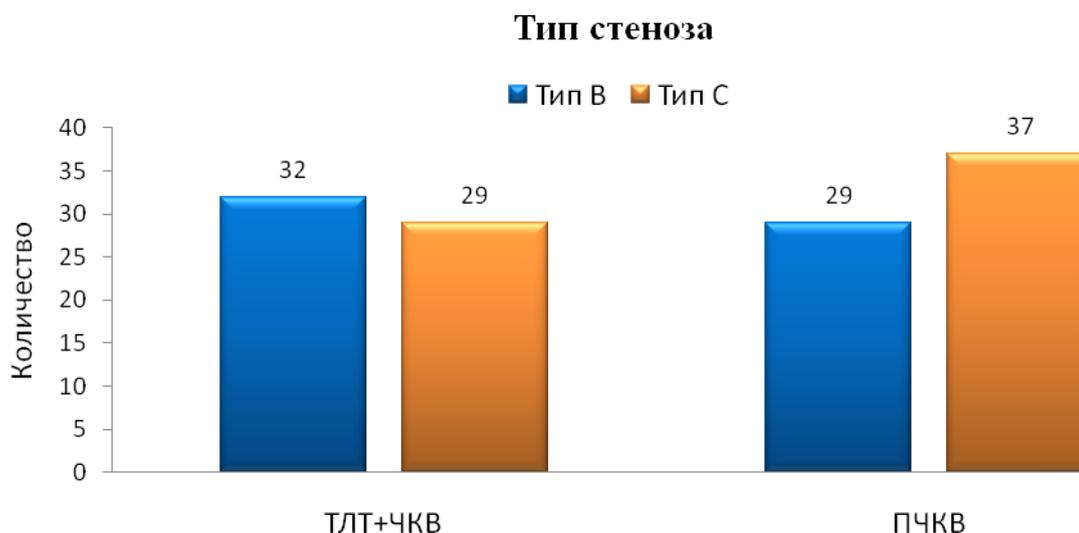
Был проведен групповой анализ ангиографических характеристик ИЗА, ее диаметр в пораженном сегменте, тип и степень стенозирования, индекс тромбоза. Встречаемость диаметров ИЗА показана в таблице 15:

### Сегментарный диаметр ИЗА в группах

Группы		Диаметр ИЗА мм				
		<2,5 мм	2,5-3,0 мм	3,0-3,5 мм	3,5-4,0 мм	>4,0 мм
ПЧКВ (n=66)	Число	7	8	26	19	6
	%	10,6%	12,1%	39,4%	28,8%	9,1%
ТЛТ+ЧКВ (n=61)	Число	1	9	26	20	5
	%	1,6%	14,8%	42,6%	32,8%	8,2%
Всего	Число	8	17	52	39	11
	%	6,3%	13,4%	40,9%	30,7%	8,7%

Не было выявлено достоверных различий по сегментарному диаметру ИЗА между группами. В 40,9% случаев пораженный сегмент ИЗА был среднего диаметра (3,0-3,5 мм.), большой диаметр (3,5-4,0 мм.) был в 30,7%, малый диаметр (2,5-3,0 мм.) в 13,4%, очень большой диаметр (более 4 мм.) в 8,7% и очень малый диаметр (менее 2,5 мм.) выявился в 6,3%. Эти данные могут иметь прикладное значение при планировании приобретения расходного инструмента (коронарных стентов и баллонных катетеров).

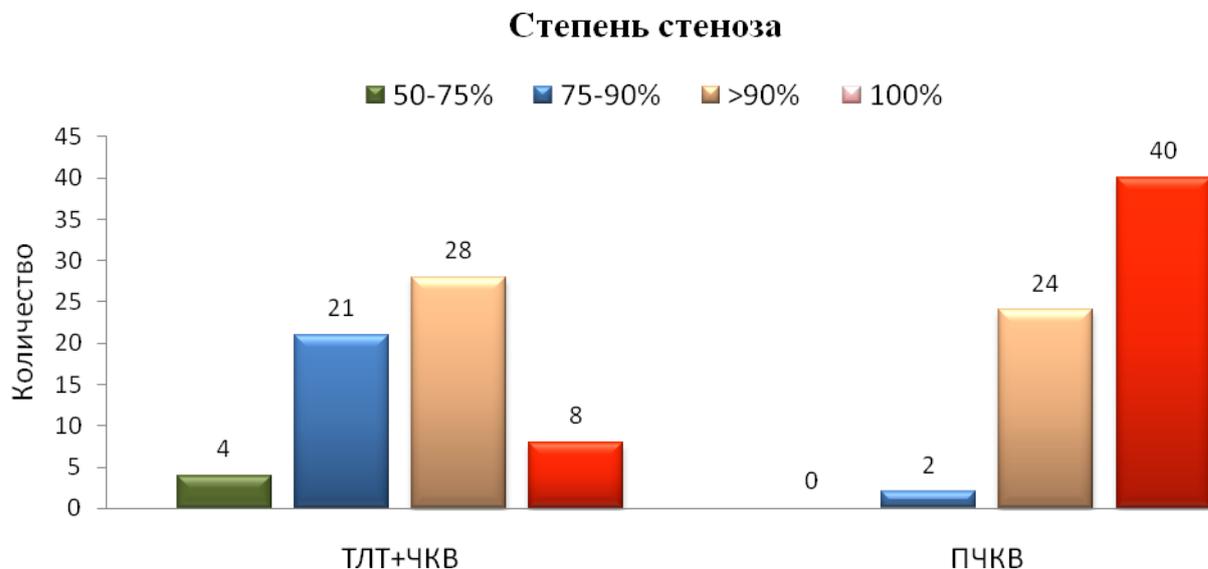
Тип стенозирования ИЗА по АСС/АНА представлен на рисунке 31:



**Рис. 31.** Тип стеноза по классификации АСС/АНА в группах.

Типы стенозов не отличались между группами ( $p=0,341$ ), простых стенозирующих поражений типа «А» по классификации АСС/АНА не было. Недостаточно часто, в среднем в 52%, встречались сложные поражения типа «С», поражения умеренной сложности типа «В» отмечались в 48%.

Степень стенозирования ИЗА в группах представлена на рисунке 32:



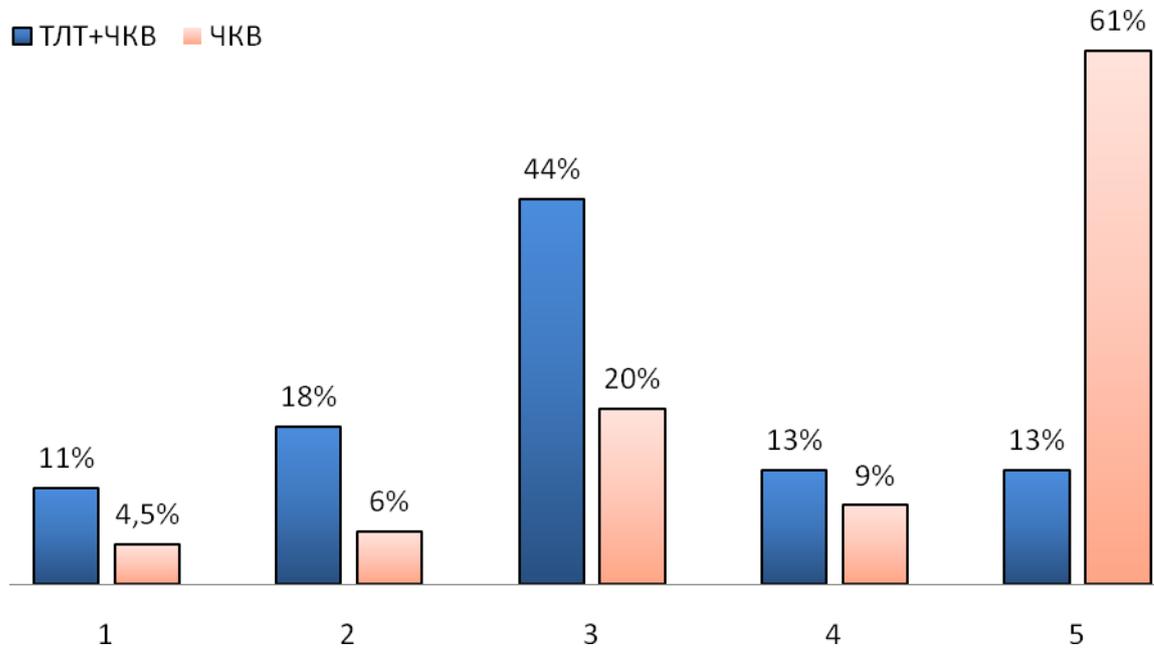
**Рис. 32.** Степень стенозирования ИЗА в группах ТЛТ+ЧКВ и ПЧКВ.

При проведении теста двух независимых выборок степени стенозирования в группах выявились высокодостоверные различия ( $p<0,001$ ). При однофакторном дисперсионном анализе (ANOVA) также выявились различия между группами в степени стенозирования ИЗА. Очень значимые различия между группами ( $p<0,001$ ) отмечались в частоте полной окклюзии (100% стеноз) и стенозировании 75-90%. Не было достоверных отличий между группами в частоте стенозирования >90% ( $p=0,278$ ). Частота стенозирования 50-75% в группах была статистически незначимая.

Значение объема тромбоза в ИЗА изучалось в работах Gibson с соавт. и Miranda-Guardiola с соавт., в этих работах было показано, что тромбоз большого объема (индекс TIMI Thrombus Grade 4 и 5 степени) является

независимым предиктором первичной проходимости ИЗА и ассоциируется с худшими результатами ЧКВ [81, 130].

Индекс тромбоза ИЗА (TIMI Thrombus Grade) в группах показан на следующем рисунке 33:



**Рис. 33.** Распределение индекса тромбоза в группах.

Индекс тромбоза 5 степени отмечался у 8 (13%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 40 (61%) пациентов группы ПЧКВ (выраженные различия,  $p < 0,001$ ). Индекс тромбоза 4 степени имелся у 8 (13%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 6 (9%) пациентов группы ПЧКВ (статистической разницы не было,  $p = 0,473$ ). Если суммировать критерии большого тромбоза (5 и 4 степень), то большой тромбоз ИЗА выявился у 16 (26%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 46 (70%) пациентов группы ПЧКВ (сохраняются выраженные различия,  $p < 0,001$ ).

Умеренный тромбоз 3 степени отмечался у 27 (44%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 13 (20%) пациентов группы ПЧКВ (достоверное различие,  $p = 0,005$ ). Тромбоз 2 степени (небольшого размера) выявился у 11 (18%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 4 (6%) пациентов в группе ПЧКВ (небольшое

достоверное различие,  $p=0,041$ ). Тромбоз 1 степени (возможный) имелся у 7 (11%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 3 (4,5%) пациентов группы ПЧКВ (статистического различия нет,  $p=0,157$ ).

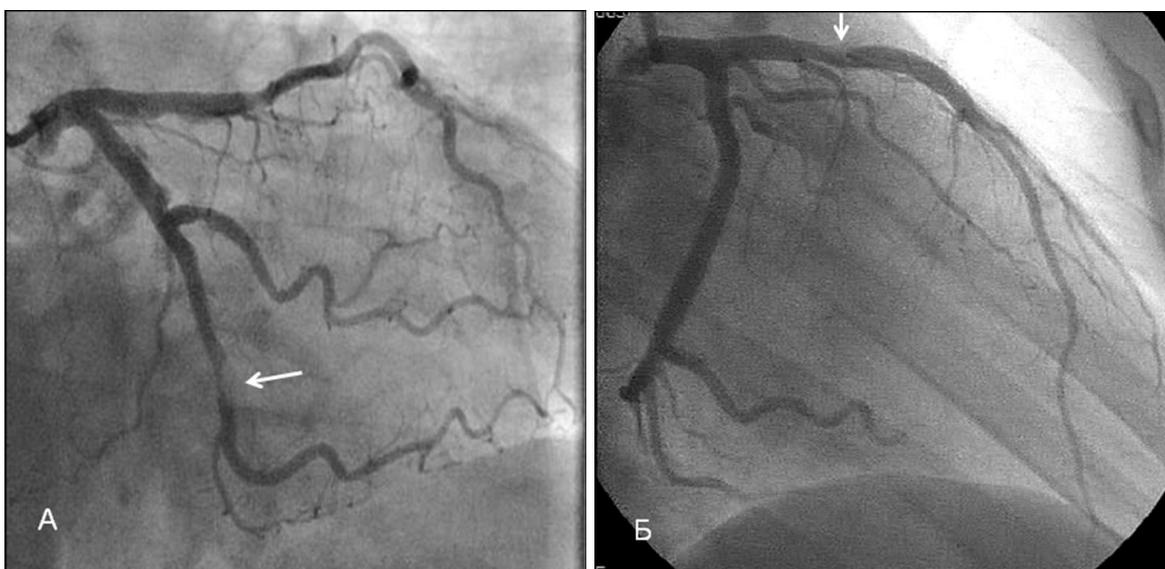
С помощью многогранного теста Дункана выделились две гомогенные подгруппы (со стандартным значением  $p=0,05$ ), одна из которых включила индекс тромбоза 5 степени, а другая — четыре остальных индекса. Тест показал, что различия между группами ( $p<0,001$ ) отмечались, прежде всего, за счет индекса тромбоза 5 степени. Это показано в таблице 16:

Таблица 16.

### Тест Дункана в отношении индекса тромбоза ИЗА

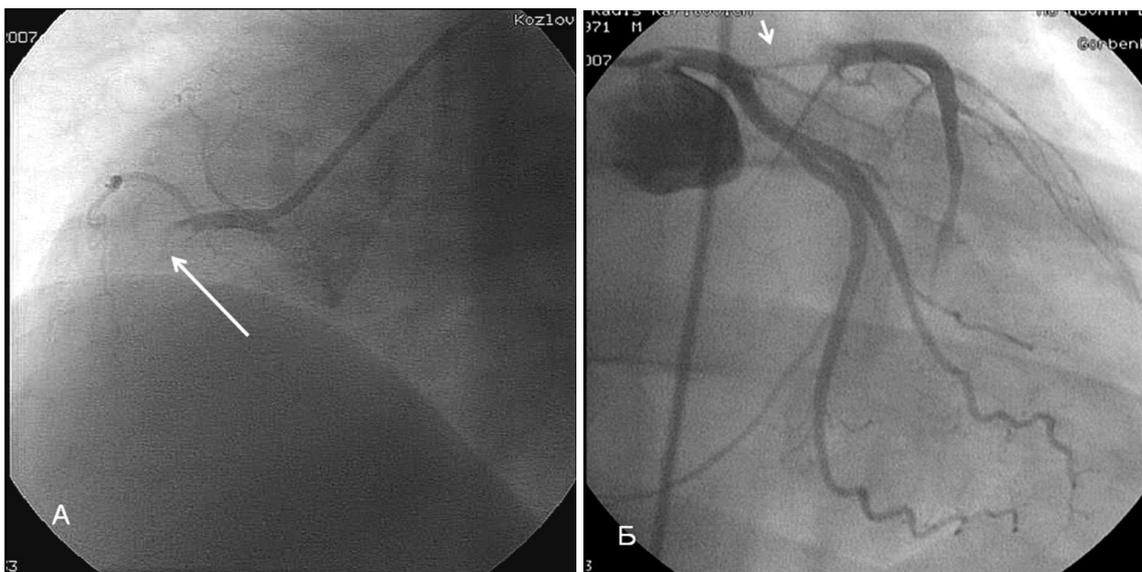
Индекс тромбоза	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
5	48	,17	
4	14		,57
3	40		,68
1	10		,70
2	15		,73
Sig.		1,000	,330

В качестве примера приведем ангиограммы наиболее часто встречающихся в группах индексов тромбоза. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ наиболее часто встречался индекс тромбоза 3 и 2 степени (более чем у 62% пациентов). Примеры приведены на рисунке 34:



**Рис. 34.** Ангиограммы пациентов из группы ТЛТ+ЧКВ. А – поражение дистального сегмента ОА с индексом тромбоза 3 степени, Б – поражение проксимального сегмента ПМЖА с индексом тромбоза 2 степени (поражения указаны стрелками) (*собственный материал*).

В группе ПЧКВ наиболее часто отмечался тромбоз 5 степени (более чем у 60% пациентов), тромбоз 4 степени выявился у 9% пациентов. Примеры приведены на рисунке 35:



**Рис. 35.** Ангиограммы пациентов из группы ПЧКВ, А – поражение проксимального сегмента ПКА, индекс тромбоза 5 степени (окклюзия), Б – поражение устья ПМЖА с индексом тромбоза 4 степени (поражения указаны стрелками) (*собственный материал*).

Затем мы провели корреляционный анализ для выявления связи между показателями диаметра ИЗА, типа и степени стеноза, индекса тромбоза в группах. Выявлена отрицательная средняя зависимость между типом процедуры (предшествующая ТЛТ+ЧКВ или ПЧКВ) степенью стенозирования и индексом тромбоза ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,563$ ). Диаметр сосуда не был связан ни с одним из сравниваемых параметров. Тип стенозирования слабо коррелировал с индексом тромбоза ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,314$ ) и очень слабо с выраженностью стенозирования ( $p = 0,027$ ,  $r = 0,196$ ). Отмечалась высокая корреляция между

степенью стенозирования и индексом тромбоза ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,848$ ). Данные анализа представлены в таблице 17:

Таблица 17.

**Корреляции между диаметром ИЗА, типом стенозирования, выраженностью стеноза и индексом тромбоза в группах**

Показатель	Тип процедуры	Диаметр	Тип стеноза	Степень стеноза	Индекс тромбоза
Тип процедуры	-	$r = 0,88$ $p = 0,326$	$r = -0,085$ $p = 0,341$	$r = -0,563^{**}$ $p < 0,001$	$r = -0,447^{**}$ $p < 0,001$
Диаметр	$r = 0,088$ $p = 0,326$	-	$r = 0,086$ $p = 0,335$	$r = -0,143$ $p = 0,109$	$r = -0,124$ $p = 0,164$
Тип стеноза	$r = 0,085$ $p = 0,341$	$r = 0,086$ $p = 0,335$	-	$r = 0,196^*$ $p = 0,027$	$r = 0,314^{**}$ $p < 0,001$
Степень стеноза	$r = -0,563^{**}$ $p < 0,001$	$r = -0,143$ $p = 0,109$	$r = 0,196^*$ $p = 0,027$	-	$r = 0,848^{**}$ $p < 0,001$
Индекс тромбоза	$r = 0,447^{**}$ $p < 0,001$	$r = -0,124$ $p = 0,164$	$r = 0,314^{**}$ $p < 0,001$	$r = 0,848^{**}$ $p < 0,001$	-

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

\* Корреляция является значимой на уровне 0,05 (2-сторонняя)

Резюмируя исходные данные КАГ в группах, можно отметить следующее:

1. Не выявилось достоверных отличий между группами по локализации ИЗА и типу поражения коронарного русла.
2. Имелись выраженные различия между группами в исходном дистальном кровотоке, индексе MBG (кровоток TIMI 3 и индекс MGB 3 по ИЗА достоверно чаще отмечался в группе ТЛТ+ЧКВ).

3. Группы значительно различались по коллатеральному кровотоку (чаще коллатерали к ИЗА отмечались в группе ПЧКВ).
4. В группе догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ у 13% пациентов, несмотря на наличие ЭКГ признаков достижения реперфузии, при ангиографии была выявлена окклюзия ИЗА.
5. Выявлена связь между наличием коллатералей и предшествующей периинфарктной стенокардией (периинфарктная стенокардия способствует формированию коллатерального кровообращения).
6. Не было различий между группами по диаметру ИЗА, типу стенозов. Наиболее часто пораженный сегмент ИЗА относился к среднему и большому диаметру, это может иметь определенное значение при планировании приобретения расходного материала для ЧКВ.
7. Выявились значительные отличия между группами в степени стенозирования (по частоте полной окклюзии и стенозам 75-90%).
8. Высокодостоверные различия между группами отмечались по индексу тромбоза (прежде всего, за счет большей частоты тромботической окклюзии в группе ПЧКВ).

### **III.3 Результаты чрескожных коронарных вмешательств**

#### **III.3.1 Технические особенности проведения ЧКВ в группах**

По данным ряда исследований было показано, что использование при ИМ техники прямого стентирования без предварительной баллонной преддилатации, снижает частоту процедурных осложнений, таких как синдром “no-reflow”, дистальная эмболия и диссекции коронарных артерий. Кроме этого, использование прямого стентирования сокращает продолжительность процедуры ЧКВ, лучевую нагрузку на пациента и персонал [40, 75, 125, 139, 157], в связи с этим нами был поведен анализ частоты выполнения прямого стентирования в группах. Результаты анализа представлены на рисунке 36:



**Рис. 36.** Прямое стентирование в группах.

В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ частота прямого стентирования составила 87% (n=53), в группе первичной ЧКВ прямое стентирование было выполнено у 36% (n=24) пациентов (высокодостоверные различия,  $p < 0,001$ ). При проведении корреляционного анализа выявлена значительная связь прямого стентирования с исходным дистальным кровотоком по ИЗА ( $r=0,838$ ) и исходным индексом миокардиальной перфузии MBG ( $r=0,833$ ). Также имелась значительная отрицательная связь между прямым стентированием, степенью стеноза ( $r=-0,716$ ) и индексом тромбоза ( $r=0,684$ ). Слабая отрицательная зависимость отмечалась между прямым стентированием и типом стенозирования ( $r=-0,194$ ). При проведении линейного регрессионного анализа, независимых предикторов проведения прямого стентирования выявлено не было.

В нашем исследовании у всех пациентов при стентировании использовались стенты без лекарственного покрытия. Известно, что одним из факторов, влияющих на частоту рестенозов после стентирования стентами без лекарственного покрытия, является длина стентированного сегмента [117]. Нами проанализирована частота использования стентов в группах при вмешательстве на ИЗА. Данные представлены в таблице 18 и на рисунке 37:

### Среднее количество использования стентов в группах

Показатель	Тип процедуры	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Количество стентов	ПЧКВ	66	1,53	,613	,075
	ТЛТ+ЧКВ	61	1,23	,424	,054



**Рис. 37.** Количество использованных стентов в группах.

В среднем в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ использовалось 1,23 стента за процедуру, в группе ПЧКВ использовалось 1,53 стента ( $p=0,002$ ).

Время процедурной флюороскопии является важным показателем, от которого зависит лучевая нагрузка на оперирующий персонал и пациентов. Более продолжительное время процедурной флюороскопии ассоциируется с комплексностью поражения, процедурными осложнениями и увеличением объема расходного материала [138]. В нашем исследовании среднее время

процедурной флюороскопии в группе ТЛТ+ЧКВ составило  $3\pm 1$  минуты, а в группе ПЧКВ оно было  $9\pm 5$  минут (разница высокодостоверная,  $p < 0,001$ ).

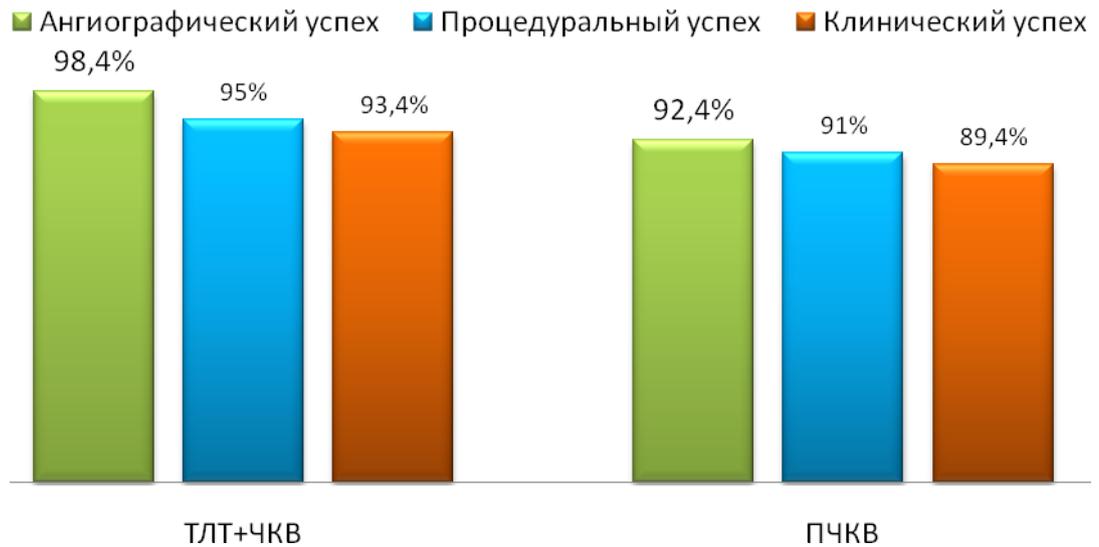
Другим значимым показателем является объем использованного контрастного вещества во время процедуры. Объем контрастного вещества, вводимого во время процедуры ЧКВ, является одним из факторов, влияющих на частоту развития такого осложнения, как контраст индуцированной нефропатии [126]. В нашем исследовании средний объем использованного контрастного вещества (контрастный препарат оптирей 300) в группе ТЛТ+ЧКВ составил  $153\pm 45$  мл., в группе ПЧКВ  $195\pm 55$  мл. (разница высокодостоверная,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в сравнении с ПЧКВ, техническими особенностями проведения ЧКВ в группе догоспитальной ТЛТ явились:

1. Значительно чаще в этой группе проводилось прямое стентирование.
2. При стентировании расходовалось достоверно меньше стентов, это может влиять на частоту рестенозов в отдаленном периоде наблюдения.
3. Достоверно меньшее время флюороскопии.
4. Достоверно меньший расход контрастного вещества.

### **III.3.2 Ангиографические и клинические результаты ЧКВ в группах**

Непосредственный ангиографический успех процедуры был достигнут у 98,4% ( $n=60$ ) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 92,4% ( $n=61$ ) пациентов в группе ПЧКВ ( $p=0,117$ , 95% ДИ от  $-0,134$  до  $0,015$ ). Успех процедуры был достигнут у 95% ( $n=58$ ) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 90,9% ( $n=60$ ) пациентов группы ПЧКВ ( $p=0,364$  95%, ДИ от  $-0,132$  до  $0,049$ ). Клинический успех отмечался у 93,4% ( $n=57$ ) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 89,4% ( $n=59$ ) пациентов группы ПЧКВ ( $p=0,238$ , ДИ от  $-0,152$  до  $0,038$ ). Достоверных различий между группами в результатах не было. Данные ангиографических и клинических результатов ЧКВ в группах представлены на рисунке 38:



**Рис. 38.** Результаты ЧКВ в группах.

Остаточный стеноз целевого сегмента ИЗА после ЧКВ в группах представлен в таблице 19:

Таблица 19.

#### Остаточный стеноз ИЗА в группах

Группы		Финальный диаметр стеноза					
		0%	<10%	10-30%	30-50%	>50%	окклюзия
ЧКВ	Число	32	19	9	1	2	3
	%	48,5%	28,8%	13,6%	1,5%	3,0%	4,5%
ТЛТ+ЧКВ	Число	38	18	2	2	0	1
	%	62,3%	29,5%	3,3%	3,3%	,0%	1,6%

В группе ТЛТ+ЧКВ остаточный стеноз 0% был у 62,3% пациентов, менее 10% у 29,5%, 10-20% у 3,3%, 30-50% у 3,3%, окклюзия у 1,6% пациентов. В группе ПЧКВ остаточный стеноз 0% отмечался у 48,5% пациентов, менее 10% у 28,8%, 10-30% у 13,6%, 30-50% у 1,5%, более 50% у 3%, окклюзия была у 4,5% пациентов. При сравнении двух групп в отношении средней степени остаточного стеноза значимых различий выявлено не было. Средний

остаточный стеноз в группе ТЛТ+ЧКВ составил 5%, в группе ПЧКВ – 10,9% (разница незначимая,  $p=0,09$ ).

Итак, в обеих группах отмечалась высокая частота достижения ангиографического, процедурного и клинического успеха. Значимых различий между группами по этому показателю не было.

### **III.3.3 Параметры коронарного кровотока по инфаркт зависимой артерии после ЧКВ**

Состояние дистального кровотока по ИЗА после ЧКВ является важным фактором, определяющим непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ИМПИСТ [80, 97, 101, 107]. Ранее было показано, что наличие после ЧКВ дистального кровотока по критериям TIMI 2 и 3 балла ассоциируется с лучшей отдаленной выживаемостью, индекс MBG 2 и менее баллов, является независимым предиктором ближайшей и отдаленной смертности [105, 108, 169].

После проведения ЧКВ мы оценивали параметры коронарного кровотока по ИЗА: дистальный кровоток по TIMI, индекс перфузии TIMI MBG. Для комплексной оценки кровотока и миокардиальной перфузии мы использовали комбинированный ангиографический индекс APS, который складывается из параметров исходного и постпроцедурного кровотока по ИЗА. Этот индекс образуется из суммирования показателей эпикардиальной и миокардиальной перфузии (индексов TIMI и MBG) до и после ЧКВ. Финальный индекс APS в диапазоне 0-3 балла считался неуспешной перфузией, индекс от 4 до 9 баллов – частичная перфузия, индекс от 10 до 12 баллов – полная перфузия. По данным Gibson и соавт., достижение частичной или полной перфузии ассоциировалось с уменьшением объема инфарктированного миокарда, пациенты с полной перфузией имели 0% летальность за 30 дней [83].

Параметры финального коронарного кровотока после ЧКВ в группах приведены в таблице 20:

### Параметры коронарного кровотока после ЧКВ по ИЗА в группах

Параметр	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P
Дистальный кровоток ТИМІ 0-1	1 (1,6%)	3 (4,5%)	0,061
Дистальный кровоток ТИМІ 2	1 (1,6%)	5 (7,6%)	0,001
Дистальный кровоток ТИМІ 3	59 (96,7%)	58 (87,9%)	<0,001
Индекс перфузии ТИМІ MBG 0-1	7 (11,5%)	18 (27,3%)	<0,001
Индекс перфузии ТИМІ MBG 2	22 (36,1%)	28 (42,4%)	0,157
Индекс перфузии ТИМІ MBG 3	32 (52,5%)	20 (30,3%)	0,002
Индекс APS 0-3 (неуспешная перфузия)	2 (3,3%)	7 (10,6%)	0,001
Индекс APS 4-9 (частичная перфузия)	9 (14,8%)	39 (59,1%)	<0,001
Индекс APS 10-12 (полная перфузия)	50 (82%)	20 (30,3%)	0,001

При анализе параметров финального кровотока после проведенного ЧКВ выявились выраженные различия между группами. Достижение нормального дистального кровотока ТИМІ 3 было более чем у 96% пациентов в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, в группе ПЧКВ кровоток ТИМІ 3 получен у 88% ( $p<0,001$ ). Нормальная перфузия миокарда (финальный индекс MBG 3) отмечалась у 52% пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 30% пациентов группы ПЧКВ ( $p=0,002$ ). Полная перфузия по индексу APS была достигнута у 82% пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 30% пациентов группы ПЧКВ ( $p=0,001$ ).

Таким образом, выявлено, что в группе пациентов, которым проводилась догоспитальная ТЛТ и последующее ЧКВ, были достигнуты лучшие показатели финального дистального кровотока по ИЗА и более полная перфузия миокарда после вмешательства, чем у пациентов с ПЧКВ. Корреляционный анализ

показал факторы, влияющие на параметры финального кровотока. Результаты анализа представлены в таблице 21:

Таблица 21.

### Корреляция параметров финального кровотока

Параметр	Финальный кровоток TIMI	Финальный индекс MBG	Финальный индекс APS
Исходный кровоток TIMI	r=0,261 ** p=0,003	r=0,391 ** p<0,001	r=0,866 ** p<0,001
Исходный TIMI MBG	r=0,260 ** p=0,003	r=0,395 ** p<0,001	r=0,869 ** p<0,001
Степень стеноза	r=-0,218 * p=0,014	r=-0,339 ** p<0,001	r=-0,742 ** p<0,001
Индекс тромбоза	r=-0,220 * p=0,013	r=-0,403 ** p<0,001	r=-0,742 ** p<0,001
Прямое стентирование	r=0,287 ** p=0,001	r=0,468 ** p<0,001	r=0,748 ** p<0,001
Коллатерали к ИЗА	r=-0,124 p=0,164	r=-0,158 p=0,076	r=-0,559 ** p<0,001
Тип стеноза по ACC/ANA	r=-0,160 p=0,073	r=-0,159 p=0,074	r=-0,194 * p=0,029
Киллип класс >2 ст.	r=-0,170 p=0,057	r=-0,148 p=0,096	r=0,219 * p=0,014
Время начала реперфузионной терапии	r=-0,127 p=0,155	r=-0,106 p=0,235	r=-0,271 ** p=0,002

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

\* Корреляция является значимой на уровне 0,05 (2-сторонняя)

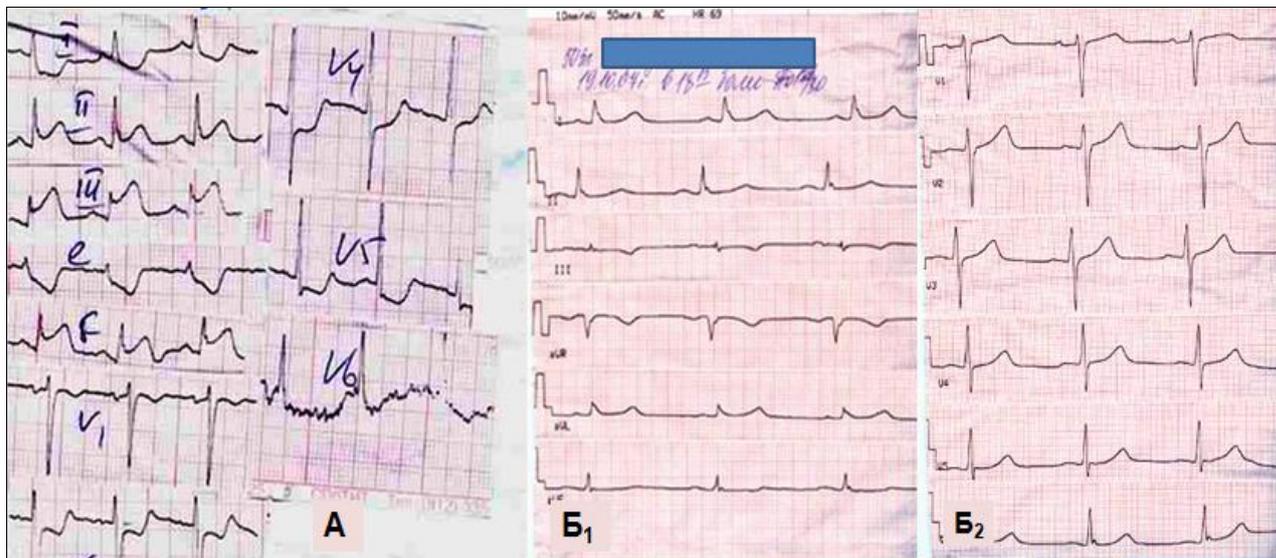
Отмечаются слабые корреляции между финальным и исходным кровотоком по TIMI (r=0,261, p=0,003), исходным индексом MBG (r=0,260,

$p=0,003$ ) и прямым стентированием ( $r=0,287$ ,  $p=0,001$ ). Имеется очень слабая отрицательная корреляция между финальным кровотоком по TIMI, степенью стеноза ( $r=-0,220$ ,  $p=0,013$ ) и индексом тромбоза ( $r=-0,220$ ,  $p=0,013$ ). Финальный индекс MBG имел такие же связи, как и финальный кровоток по TIMI. Финальный индекс APS, показывающий полноту реперфузии, высоко коррелировал с исходным кровотоком по ИЗА ( $r=0,866$ ,  $p<0,001$ ) и исходным индексом MBG ( $r=0,869$ ,  $p<0,001$ ). Имелась отрицательная средняя корреляция между финальным индексом APS, степенью стеноза ( $r=-0,742$ ,  $p<0,001$ ) и индексом тромбоза ( $r=-0,742$ ,  $p<0,001$ ). Кроме этого выявились: отрицательная средняя связь между индексом APS и коллатеральным кровотоком ( $r=-0,559$ ,  $p<0,001$ ), отрицательная слабая корреляция между индексом APS и классом тяжести ОЧН по Киллип ( $r=-0,219$ ,  $p=0,014$ ) и очень слабая отрицательная связь индекса APS с типом стенозирования ( $r=-0,194$ ,  $p=0,029$ ). Отмечается слабая зависимость между финальным индексом APS и временем начала проведения реперфузионной терапии ( $r=-0,271$ ,  $p=0,002$ ).

При регрессионном линейном анализе параметров финального кровотока было выявлено следующее: независимым предиктором финального дистального кровотока TIMI 0-1 оказался феномен “no-reflow” ( $p<0,001$ ), независимым предиктором финального дистального кровотока TIMI 3 стало прямое стентирование ( $p=0,001$ ). Предикторами финального индекса перфузии MBG 0-1 стали: “no-reflow” ( $p<0,001$ ), дистальная эмболия ( $p=0,001$ ) и исходный индекс MBG ( $p=0,008$ ). Прямое стентирование было независимым предиктором финального индекса MBG 3 ( $p=0,006$ ). Независимыми предикторами неуспешной перфузии (индекс APS 0-3 балла) оказались феномен “no-reflow” ( $p<0,001$ ) и параметры исходного дистального кровотока по TIMI ( $p=0,019$ ). Независимым предиктором полной перфузии (индекс APS 10-12 баллов) оказался показатель исходного индекса MBG ( $p<0,001$ ).

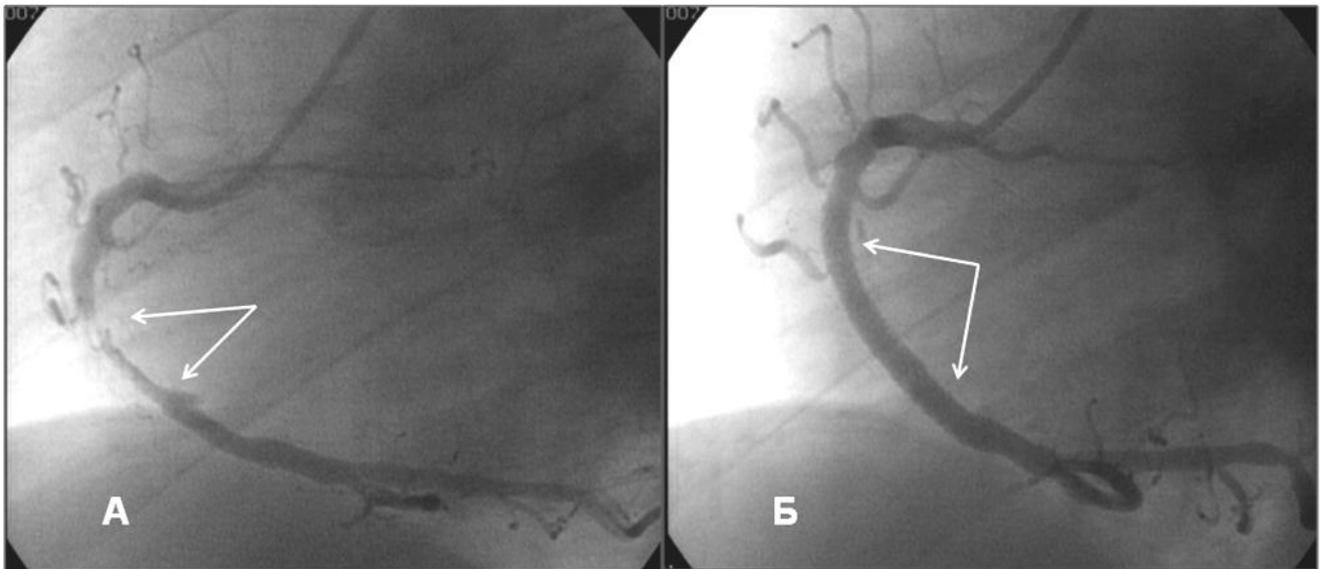
Приведем клинический пример достижения полной перфузии после ЧКВ: мужчина 58 лет с первичным нижним ИМ из группы догоспитальной

ТЛТ+ЧКВ. На исходной ЭКГ имеется выраженная элевация сегмента ST в II, III, aVF, пациенту проводится догоспитальная ТЛТ металлизе с временем «симптом-игла» 60 минут, через 60 минут на ЭКГ регистрируется выраженная положительная ЭКГ динамика, сегмент ST на изолинии. Данные исходной и контрольной ЭКГ представлены на рисунке 39:



**Рис. 39.** А – исходная ЭКГ до ТЛТ; Б<sub>1</sub>-Б<sub>2</sub> – ЭКГ через 60 минут после ТЛТ (собственный материал).

В течение 8 часов пациенту после подписания информированного согласия, проводится КАГ. На КАГ выявляется критическое осложненное поражение ИЗА ПКА >95% с дистальным кровотоком ТИМІ 3 и индексом MBG 2 степени. Одновременно проводится стентирование пораженного сегмента ПКА методом «прямого» стентирования с оптимальным ангиографическим результатом. В результате ЧКВ был достигнут финальный кровоток по ПКА ТИМІ 3 степени, индекс перфузии MBG 3 степени, осложнений не отмечено. В итоге индекс APS составил 11 баллов, что является критерием полной перфузии. Время флюороскопии 2,5 минуты, использовано 100 мл., контрастного вещества. Данные КАГ представлены на рисунке 40:



**Рис. 40.** А – исходная КАГ, критическое поражение ПКА (указано стрелками), Б – ПКА после стентирования (указано стрелками) (*собственный материал*).

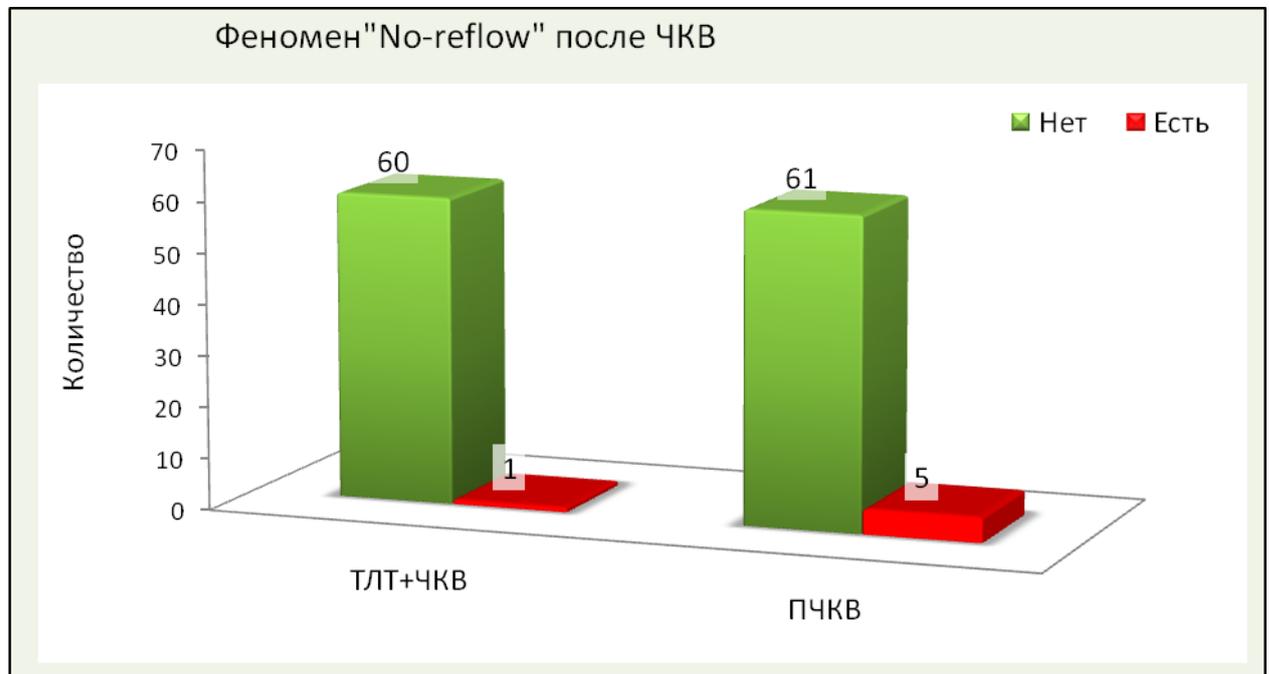
На основании проведенного группового анализа параметров коронарного кровотока после ЧКВ нами было выявлено следующее:

1. Более частое достижение нормального дистального кровотока по TIMI (TIMI 3) и нормальной перфузии миокарда (индекс MBG 3) в фармакоинвазивной группе.
2. Более частое достижение критериев «полной» перфузии (по индексу APS) в группе ТЛТ+ЧКВ.
3. Имеется корреляция финальных параметров кровотока после ЧКВ с параметрами исходного кровотока по ИЗА.
4. Индекс APS, отражающий «полноту» перфузии, связан с временем начала реперфузионной терапии.
5. Независимыми предикторами, влияющими на показатели финального кровотока и перфузии по ИЗА, оказались: исходный кровоток по TIMI, исходный индекс MBG, прямое стентирование и развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ.

### III.3.4 Специфические процедурные осложнения ЧКВ

Одним из серьезных специфических осложнений ПЧКВ у пациентов с ИМПСТ является феномен «невозобновления кровотока», так называемый феномен “no-reflow”. Частота этого осложнения при ПЧКВ по данным разных исследователей составляет от 5 до 25% [144]. Развитие “no-reflow” после ЧКВ ассоциируется с повышенным риском развития дисфункции ЛЖ, большим объемом поражения миокарда, что в конечном итоге ведет к повышению ближайшей и отдаленной летальности [25, 116].

Частота встречаемости феномена “no-reflow” в группах, показана на рисунке 41:



**Рис. 41.** Развитие феномена “no-reflow” в группах.

В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ феномен “no-reflow” после ЧКВ развился у 1 пациента (1,6%), в группе ПЧКВ “no-reflow” развился у 5 (7,6%) пациентов, различия достоверные ( $p=0,001$ ).

Затем мы проанализировали связи и предикторы развития феномена “no-reflow” после ЧКВ. Параметры, коррелирующие с развитием феномена “no-reflow”, показаны в таблице 22:

Таблица 22.

**Факторы коррелирующие с развитием феномена “no-reflow” после ЧКВ**

<b>Фактор</b>	<b>P</b>	<b>R</b>
Исходный кровоток по TIMI 0-1	0,002	0,273 **
Исходный индекс перфузии MBG 0-1	0,002	0,272 **
Степень стеноза >90%	0,008	0,236 **
Индекс тромбоза $\geq 4$ степени	0,007	0,240 **
Прямое стентирование	0,002	-0,276 **

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

Мы провели поиск предикторов предикторы развития феномена “no-reflow” методом линейной логистической регрессии. Результаты представлены в таблице 23:

Таблица 23.

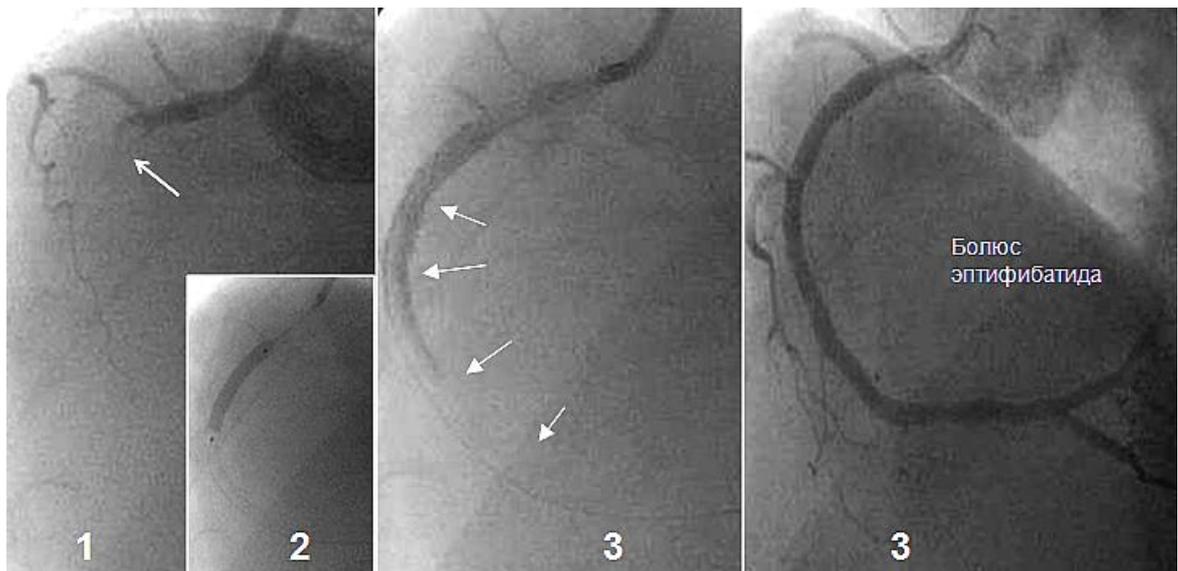
**Предикторы развития феномена “no-reflow” после ЧКВ**

<b>Предиктор</b>	<b>P</b>
Исходный кровоток по TIMI 0-1	0,001
Исходный индекс перфузии MBG 0-1	0,001
Индекс тромбоза $\geq 4$ степени	0,003
Степень стеноза >90%	0,004
Инициация реперфузионной терапии (время симптом-игла; симптом-баллон) >240 мин.	0,041

Предикторами развития феномена “no-reflow” после ЧКВ явились: исходный кровоток ИЗА TIMI 0-1, исходный индекс перфузии MBG 0-1, индекс

тромбоза  $\geq 4$  степени, стенозирование  $>90\%$  и время начала реперфузионной терапии (время симптом-игла для ТЛТ и время симптом-баллон для ЧКВ)  $>240$  минут. Наиболее сильным предиктором развития феномена “no-reflow” явился исходный дистальный кровоток по ИЗА TIMI 0-1.

Пример развития феномена “no-reflow” во время проведения ПЧКВ показан на рисунке 42:



**Рис. 42.** Развитие феномена “no-reflow” у пациента из группы ПЧКВ. 1 –при КАГ выявляется проксимальная окклюзия ПКА (индекс тромбоза 5 баллов, кровоток TIMI 0); 2 – проводится реканализация и стентирование (стент расправлен); 3 – развитие феномена “no-reflow” после стентирования (дистальный кровоток TIMI 0-1); 4 – полное восстановление кровотока ПКА после интракоронарного введения болюса эптифибатида без дополнительной ангиопластики (*собственный материал*).

Следующим потенциально серьезным осложнением, возникающим непосредственно во время ПЧКВ, является дистальная эмболия коронарных артерий. По данным группы исследователей из Нидерландов ZWOLLE, развитие дистальной эмболии во время проведения ЧКВ у пациентов с ИМПСТ значительно ухудшает прогноз и увеличивает зону инфарцированного миокарда [95]. Частота этого осложнения при проведении ПЧКВ по разным данным составляет около 15%.

Частота встречаемости в группах дистальной эмболии представлена на рисунке 43:



**Рис. 43.** Развитие дистальной эмболии в группах.

В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ дистальная эмболия зафиксирована у 2 (3,3%) пациентов, в группе ПЧКВ у 11 (16,7%) пациентов, разница достоверная ( $p=0,011$ ).

Мы также провели корреляционный анализ влияния различных факторов на развитие дистальной эмболии после ЧКВ. Значимые показатели корреляции представлены в таблице 24:

Таблица 24.

#### Факторы коррелирующие с развитием дистальной эмболии после ЧКВ

Фактор	P	R
Исходный кровоток TIMI 0-1	>0,001	0,358 **
Исходный индекс перфузии MBG 0-1	>0,001	0,356 **

<b>Фактор</b>	<b>P</b>	<b>R</b>
Степень стеноза >90%	>0,001	0,326 **
Индекс тромбоза $\geq 4$ степени	>0,001	0,334 **
Прямое стентирование	>0,001	-0,313**
Догоспитальная ТЛТ	0,013	-0,221*
Инициация реперфузионной терапии (время симптом-игла; симптом- баллон) >240 мин.	0,009	0,229 **

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

\* Корреляция является значимой на уровне 0,05 (2-сторонняя)

Факторами, связанными с развитием дистальной эмболии, явились параметры исходного кровотока по TIMI и MBG, степень стеноза, величина тромбоза и более позднее начало реперфузионной терапии (>240 мин.). Факторами, ассоциирующимися с неразвитием дистальной эмболии оказались догоспитальная ТЛТ и прямое стентирование. По данным пошаговой линейной регрессии предикторами развития дистальной эмболии после ЧКВ явились показатели, представленные в таблице 25:

Таблица 25.

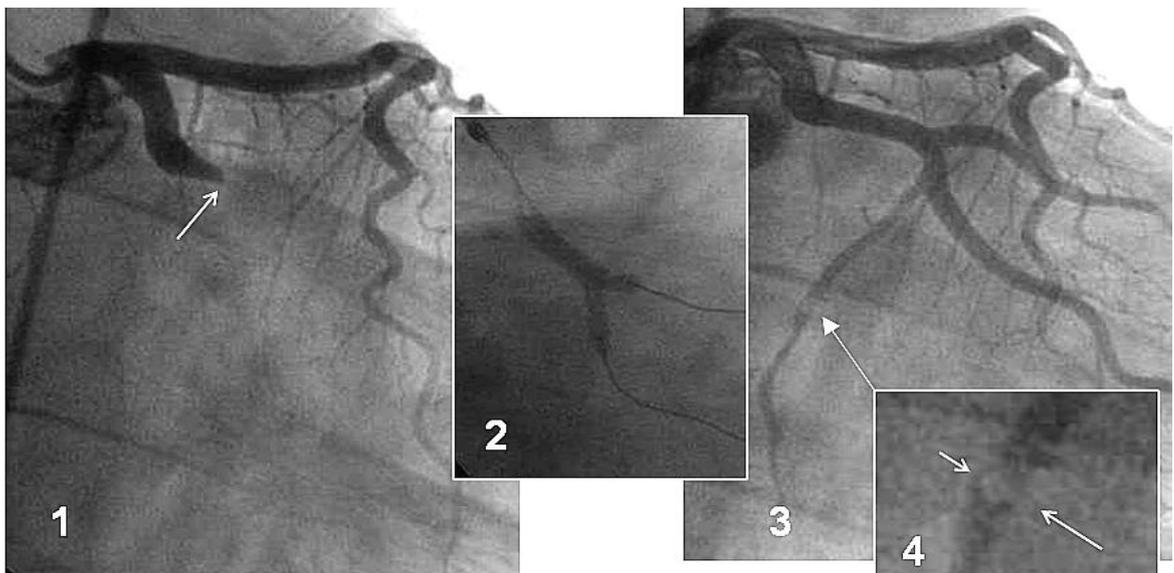
### **Предикторы развития дистальной эмболии после ЧКВ**

<b>Переменные</b>	<b>P</b>
Исходный кровоток по TIMI 0-1	<0,001
Исходный индекс перфузии MBG 0-1	<0,001
Индекс тромбоза $\geq 4$ степени	<0,001
Степень стеноза >90%	0,001

Переменные	P
Начало реперфузионной терапии >240 мин.	0,014
Прямое стентирование	<0,001

Наиболее сильными предикторами развития дистальной эмболии после ЧКВ оказались: исходный кровоток по TIMI 0-1, исходный индекс перфузии MBG 0-1 и индекс тромбоза  $\geq 4$  степени. Предиктором неразвития дистальной эмболии во время ЧКВ явилось прямое стентирование ( $p < 0,001$ ).

Пример дистальной эмболии у пациента из группы ПЧКВ приведен на рисунке 44:



**Рис. 44.** Развитие дистальной эмболии у пациента из группы ПЧКВ. 1 -исходно окклюзия ОА (индекс тромбоза 5 баллов, кровоток TIMI 0); 2 – проводится «киссинг» стентирование ОА+ВТК; 3 – финальный результат, восстановлен кровоток по ОА TIMI 3; 4 – имеется эмболия дистального русла ОА (указано стрелками) (*собственный материал*).

Затем мы провели анализ влияния осложнений “no-reflow” и дистальной эмболии на уровень максимального повышения КФК и ФВ ЛЖ по данным контрастной ЛВГ и ЭХО-КГ.

Результаты анализа влияния феномена “no-reflow” на максимальный уровень КФК и ФВ ЛЖ приведены в таблице 26:

Таблица 26.

**Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимального уровня КФК в зависимости от “no-reflow”**

Показатель	Есть “no-reflow”	Нет “no-reflow”	Р
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	46,8± 11,6 %	59,1± 10,6 %	0,016
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	51,1± 9,8 %	56,8± 10,3 %	0,196
КФК макс. (Е/л)	2692 ± 776	1570 ± 734	<0,001

Из таблицы видно, что пациенты с феноменом “no-reflow” имели достоверно худшие показатели ФВ ЛЖ по данным ЛВГ ( $p=0,016$ ) и выше максимальный уровень КФК ( $p<0,001$ ), что указывает на больший объем поражения миокарда у пациентов с этим осложнением.

Влияние дистальной эмболии на максимальный уровень КФК и ФВ ЛЖ показано в таблице 27:

Таблица 27.

**Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимального уровня КФК в зависимости от дистальной эмболии**

Показатель	Есть дистальная эмболия	Нет дистальной эмболии	Р
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	51,7± 10,4 %	58,8± 11,1 %	0,132
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	54,4± 10 %	56,7± 10,4 %	0,504
КФК макс. (Е/л)	2050 ± 534	1586 ± 778	0,068

В отличие от феномена “no-reflow”, развитие дистальной эмболии достоверно не повлияло на показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимального уровня КФК.

И наконец, влияние комбинированного показателя “no-reflow” и/или дистальная эмболия на максимальный уровень КФК и ФВ ЛЖ показано в таблице 28:

Таблица 28.

**Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимального уровня КФК в зависимости от осложнений “no-reflow” и/или дистальной эмболии**

Показатель	Есть “no-reflow” и/или дистальная эмболия	Нет “no-reflow” и/или дистальная эмболия	Р
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	49,4± 10,5 %	59,6± 10,5 %	0,004
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	53,1± 10 %	56,9± 10,3 %	0,170
КФК макс. (Е/л)	2291 ± 689	1527 ± 736	<0,001

Установлено достоверное влияние наличия осложнений в виде феномена “no-reflow” и/или дистальной эмболии на показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимальный уровень КФК. У пациентов, имеющих эти осложнения или их комбинацию, достоверно худшая общая сократимость ЛЖ по данным ЛВГ ( $p=0,004$ ) и выше максимальный уровень КФК ( $p<0,001$ ), что указывает на больший объем некроза миокарда у этих пациентов. Наибольшее влияние на показатели сократимости и максимальный уровень КФК оказывает развитие феномена “no-reflow”.

Реперфузионная аритмия, потребовавшая ЭДС (фибрилляция желудочков) при проведении ЧКВ, развилась только у 1 (1,5%) пациента из группы ПЧКВ. Других значимых процедурных осложнений, связанных с проведением ЧКВ (острый тромбоз стента, перфорация коронарной артерии, диссекция коронарной артерии с компретацией кровотока, аллергические реакции на контрастный препарат), в нашем исследовании не отмечалось.

Таким образом, анализ процедурных осложнений в группах показал следующее:

1. В группе ТЛТ+ЧКВ достоверно реже развиваются такие осложнения как феномен “no-reflow” и дистальная эмболия.
2. Независимым предиктором развития феномена “no-reflow” является исходный дистальный кровоток ТІМІ 0-1.
3. Предикторами развития дистальной эмболии во время ЧКВ являются: исходный кровоток по ТІМІ 0-1, и индекс тромбоза  $\geq 4$  степени.
4. Прямое стентирование является независимым предиктором, влияющим на уменьшение частоты развития дистальной эмболии во время ЧКВ.
5. Установлено негативное влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели глобальной сократимости ЛЖ по данным ЛВГ и максимального уровня КФК. Наибольшее значение имеет развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ.

#### **III.4 Результаты 30 дневного наблюдения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

Всего в исследование был включен 61 пациент с ИМПІST, которым проводилась комбинированная реперфузионная терапия (догоспитальная ТЛТ с последующим ЧКВ), в группе сравнения было 66 пациентов с ИМПІST, получивших механическую реперфузию с помощью ПЧКВ. Срок наблюдения за группами составил 30 дней.

Средняя длительность госпитализации была  $11,8 \pm 4,8$  дней в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и  $11,9 \pm 5,2$  дней в группе ПЧКВ (разница недостоверна).

В пределах госпитализации максимальная тяжесть ОСН по Киллип  $\geq 2$  степени в группах не различалась: в группе ТЛТ+ЧКВ было 13 (21,3%), в группе ПЧКВ было 16 (24,2%) пациентов с ОСН по Киллип  $\geq 2$  степени

( $p=0,697$ ). Имелась тенденция к меньшей частоте развития ОСН по Киллип 3-4 степени в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ без критериев статистической значимости ( $p=0,061$ ).

Выявилась значительная разница по максимальному уровню КФК между группами. Статистически достоверно меньшие показатели КФК имелись в фармакоинвазивной группе ( $1272 \pm 565$  ед., против  $1897 \pm 780$  ед.,  $p<0,001$ ).

Показатели глобальной сократимости ЛЖ определялись сразу после КАГ с помощью контрастной ЛВГ и в пределах госпитализации перед выпиской с помощью ЭХО-КГ. Контрастная ЛВГ во время КАГ проведена у 33 (54%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 37 (56%) в группе ПЧКВ. ЭХО-КГ оценка ФВ ЛЖ (в среднем через  $8 \pm 3$  дней) проводилась у 60 (98%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 64 (97%) пациентов группы ПЧКВ. Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и уровня КФК представлены в таблице 29:

Таблица 29.

**Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимального уровня КФК**

Показатель	ТЛТ+ЧКВ	ПЧКВ	P
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	$60,8 \pm 9,5\%$	$55,9 \pm 12\%$	0,063
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	$59,5 \pm 10,6\%$	$53,7 \pm 9,3\%$	0,001
КФК макс. (Е/л)	$1321 \pm 633$	$1902 \pm 786$	$<0,001$

По данным контрастной ЛВГ достоверной разницы между группами в глобальной сократимости ЛЖ не было. По результатам ЭХО-КГ, которая выполнялась позже, в группе ТЛТ+ЧКВ ФВ ЛЖ была достоверно лучше ( $59,5 \pm 10,6\%$  против  $53,7 \pm 9,3\%$ ,  $p=0,001$ ).

Факторами, способствующими развитию геморрагических осложнений, традиционно считаются двойная антитромбоцитарная терапия и

предшествующая ТЛТ. Тем не менее, больших геморрагических осложнений по критериям ТИМІ в группах не регистрировалось.

Малые кровотечения в группах были связаны с местом пункции, в группе ТЛТ+ЧКВ гематомы места пункции были у 4 (6,6%) пациентов, в группе ПЧКВ пункционные гематомы отмечались также у 4 (6,1%) пациентов (статистических различий нет,  $p=0,909$ ). Ни в одном случае не потребовалась гемотрансфузия. Пример постпункционной гематомы у пациентки из группы ТЛТ+ЧКВ приведен на рисунке 45:



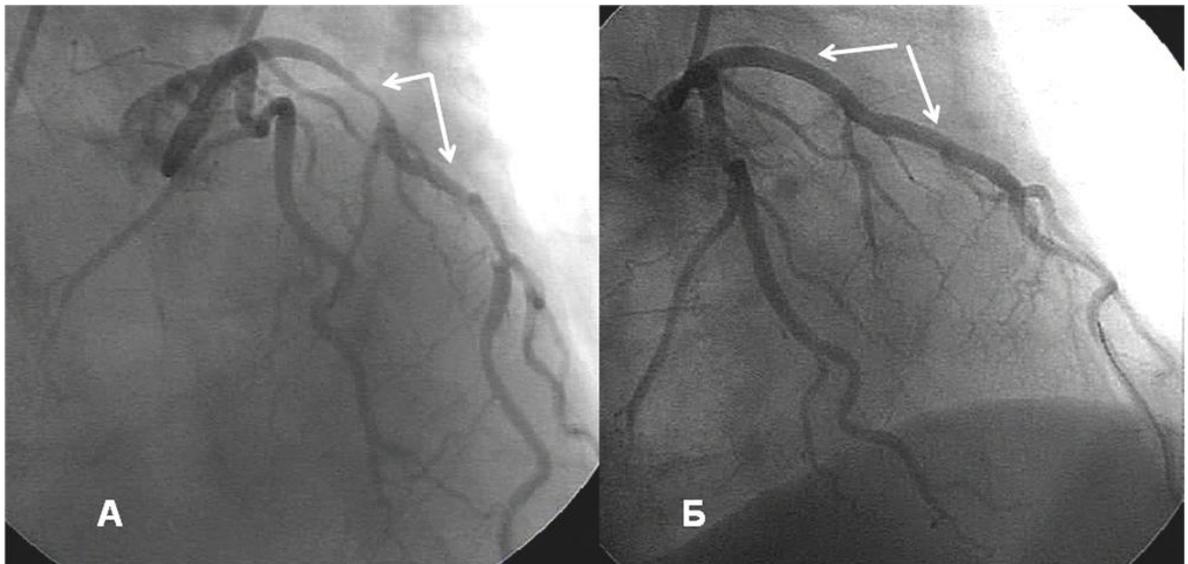
**Рис. 45** Постпункционная гематома у пациентки после догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ (*собственный материал*).

Ложная аневризма бедренной артерии в месте доступа развилась в госпитальном периоде у 1 (1,6%) пациента из группы ТЛТ+ЧКВ, это осложнение было купировано консервативно (компрессией под УЗИ контролем).

В госпитальный период был зарегистрирован один повторный ИМ в группе ТЛТ+ЧКВ вследствие подострого тромбоза стента, что составило 1,6%, в группе ПЧКВ рецидивов инфаркта в госпитальный период не было ( $p=0,956$ ).

Приведем клинический пример подострого тромбоза стента у пациента из группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ. Пациент 66 лет, с первичным ИМІST

передней стенки. Догоспитальная ТЛТ металлизе была проведена с временем симптом - игла 80 минут, на контрольной ЭКГ через 60 минут имеются критерии эффективности, сегмент ST на изолинии. Через 10 часов проводится КАГ, где выявляется комплексное тандемное поражение проксимального и среднего сегмента ПМЖА со стенозированием до 90%, дистальный кровоток TIMI 3. С учетом выраженного резидуального стеноза проводится стентирование среднего и проксимального сегментов ПМЖА двумя стентами. Достигнут оптимальный ангиографический результат с хорошими показателями дистального кровотока (кровоток TIMI 3, MBG 3 балла). Данные КАГ и стентирования приведены на рисунке 46:

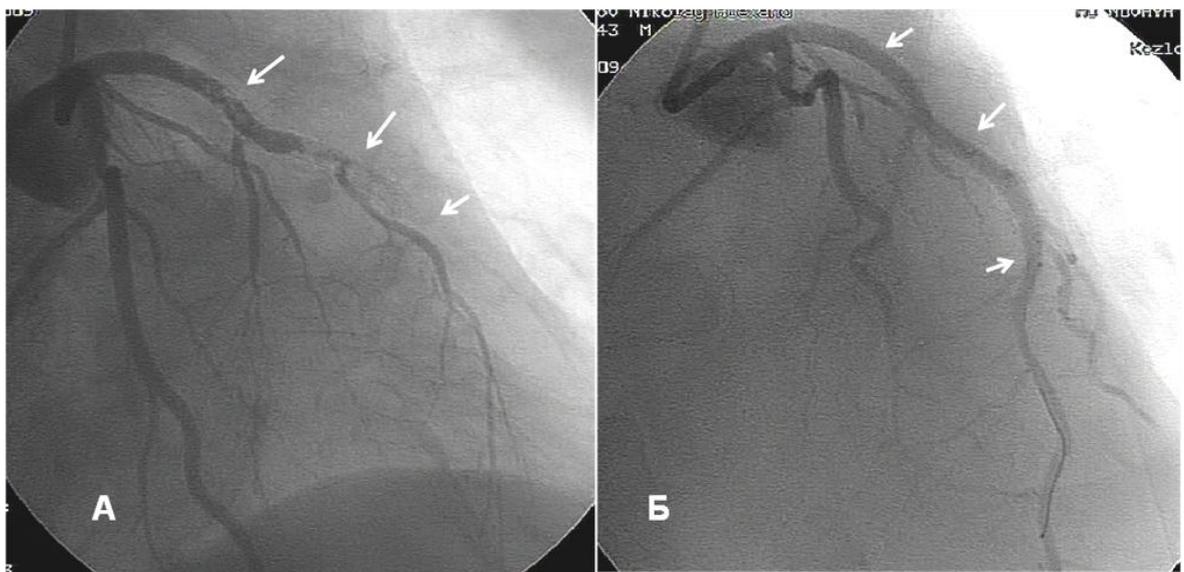


**Рис. 46.** Данные КАГ и стентирования. А – поражение ПМЖА в проксимальном и среднем сегментах (указано стрелками). Б – результат стентирования ПМЖА, места имплантации стентов указаны стрелками (*собственный материал*).

Через 5 суток после стентирования на фоне общего благополучия у больного развивается затяжной ангинозный приступ с элевацией сегмента ST в левых грудных отведениях. Пациент экстренно берется в рентгеноперационную. На контрольной КАГ выявляется острый тромбоз стентированных сегментов. Проводится экстренная реканализация окклюзии,

тромбаспирация и последующая баллонная ангиопластика с хорошим результатом. Восстановлен свободный кровоток по ПМЖА. В дальнейшем - пациент без рецидивов, возврата коронарной недостаточности в течение 30 дней не было. Фактором риска подострого тромбоза стента в данном случае явилось стентирование ПМЖА на протяжении проксимального и среднего сегмента ПМЖА (“long metal jacket”).

Результаты повторной КАГ и повторного ЧКВ представлены на рисунке 47:



**Рис. 47.** А – тромботическая окклюзия стентированного сегмента ПМЖА в проксимальном и среднем сегментах с пристеночным тромбозом (указано стрелками). Б – результат реканализации, тромбаспирации и ангиопластики стентированных сегментов ПМЖА, места имплантации стентов указаны стрелками (*собственный материал*).

За 30 дневный период наблюдения новых рецидивов ИМ в группах не регистрировалось. Инсульты за 30 дней не регистрировались ни в одной из групп.

Возврат клиники КН в течение 30 дней отмечался у 4 (6,6%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 4 (6,1%) пациентов в группе ПЧКВ ( $p=0,909$ ).

Госпитальная летальность составила 1,6% ( $n=1$ ) в группе ТЛТ+ЧКВ и 3,0% ( $n=2$ ) в группе ПЧКВ ( $p=0,609$ ), 30 дневная летальность составила 3,3% ( $n=2$ ) в

группе ТЛТ+ЧКВ и 4,5% (n=3) в группе ПЧКВ (p=0,716). По данным регрессионного линейного анализа независимым предиктором 30-дневной летальности явился финальный кровоток по TIMI 0-1 (p<0,001).

Структура госпитальной летальности в группе ТЛТ+ЧКВ была следующей: один пациент умер от кардиогенного шока. В группе ПЧКВ один пациент умер от кардиогенного шока, еще одна пациентка умерла через сутки после ПЧКВ от разрыва миокарда (все диагнозы подтверждены на аутопсии).

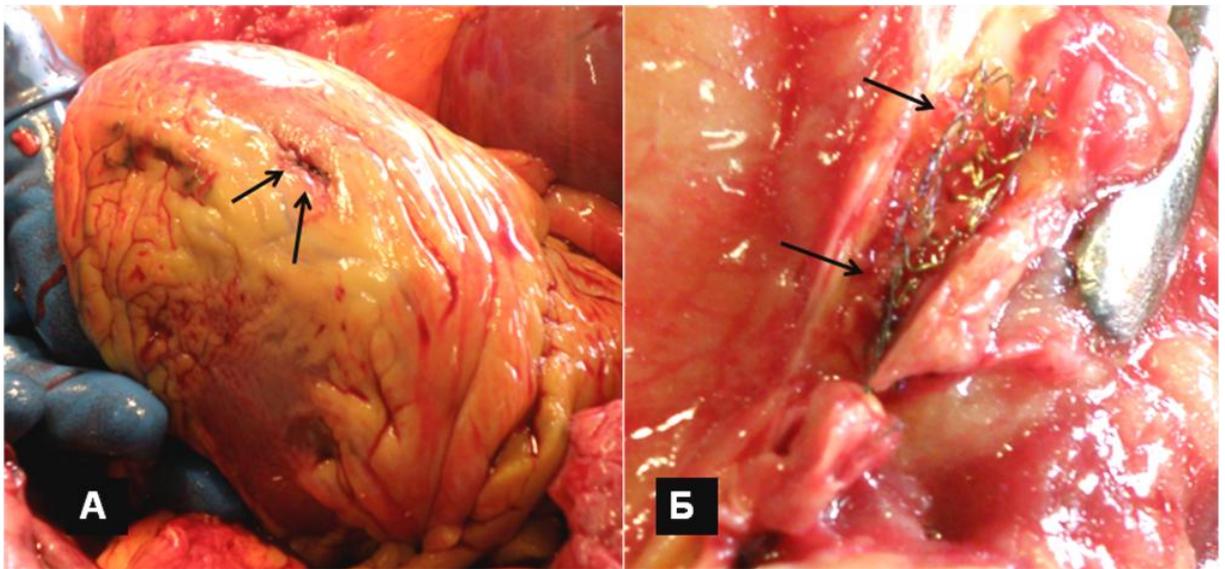
Приведем пример смерти женщины от разрыва миокарда в группе ПЧКВ: пациентка 53 лет, артериальная гипертония, первичный ИМПИСТ передней стенки ЛЖ. С временем симптом-баллон 3 часа выполняется ПЧКВ по поводу осложненного стенозирования проксимального сегмента ПМЖА >95%. Результат стентирования оптимальный, пациентка не рецидивирует, переводится в ОРИТ. Исходная КАГ и результат стентирования представлены на рисунке 48:



**Рис. 48.** А - исходная КАГ, критическое поражение ПМЖА (указано стрелками). Б – результат стентирования ПМЖА (указано стрелками), полное восстановление кровотока по ПМЖА (*собственный материал*).

Через 6 часов после вмешательства на фоне стабильного состояния пациентка внезапно теряет сознание, на ЭКГ монитора асистолия, реанимационные мероприятия без эффекта.

На аутопсии выявлен гемоперикард, тампонада, линейный разрыв передней стенки ЛЖ. Стентированный сегмент ПМЖА проходим, без тромбоза. В данном случае, несмотря на его нетипичность, факторами, способствующими разрыву миокарда, можно считать первичный передний ИМ, артериальную гипертонию, женский пол. Секционные фотографии представлены на рисунке 49:



**Рис. 49.** А – линейный разрыв передней стенки ЛМ (указано стрелками). Б – состояние стента в ПМЖА (указано стрелками), стент проходим, без тромбоза (*собственный материал*).

Подводя итоги результатов 30 дневного наблюдения в группах, следует отметить:

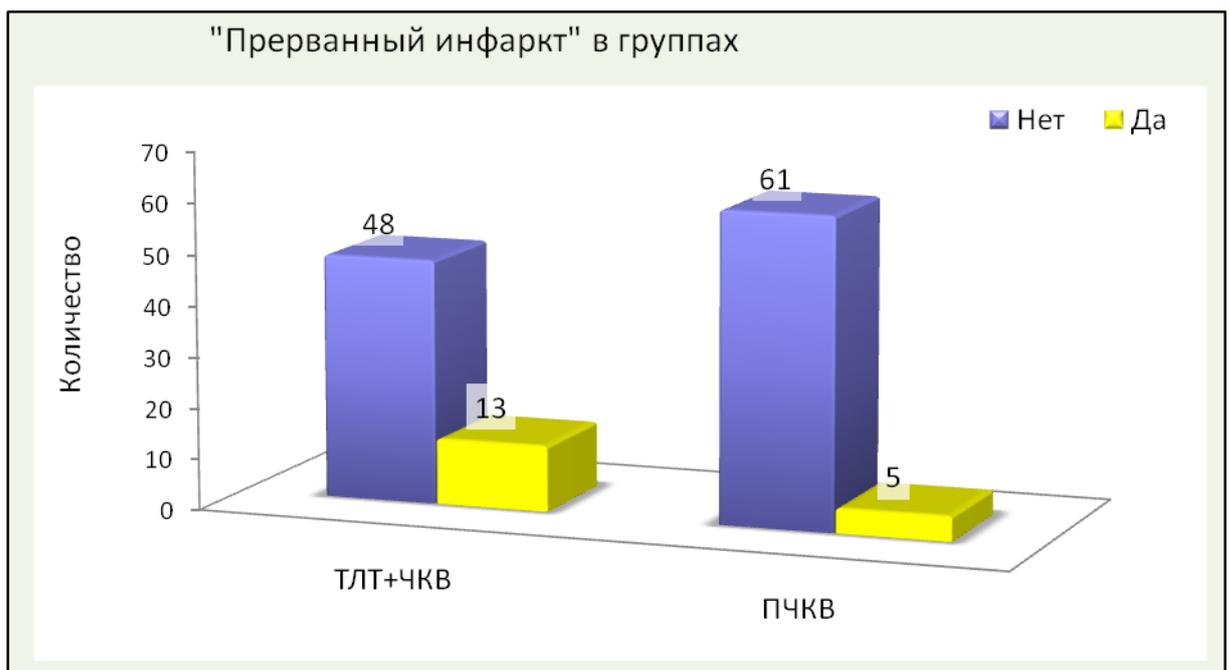
1. Исследуемые группы не различались по длительности госпитализации, развитию ОСН по Киллип.
2. Имелись достоверные различия в уровне максимального повышения КФК (в группе ТЛТ+ЧКВ уровень был значительно ниже).

3. В группе ТЛТ+ЧКВ отмечалась достоверно лучшая глобальная сократимость миокарда ЛЖ по данным ЭХО-КГ (которая проводилась в среднем через 8 дней после ЧКВ).
4. Не наблюдалось разницы между группами по частоте геморрагических и других осложнений.
5. Не было статистической разницы между группами по госпитальной и 30-дневной летальности и возврату КН.

### III.4.1 Прерванный ИМ

Абортированный (aborted myocardial infarction), или «прерванный» инфаркт миокарда (ПИМ), ассоциируется с быстрой нормализацией уровня сегмента ST и менее чем с двукратным повышением уровня общей КФК, что указывает на небольшую зону повреждения миокарда. По некоторым данным частота ПИМ связана с ранней инициацией реперфузионной терапии и может достигать до 25% при догоспитальной ТЛТ. Частота ПИМ после ПЧКВ неизвестна [181].

Мы проанализировали частоту «прерванного» инфаркта в группах. Количество пациентов с критериями ПИМ представлено на рисунке 50:

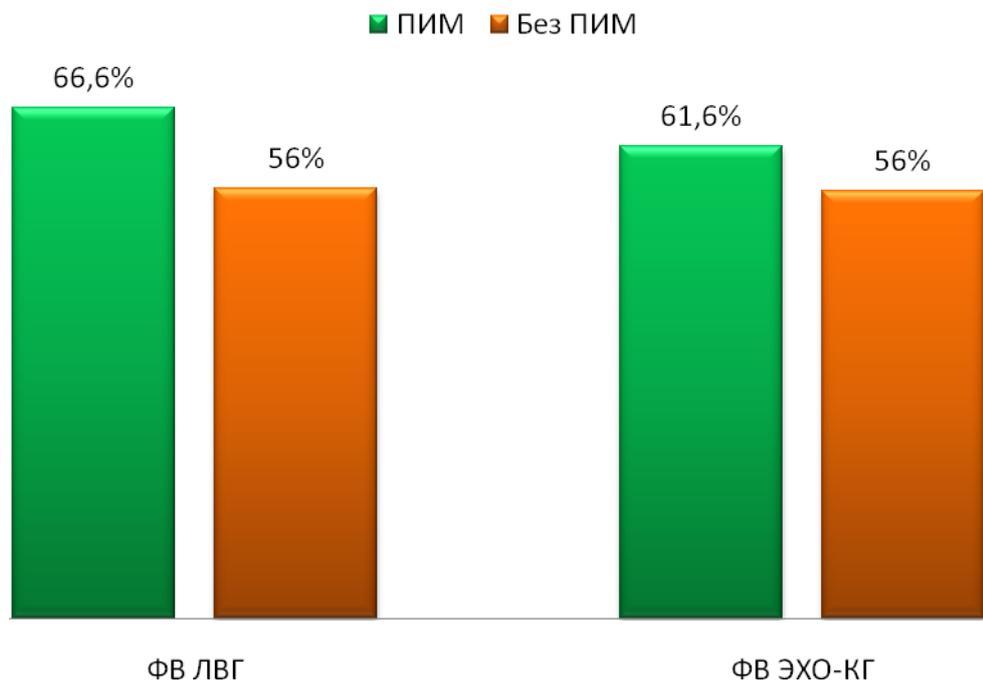


**Рис. 50.** Количество пациентов с критериями ПИМ в группах.

Критерии ПИМ были выявлены у 13 (21,3%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 5 (7,6%) пациентов группы ПЧКВ (разница достоверна,  $p=0,03$ ; ОР 3,304; ДИ 95% от 1,101 до 9,912).

Средняя ФВ ЛЖ у пациентов с ПИМ по данным контрастной ЛВГ оказалась  $66,6\% \pm 9,7\%$ , по данным ЭХО-КГ  $61,6\% \pm 8,9\%$ .

Сравнение показателей ФВ ЛЖ (ЛВГ и ЭХО-КГ) между группами пациентов с ПИМ и без ПИМ представлено на рисунке 51:



**Рис. 51.** Глобальная сократимость ЛЖ у пациентов с критериями ПИМ.

При сравнении показателей ФВ ЛЖ выявилась достоверная разница между группой с ПИМ и группой пациентов без ПИМ как по данным ЛВГ ( $p=0,001$ ), так и по данным ЭХО-КГ ( $p=0,023$ ). Пациенты с критериями ПИМ имеют достоверно лучшую глобальную сократимость ЛЖ.

Далее нами были проанализированы параметры финального кровотока по ИЗА (TIMI, MBG, APS) в группе пациентов с критериями ПИМ. Результаты представлены в таблице 30:

**Показатели финального кровотока TIMI, индекса MBG и полноты перфузии в зависимости от наличия критериев ПИМ в группах**

<b>Показатель</b>	<b>ПИМ (n=18)</b>	<b>Без ПИМ (n=109)</b>	<b>P</b>
Финальный кровоток TIMI 0-1	0 (0%)	4 (3,7%)	0,413
Финальный кровоток TIMI 2	2 (11,1%)	4 (3,7%)	0,171
Финальный кровоток TIMI 3	16 (88,9%)	101 (92,7%)	0,586
Финальный индекс перфузии MBG 0-1	0 (0%)	22 (22%)	0,021*
Финальный индекс перфузии MBG 2	10 (55,6%)	41 (37,6%)	0,323
Финальный индекс перфузии MBG 3	8 (44,4%)	44 (40,4%)	0,747
Индекс APS 0-3 (неуспешная перфузия)	0 (0%)	9 (8,3%)	0,209
Индекс APS 4-9 (частичная перфузия)	2 (11,1%)	45 (41,3%)	0,046*
Индекс APS 10-12 (полная перфузия)	16 (88,9%)	55 (50,5%)	0,003*

\*  $p < 0,05$

Таким образом, после ЧКВ пациенты с ПИМ реже имеют финальный индекс перфузии MBG 0-1 ( $p=0,021$ ) и у них чаще достигаются критерии полной перфузии ( $p=0,003$ ).

Для поиска факторов, связанных с ПИМ, был проведен корреляционный анализ в группах. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 31:

**Факторы коррелирующие с ПИМ**

<b>Фактор</b>	<b>P</b>	<b>R</b>
Инициация реперфузионной терапии	>0,001	-0,375 **
Исходный кровоток по ТИМІ 3	0,001	0,296 **
Исходный индекс MBG 3	0,002	0,273 **
Степень стеноза	>0,001	-0,315 **
Индекс тромбоза	>0,001	-0,305 **
Прямое стентирование	0,001	0,281**
Полная перфузия (индекс APS 10-12)	0,008	0,235 **
Инициация реперфузионной терапии	0,009	0,229 **

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя)

Анализ позволил выявить следующие факторы, коррелирующие с ПИМ: время начала реперфузионной терапии, исходный кровоток по ТИМІ, исходный индекс MBG, степень стенозирования, индекс тромбоза, прямое стентирование и полнота перфузии после ЧКВ.

Далее с помощью пошаговой линейной регрессии были определены независимые предикторы ПИМ. Результаты представлены в таблице 32:

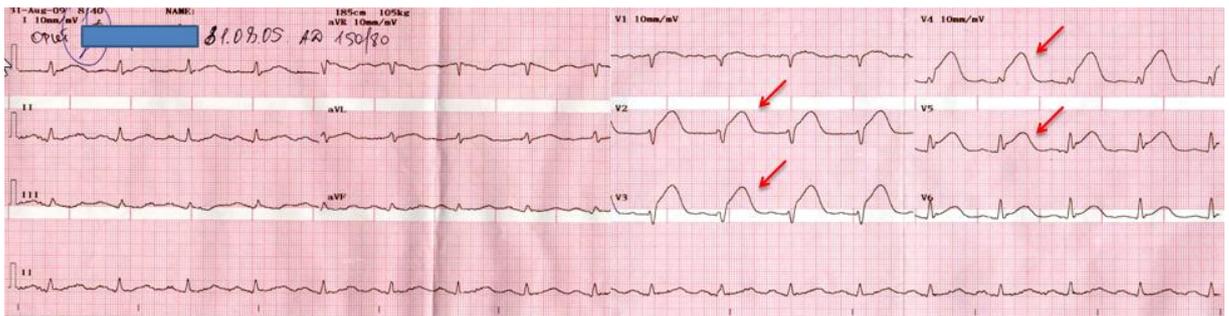
**Независимые предикторы ПИМ**

<b>Предиктор</b>	<b>P</b>
Индекс тромбоза	0,003
Инициация реперфузионной терапии	0,028

Таким образом, независимыми факторами, влияющими на частоту ПИМ, являются индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии.

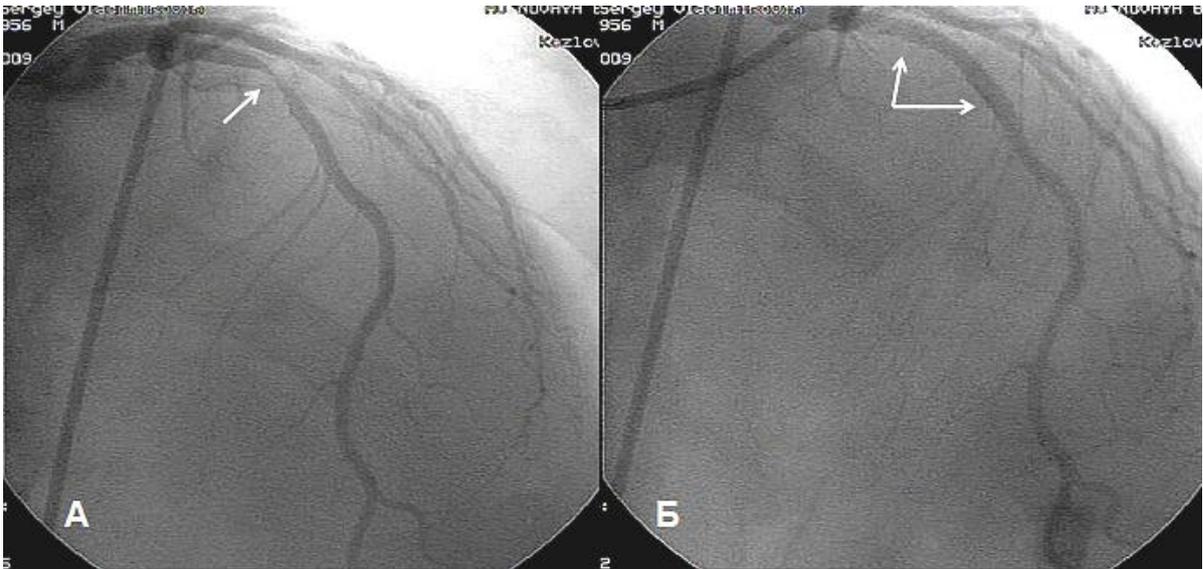
Госпитальная летальность составила 0% в группе пациентов с ПИМ и 2,8% (n=3) в группе «обычного» ИМ (p=0,480), 30-дневная летальность составила соответственно 0% и 4,6% (n=5) (p=0,358).

Для иллюстрации приведем клинический пример прерванного инфаркта миокарда у пациента 53 лет. Пациент без предшествующего коронарного анамнеза, впервые ангинозные боли стали беспокоить на высоте нагрузки за неделю до поступления. Ночью перед поступлением в покое развивается затяжной ангинозный приступ с вегетативными проявлениями, вызвал скорую помощь, прибывшая врачебная бригада зарегистрировала ЭКГ, где отмечалась элевация сегмента ST в левых грудных отведениях (рисунок 52):



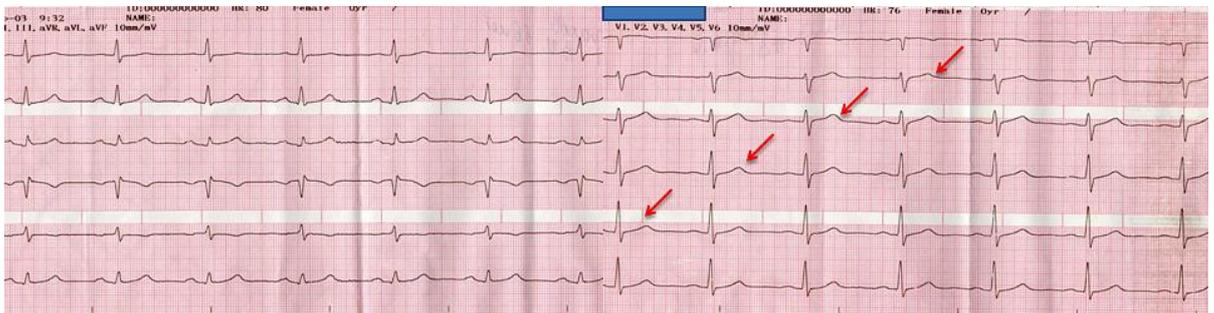
**Рис. 52.** Исходная ЭКГ пациента 53 лет. Регистрируется элевация сегмента ST в левых грудных отведениях, указано стрелками (*собственный материал*).

Бригадой СМП с временем «симптом-игла» 50 минут проводится догоспитально ТЛТ метализе, пациент транспортируется в стационар. На ЭКГ отмечается положительная динамика – снижение сегмента ST в грудных отведениях до изолинии. Несмотря на стабильное состояние, через 10 часов после поступления пациенту выполняется КАГ, где выявилось выраженное стенозирование >90% проксимального сегмента ПМЖА. Одномоментно сделано прямое стентирование пораженного сегмента ПМЖА, без осложнений. Данные КАГ и результаты ЧКВ представлены на рисунке 53:



**Рис. 53.** КАГ и результаты ЧКВ. А – На КАГ выявлен выраженный стеноз проксимального сегмента ЛМЖА, указано стрелкой. Б – результат стентирования ЛМЖА, границы стентированного сегмента указаны стрелками (*собственный материал*).

Время флюороскопии при КАГ и ЧКВ составило 2 минуты, введено 150 мл. контрастного вещества. Максимальное повышение КФК до 370 е/л. и быстрая «нормализация» ЭКГ позволили пациента отнести к группе ПИМ. В дальнейшем пациент без рецидивов КН. Нагрузочная проба (тредмил) отрицательная, толерантность к физической нагрузке высокая. ЭКГ перед выпиской представлена на рисунке 54:



**Рис. 54.** Контрольная ЭКГ пациента 53 лет, сегмент ST на изолинии, очаговых изменений нет (*собственный материал*).

Итак, после проведенного анализа пациентов с критериями ПИМ в исследуемых группах можно выделить следующее:

1. ПИМ достоверно чаще встречается в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, его частота в нашем исследовании составила более 20% в группе фармакоинвазивной реперфузии, в группе ПЧКВ частота ПИМ составила 7,6% (разница статистически достоверная).
2. Пациенты с ПИМ имеют достоверно лучшую фракцию выброса, как по данным контрастной ЛВГ, так и по данным ЭХО-КГ, что ассоциируется с меньшим объемом инфарктированного миокарда.
3. Независимыми предикторами ПИМ являются: индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии.
4. Не было выявлено достоверных различий в госпитальной и 30 дневной летальности между пациентами с критериями ПИМ и пациентами с «традиционным» ИМ, пролеченными инвазивной и комбинированной реперфузионной терапией. На основании полученных краткосрочных результатов лечения можно предположить о тенденции к более низкому уровню летальности у пациентов с ПИМ в отдаленном периоде наблюдения.

#### **Ш.4.2 Половые различия в группах**

Несмотря на небольшое количество женщин в нашем исследовании, мы дополнительно проанализировали половые различия в группах. В основную и контрольную группу вошли 14 женщин и 113 мужчин. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ было 8 женщин, а в группе ПЧКВ 6. Как уже было отмечено во II главе, средний возраст женщин в группах составил  $49,7 \pm 8,4$  лет, а у мужчин  $54 \pm 6,4$  лет (достоверные различия,  $p=0,037$ ). При сравнении факторов риска в группах по половым признакам выявлено: мужчины чаще курили ( $p=0,005$ ), а женщины чаще имели артериальную гипертонию ( $p=0,014$ ) и ИМТ 30-34 ед. ( $p=0,035$ ). По остальным факторам риска статистической разницы не было. Эти данные представлены в таблице 33:

**Факторы риска ИБС в группах в зависимости от пола**

<b>Факторы риска</b>	<b>Женщины (n=14)</b>	<b>Мужчины (n=113)</b>	<b>P</b>
Гиперхолестеринемия	7 (50%)	60 (53,1%)	0,828
Курение	5 (35,7%)	82 (72,6%)	0,005
СД	5 (35,7%)	8 (7,1%)	0,053
АГ	13 (92,9%)	80 (70,8%)	0,014
Отягощенная наследственность	3 (21,4%)	36 (31,9%)	0,429
ИМТ 25-29 ед.	5 (35,7%)	46 (40,7%)	0,722
ИМТ 30-34 ед.	8 (57,1%)	33 (29,2%)	0,035
ИМТ $\geq$ 35 ед.	1 (7,1%)	0 (0%)	0,336

Не было достоверных различий по времени начала реперфузионной терапии в группах между женщинами и мужчинами. Выявлена более редкая встречаемость переднего ИМ у женщин ( $p=0,022$ ). Классы тяжести ОСН по Киллип у мужчин и женщин в группах не различались. Не было отличий по уровню максимального повышения КФК, глобальной сократимости миокарда (результаты ЛВГ и ЭХО-КГ). Эти данные представлены в таблице 34:

Таблица 34.

**Локализация ИМ, классы тяжести ОСН, уровень КФК, глобальная сократимость миокарда в зависимости от пола пациентов**

<b>Показатель</b>	<b>Женщины (n=14)</b>	<b>Мужчины (n=113)</b>	<b>P</b>
Передний ИМ	3 (21,4%)	59 (52,2%)	0,022
Задний ИМ	9 (64,3%)	43 (38,1%)	0,060

Показатель	Женщины (n=14)	Мужчины (n=113)	P
Боковой ИМ	2 (14,3%)	11 (9,7%)	0,600
ОСН Киллип 1 ст.	11 (78,6%)	86 (76,1%)	0,839
ОСН Киллип 2 ст.	3 (21,4%)	20 (17,7%)	0,735
ОСН Киллип 3-4 ст.	0 (0%)	7 (6,2%)	0,342
КФК макс.	1605±576	1625±794	0,926
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	56,1±10,9%	58,5±11%	0,605
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	60,3±9%	56±10,4%	0,149

Кровоток ИЗА по TIMI, индекс перфузии MBG, индекс тромбоза от половой принадлежности не зависели. Морфологические характеристики пораженного сегмента ИЗА также не отличались. Ангиографический, процедурный и клинический успех не зависел от половой принадлежности. Госпитальная и 30-дневная летальность в «мужской» и «женской» группе статистически не различалась. В группе комбинированной реперфузии умерших женщин не было, в группе ПЧКВ умерла пациентка с передним ИМ. Летальность у женщин за 30 дневный период наблюдения составила 7% (умерла одна из 14), у мужчин 3,5% (умерло 4 из 113), разница статистически недостоверная ( $p=0,426$ ). При анализе отдельных осложнений в группах (развитие синдрома “no-reflow”, дистальной эмболии, геморрагических осложнений) половых различий не было, однако суммарный показатель частоты осложнений имел различия: у женщин суммарный показатель осложнений был 42,8% ( $n=6$ ) против 9,7% ( $n=11$ ) у мужчин ( $p=0,033$ ).

Таким образом, реперфузионное лечение с использованием догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и ПЧКВ у женщин было так же эффективно, как и у мужчин, однако отмечалось достоверно большее количество процедурных осложнений у женщин.

## ГЛАВА IV ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС остается одной из основных причин смертности в экономически развитых странах. Наиболее важной целью лечения пациентов с ИМПСТ является как можно более раннее и полное восстановление кровотока по ИЗА. Это позволяет спасти максимально больший объем миокарда и улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения ИМПСТ.

Несмотря на относительную доступность и простоту ТЛТ, общепризнанным и наиболее эффективным методом реперфузионной терапии в настоящее время считается ПЧКВ, которое позволяет более эффективно и более полно восстановить кровоток по ИЗА. Главными недостатками ПЧКВ считаются малодоступность и, соответственно, большая временная задержка начала реперфузионной терапии. Фраза «время - это сила» вполне применима к принципам лечения ИМПСТ. Единственным методом реперфузионной терапии, позволяющим максимально рано начать лечение пациентов с ИМПСТ, является догоспитальная ТЛТ. Однако ограничения, связанные с противопоказаниями и другими факторами, не позволяют широко применять догоспитальную ТЛТ в качестве метода выбора. Тем не менее по данным ряда исследований и регистров догоспитальная ТЛТ при соблюдении ряда условий является хорошей альтернативой ПЧКВ, по крайней мере не уступающей, а по некоторым данным превосходящей ПЧКВ по первичной эффективности.

Иногда максимально ранняя инициация реперфузионной терапии приводит к так называемому «прерванному», или «абортивному», инфаркту миокарда, при котором достигается практически полная «нормализация» ЭКГ и отсутствует двукратное повышение уровня КФК. Этот вариант исхода ОКС с ПСТ пока малоизучен, и нет единого мнения, как в дальнейшем вести больных с ПИМ.

К сожалению, догоспитальная ТЛТ, как и «традиционная» ТЛТ, имеет свои недостатки. Если ТЛТ неэффективна, вопросов о «спасительной» ЧКВ не возникает, эта методика остается последней возможностью восстановить кровотоки по ИЗА. Но даже после получения ЭКГ критериев эффективной реперфузии у многих пациентов остается риск реокклюзии ИЗА и возврата клиники коронарной недостаточности. В основном это связано с сохранением в большинстве случаев остаточного стеноза ИЗА. Единственная группа пациентов с ИМПСТ, у которых резидуальный стеноз после успешной ТЛТ практически отсутствует, - это пациенты с так называемым «инфаркт-тромбозом», когда субстратом тромботической окклюзии выступает эрозия коронарной артерии, правда, доля таких больных только около 25% от всей «популяции» ИМПСТ. Таким образом, кажется логичным проводить КАГ у всех пациентов после любого вида ТЛТ, что позволит рано идентифицировать коронарную анатомию и при необходимости провести ЧКВ в случаях значимого или осложненного остаточного стеноза ИЗА.

В связи с этим мы сочли целесообразным изучить вопросы взаимодействия эффективной догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ. Насколько эта комбинация наиболее эффективных реперфузионных методов влияет на характер и полноту реперфузии, госпитальные осложнения и летальность? Дополнительной целью в нашей работе явилась оценка частоты развития «прерванного» инфаркта в группе догоспитальной ТЛТ, особенностей коронарного кровотока, результатов последующего ЧКВ у этой группы пациентов и выделение предикторов ПИМ.

В настоящей работе представлены данные наблюдения и результаты лечения 61 пациента ИМПСТ с давностью развития симптомов ИМ до <3 часов, получивших догоспитальную ТЛТ с ЭКГ критериями реперфузии и последующее ЧКВ в пределах 24 часов. В качестве группы сравнения были представлены 66 пациентов с ИМПСТ с давностью развития симптомов ИМ <12 часов, пролеченные с помощью ПЧКВ. Пациенты в группах не отличались

по исходным клиническим характеристикам, полу и возрасту. Характер медикаментозной терапии в группах также был идентичным.

При поступлении всем пациентам в группах проводилось принятое в клинике клиническое, инструментальное и биохимическое обследование. Все пациенты в группах получили нагрузочную дозу клопидогрела от 300 до 600 мг., с последующей двойной антитромбоцитарной терапией. КАГ в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ выполнялось в период от 6 до 24 часов. Оценка глобальной сократимости ЛЖ с помощью контрастной ЛВГ проводилась непосредственно во время КАГ у 54% пациентов с догоспитальной ТЛТ и у 56% в группе ПЧКВ. Контрольная оценка ФВ ЛЖ в госпитальный период (в среднем через  $8 \pm 3$  дня) проводилась у 98% пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 97% пациентов с ПЧКВ. 30-дневное наблюдение велось за всеми пациентами в группах, за исключением умерших на госпитальном этапе.

Имелись достоверные различия временных показателей начала реперфузионной терапии между группами. В группе догоспитальной ТЛТ инициация реперфузионной терапии была гораздо раньше, чем в группе ПЧКВ. Время «симптом-игла» составило  $101 \pm 37$  мин. против времени «симптом-баллон»  $361 \pm 203$  мин. ( $p < 0,001$ ). В исследованиях, сравнивающих ТЛТ+ЧКВ с ПЧКВ, также имелись значительные различия по этим параметрам, так, во французском регистровом исследовании FAST-MI начало реперфузионной терапии в группе ТЛТ+ЧКВ было в среднем 130 минут против 300 минут в группе ПЧКВ [43]. В другом рандомизированном исследовании CAPTIM, где напрямую сравнивались догоспитальная ТЛТ и ПЧКВ, разница между началом реперфузионной терапии между группами достигала 55 минут ( $p < 0,0001$ ) [163].

По результатам проведенной в группах КАГ нами не выявилось достоверных различий по локализации и типу поражения коронарного русла. Имелись достоверные различия по параметрам исходного дистального исходного кровотока по критериям TIMI и индексу миокардиальной перфузии MBG. Нормальный дистальный кровоток по ИЗА (TIMI 3) исходно отмечался у

74% (n=45) пациентов в группе догоспитальной ТЛТ, в группе ПЧКВ кровотоков TIMI 3 был только у 24% (n=16) пациентов ( $p<0,001$ ). Нормальная перфузия миокарда (MBG 3) была у 71% (n=43) пациентов группы догоспитальной ТЛТ и только у 23% (n=15) пациентов группы ПЧКВ ( $p<0,001$ ). По результатам работ, где оценивался исходный кровоток перед ЧКВ, было показано, что исходный дистальный кровоток по ИЗА перед ПЧКВ является фактором, влияющим на ближайший и отдаленный прогноз. В исследовании RAMI у пациентов с исходным кровотоком перед ПЧКВ TIMI 3 полугодовая летальность составила всего 0,5% против 4,4% у пациентов с кровотоком TIMI 0-1 ( $p=0,009$ ) [165]. Схожие результаты были получены группой ZWOLLE из Нидерландов [52].

Коллатеральный кровоток также значительно отличался между группами. В группе догоспитальной ТЛТ коллатерали при КАГ выявлялись только у 23% (n=14) пациентов, в группе ПЧКВ у 61% (n=40) пациентов ( $p<0,001$ ). Известно, что коллатеральный кровоток возникает только при критическом поражении коронарного русла, этим можно объяснить небольшой процент пациентов, имеющих коллатерали к ИЗА в группе догоспитальной ТЛТ, так как у них были исходно лучшие показатели коронарной перфузии. С другой стороны, коллатерали являются защитным механизмом при полном прекращении кровотока по ИЗА, они позволяют в какой-то степени сохранить часть миокарда. Интересным фактом оказалась связь между коллатеральным кровотоком и предшествующей стенокардией. Проведенный нами корреляционный анализ показал достоверную среднюю корреляцию между этими показателями ( $r=0,534$ ,  $p<0,001$ ). Подобные результаты были получены в исследовании Smith R. [160]. Таким образом, можно сделать вывод о «положительной» роли предынфарктной стенокардии в аспекте формирования коллатералей, что дает больше шансов на спасение пациентам с ИМПСТ.

Возможно, именно коллатерали обусловили «ложноположительную» динамику ЭКГ у части пациентов в группе догоспитальной ТЛТ. Нами было выявлено, что у 13% (n=8) пациентов с догоспитальной ТЛТ, несмотря на

наличие ЭКГ признаков реперфузии, при ангиографии была обнаружена окклюзия ИЗА. У всех этих 8 пациентов были выявлены системные и межсистемные коллатерали к дистальному руслу пораженной ИЗА, и у всех них имелась прединфарктная стенокардия.

При морфологическом анализе пораженного сегмента ИЗА в группах нами не было выявлено достоверных различий по диаметру сосуда и типу стенозирования. Чаще всего пораженный сегмент ИЗА относился к категории среднего и большого диаметра (в 70% случаев). Это может иметь определенное прикладное значение при планировании приобретения расходных материалов для ЧКВ (коронарные баллоны и стенты).

Анализ степени стенозирования выявил значительные различия между группами в степени стенозирования ИЗА ( $p < 0,001$ ) в первую очередь вследствие большей частоты окклюзий в группе ПЧКВ (60,6% против 13% в группе ТЛТ).

Также были выявлены достоверные различия между группами по исходному индексу тромбоза ИЗА. Критерии большого тромбоза (индекс тромбоза 4-5 баллов) выявлены у 26% ( $n=16$ ) пациентов группы догоспитальной ТЛТ и у 70% ( $n=46$ ) пациентов группы ПЧКВ ( $p < 0,001$ ). Влияние пристеночного и окклюзирующего тромбоза на результаты ЧКВ у пациентов с ИМПИСТ было изучено в работах Gibson и Miranda-Guardiola с соавт. [81,130]. В этих работах было показано, что пациенты с критериями «большого тромбоза» имеют худшие результаты ЧКВ в первую очередь в связи с повышенным риском развития таких процедурных осложнений, как феномен “no-reflow” и дистальная эмболия. Кроме этого, при стентировании у этой группы пациентов имеется повышенный риск острого и подострого тромбоза стентов.

«Техническая» сторона ЧКВ в группах также имела отличия. В первую очередь стоит отметить большую частоту выполнения «прямого» стентирования в группе догоспитальной ТЛТ. В группе догоспитальной

ТЛТ+ЧКВ в 87% (n=53) случаев выполнялось «прямое» стентирование против 36% (n=24) в группе ПЧКВ ( $p<0,001$ ). Считается, что «прямое» стентирование снижает частоту таких осложнений ЧКВ, как диссекции коронарных артерий, дистальной эмболии и феномена “no-reflow” [40, 75, 125, 139, 157].

Также нами были выявлены достоверные различия между группами в среднем количестве использованных стентов при процедуре ЧКВ. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ средний коэффициент стентирования ИЗА составил 1,23 стента за процедуру, в группе ПЧКВ этот показатель составил 1,53 ( $p=0,002$ ). С учетом использования «голометаллических» стентов при ЧКВ это может иметь определенное значение в отдаленном периоде, так как известно, что одним из факторов, ассоциирующихся с повышенным риском рестеноза, является длина стентированного сегмента [117].

Время процедурной флюороскопии в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ составило  $3\pm 1$  минуты, в группе ПЧКВ этот показатель составил  $9\pm 5$  минут (разница высокодостоверная,  $p<0,001$ ). С учетом того, что от времени флюороскопии напрямую зависит лучевая нагрузка на пациента и персонал, можно сделать предварительный вывод о большей радиационной безопасности процедур ЧКВ в группе догоспитальной ТЛТ.

При анализе расхода контрастного вещества во время процедур ЧКВ в группах нами также выявились достоверные различия. Средний объем использованного контрастного вещества в группе ТЛТ+ЧКВ составил  $153\pm 45$  мл., в группе ПЧКВ расходовалось  $195\pm 55$  мл. ( $p<0,001$ ). В работе McCullough и соавт., было показано, что повышенный расход контрастного вещества во время проведения ЧКВ ассоциируется с повышенным риском развития контраст индуцированной нефропатии у пациентов [126]. Мы в нашей работе специально не изучали этот аспект, однако с учетом полученных результатов можно сделать осторожный вывод, что процедура ЧКВ после догоспитальной ТЛТ более безопасна с позиций нефротоксичности, чем ПЧКВ.

Анализ непосредственных ангиографических и клинических результатов в группах не показал значимых различий между группами. В обеих группах отмечалась высокая частота ангиографического, процедурного и клинического успеха. Ангиографический успех процедуры достигнут у 98,4% (n=60) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 92,4% (n=61) пациентов в группе ПЧКВ (p=0,117). Критерии процедурного успеха получены у 95% (n=58) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 90,9% (n=60) пациентов группы ПЧКВ (p=0,3649). Клинический успех процедуры ЧКВ отмечался у 93,4% (n=57) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 89,4% (n=59) пациентов группы ПЧКВ (p=0,238).

При исследовании характера кровотока по ИЗА после проведенного ЧКВ нами было выявлено более частое достижение параметров нормального кровотока (TIMI 3) и нормальной миокардиальной перфузии (MBG 3) в фармакоинвазивной группе. В группе предварительной догоспитальной ТЛТ после ЧКВ кровотоки TIMI 3 по ИЗА регистрировался у 96% (n=59) пациентов, в то время как в группе ПЧКВ постпроцедурный кровоток TIMI 3 имелся у 88% (n=58) пациентов (p<0,001). Индекс MBG 3 был получен у 52,5% (n=32) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 30,3% (n=20) пациентов после ПЧКВ (p=0,002). Соответственно, критерии полной перфузии по ангиографическому индексу APS были достигнуты у 82% (n=50) пациентов группы комбинированной терапии и только у 30% (n=20) пациентов группы ПЧКВ (p=0,001). Согласно работам Gibson и соавт., достижение критериев полной перфузии ассоциируется с меньшим объемом инфарцированного миокарда и лучшей выживаемостью [83].

Проведенный нами корреляционный анализ показал значительную зависимость параметров финального кровотока от исходных показателей. Полная перфузия по индексу APS имеет связь с временем начала реперфузионной терапии и частотой развития ОЧН по Killip >2 степени. Предикторами, влияющими на показатели финального кровотока и перфузии

по ИЗА, оказались: исходный кровоток по TIMI, исходный индекс MBG, развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ и прямое стентирование.

В нашем исследовании наиболее частые и значимые процедурные осложнения ЧКВ в виде феномена “no-reflow” и дистальной эмболии достоверно реже встречались в фармакоинвазивной группе. Так, частота развития феномен “no-reflow” в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ составила всего 1,6% (n=1), в группе ПЧКВ это осложнение развилось у 7,6% (n=5) пациентов (p=0,001). Дистальная эмболия зафиксирована у 3,3% (n=2) пациентов с догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 16,7% (n=11) в группе ПЧКВ (p=0,011). Известно, что развитие этих осложнений значительно влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ИМПСТ, это было продемонстрировано в работах Brosh, Kirma с соавт. и группы исследователей ZWOLLE [25, 95, 116]. Проведенный нами корреляционный анализ выявил, что независимым предиктором развития феномена “no-reflow” во время ЧКВ является исходный кровоток по ИЗА TIMI 0-1, что в целом совпадает с работой Yip и соавт. [187]. Предикторами развития дистальной эмболии во время ЧКВ оказались исходный кровоток TIMI 0-1 и индекс тромбоза  $\geq 4$  степени. Значительно уменьшает частоту развития дистальной эмболии во время ЧКВ техника «прямого» стентирования. Нами было изучено влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели глобальной сократимости миокарда ЛЖ и объем инфарктированного миокарда путем анализа показателей ФВ ЛЖ и уровня максимального повышения КФК. Было установлено отрицательное влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели глобальной сократимости ЛЖ по данным ЛВГ. Достоверно более высокий средний уровень КФК отмечался в группе пациентов, имеющих эти осложнения, что косвенно указывает на больший объем пораженного миокарда. Выявлено, что негативное наибольшее влияние на показатели сократимости и уровень КФК имеет факт развития феномена “no-reflow” во время ЧКВ.

За 30 дней наблюдения не было выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по длительности госпитализации и развитию ОСН по Киллип  $\geq 2$  степени. Отмечалась тенденция к меньшей частоте развития ОСН по Киллип 3-4 степени в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, при этом критериев статистической значимости достигнуто не было ( $p=0,061$ ).

Достоверные отличия выявились в уровне максимального повышения КФК, а, как известно, этот показатель коррелирует с объемом поражения миокарда. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ был достоверно ниже максимальный уровень КФК:  $1272 \pm 565$  ед., против  $1897 \pm 780$  ед., в группе ПЧКВ ( $p<0,001$ ). Также выявились различия в глобальной сократимости ЛЖ по данным ЭХО-КГ, так, в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ средний показатель ФВ ЛЖ составил  $59,5 \pm 10,6\%$  против  $53,7 \pm 9,3\%$  в группе ПЧКВ ( $p=0,001$ ). Выявленные различия в уровне КФК и показателях глобальной сократимости ЛЖ по данным ЭХО-КГ позволяют нам сделать вывод о меньшем объеме поражения миокарда в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ.

В отношении геморрагических осложнений нами не было выявлено различий между группами. Также не выявилось групповых различий по показателям госпитальной и 30-дневной смертности. Госпитальная летальность была в обеих группах очень низкой, в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ этот показатель составил 1,6% ( $n=1$ ) и 3% ( $n=2$ ) в группе ПЧКВ, 30-дневная летальность оказалась 3,3% ( $n=2$ ) и 4,5% ( $n=3$ ) соответственно. Столь низкие показатели летальности могут быть обусловлены селективностью основной группы и группы сравнения. В наше исследование в основную группу были включены только пациенты с ЭКГ критериями успешной реперфузии после догоспитальной ТЛТ, средний возраст в обеих группах был около 50 лет. Однако в регистровом французском исследовании FAST-MI также отмечался низкий уровень 30-дневной летальности: у пациентов с инициацией реперфузионной терапии в течение 6 часов от начала клинических проявления 30-дневная летальность составила всего 3,9% в группе ТЛТ+ЧКВ и 4,5% в

группе ПЧКВ [43]. В другом французском регистре USIC 2000 пациенты с догоспитальной ТЛТ, поступившие не позднее 3,5 часов от начала клиники ИМ, имели 0% больничной летальности [42]. В исследовании CAPTIM летальность после догоспитальной ТЛТ, проведенной в пределах двух часов от начала клиники, составила 2,2% [163].

Для поиска предиктора 30-дневной летальности нами был проведен линейный регрессионный анализ, который позволил выделить независимый предиктор 30-дневной летальности, им оказался финальный кровоток по ИЗА после ЧКВ TIMI 0-1 ( $p < 0,001$ ). В работах группы ZWOLLE, Ndrepera с соавт и Simes с соавт. финальный кровоток TIMI 0-1 также ассоциировался с худшей ближайшей и отдаленной летальностью [135, 158, 179]

Частота возврата клиники коронарной недостаточности за 30 дней в группах оказалась сходной. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ возврат клиники КН в течение 30 дней отмечался у 6,6% ( $n=4$ ), в группе ПЧКВ этот показатель составил 6,1% ( $n=4$ ) ( $p=0,909$ ).

Дополнительным предметом нашего анализа явилась группа пациентов с критериями «прерванного» инфаркта. В нашем исследовании частота ПИМ была достоверно чаще в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, где она составила 21% ( $n=13$ ), в группе ПЧКВ критериям ПИМ соответствовало 7,6% ( $n=5$ ) пациентов ( $p=0,03$ ). Проведенный линейный регрессионный анализ позволил нам выделить два независимых предиктора, влияющих на частоту развития ПИМ у пациентов с ИМПСТ, ими оказались индекс тромбоза ИЗА ( $p=0,003$ ) и время начала реперфузионной терапии ( $p=0,028$ ). Из особенностей параметров исходного и постпроцедурного кровотока по ИЗА у пациентов с критериями ПИМ нами установлено, что в этой группе пациентов достоверно реже встречается финальный индекс перфузии MBG 0-1 ( $p=0,021$ ). При сравнении с группой пациентов без критериев ПИМ у пациентов с критериями ПИМ достоверно чаще достигаются критерии частичной ( $p=0,046$ ) и полной перфузии ( $p=0,003$ ).

В дальнейшем мы выявили, что пациенты с критериями ПИМ имеют достоверно лучшие показатели глобальной сократимости миокарда как по данным ЛВГ ( $p=0,001$ ), так и по данным ЭХО-КГ ( $p=0,023$ ) в сравнении с группой пациентов с «традиционным» ИМПСТ.

При анализе летальности достоверных различий между группой пациентов с критериями ПИМ и группой пациентов без критериев ПИМ достигнуто не было, тем не менее, стоит отметить «нулевой» уровень госпитальной и 30-дневной летальности в группе пациентов с ПИМ. Схожие результаты были получены в работах Dowdy и Taher с соавт. [57, 170], которые показали, что пациенты с ПИМ имеют очень низкий уровень госпитальной и ближайшей летальности.

Таким образом, наше исследование выявило, что пациенты с догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и последующим ЧКВ имеют сходные показатели госпитальной и 30-дневной летальности в сравнении с пациентами, пролеченными ПЧКВ. При этом пациенты группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ имеют достоверно лучшие показатели глобальной сократимости ЛЖ и меньший объем некроза миокарда. Для оценки отдаленных результатов лечения ИМПСТ комбинацией догоспитальной ТЛТ и ЧКВ необходимы дальнейшие исследования.

## ВЫВОДЫ

1. В сравнении с первичным ЧКВ, проведение ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ приводит к более частому достижению нормального дистального кровотока и более полной миокардиальной перфузии по инфаркт зависимой артерии. Полнота реперфузии зависит от времени начала реперфузионной терапии. Несмотря на ЭКГ признаки успешной реперфузии после догоспитальной ТЛТ, у 13% пациентов при выполнении коронарографии в период от 6 до 24 часов после тромболитизиса была выявлена окклюзия инфаркт зависимой артерии.
2. Особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной тромболитической терапии являются: более частое использование техники «прямого» стентирования, меньший расход стентов и контрастного вещества, меньшее время процедурной флюороскопии.
3. Проведение ЧКВ в период от 6 до 24 часов после успешной догоспитальной ТЛТ безопасно и не ассоциируется с ростом геморрагических осложнений. Процедурные осложнения ЧКВ в виде синдрома “no-reflow” и дистальной эмболии, достоверно реже развиваются в группе комбинированной реперфузионной терапии. Показатели госпитальной и 30 дневной летальности достоверно не различались между группами, отмечалась тенденция к меньшей летальности в группе комбинированной реперфузии. В группе догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и последующим ЧКВ 30 дневная летальность составила 3,3%, а в группе первичного коронарного вмешательства 4,5%.
4. Частота «прерванного» инфаркта миокарда составила 21,3% в группе успешной догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ, в группе первичного ЧКВ 7,6%. Индекс тромбоза инфаркт зависимой артерии и время начала реперфузионной терапии являются независимыми предикторами развития

«прерванного» инфаркта миокарда. После проведения ЧКВ у пациентов с критериями «прерванного» инфаркта чаще достигаются критерии полной перфузии. Летальных исходов за 30 дней наблюдения у этой группы пациентов не было.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе следует более широко использовать при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и рассматривать только как этап реперфузионной терапии.
2. Всем пациентам после проведенной ТЛТ, независимо от ЭКГ критериев эффективности и клинического статуса необходимо в ранние сроки проведение коронароангиографии с целью оценки коронарной анатомии, эффективности реперфузии и возможного проведения ЧКВ для оптимизации и улучшения первичного результата реперфузии.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бокарев И.Н. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда / И.Н. Бокарев, С.А. Довголис // РМЖ.- 1998 .- № 6 .- С. 9 - 12.
2. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2006 / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова .- М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН , 2007 .- С. 10-11.
3. Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова .- М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН , 2009 .- С. 9-14.
4. Бокерия Л.А. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, А. Коломбо [и др.] .- М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002 .- С. 9.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: российские рекомендации / комитет экспертов ВНОК .- М.: ВНОК, 2007.
6. Иоселиани Д.Г. Комбинация эндоваскулярных процедур и догоспитальной системной тромболитической терапии при лечении больных острым инфарктом миокарда / Д.Г. Иоселиани, И.С. Элькис, О.П. Соловьев [и др.] // Кардиология . – 2005 .- № 45 (3) .- С. 4 - 9.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда / А.Л. Сыркин .- М.: Медицина, 1991 .- С. 304.
8. Чазов Е.И. Внутрикoronарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда / Е.И Чазов, Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев [и др.] // Терапевтический Архив . – 1976 .- № 48 (4) .- С. 8.
9. Фокина Е.Г. Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, А.А. Липченко [и др.] // Кардиология .– 2008 .- № 48 (4) .- С. 14-17.

10. Abraham J.M. GRACIA-2 (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Association of angiographic perfusion score following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction with left ventricular remodeling at 6 weeks in GRACIA-2 / Abraham J.M., C.M. Gibson, G. Pena, [et al.] // *J Thromb Thrombolysis* .- 2009 .- Apr, 27 (3) .- P. 253 - 258.
11. Afilalo J. Systematic review of fibrinolytic-facilitated percutaneous coronary intervention: potential benefits and future challenges / J. Afilalo, A.M. Roy, M.J. Eisenberg // *Can J Cardiol* .- 2009 .- Mar, 25(3) .- P. 141-148.
12. Andersen H.R. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / H.R. Andersen, T.T. Nielsen, K. Rasmussen [et al.] // *N Engl J Med* .- 2003 .- Aug 21, 349(8) .- P. 733 – 742.
13. Andrews J. ST-Segment recovery adds to the assessment of TIMI 2 and 3 flow in predicting infarct wall motion after thrombolytic therapy / J. Andrews, I.T. Straznicky, J.K. French [et al.] // *Circulation* .- 2000 .- May 9, 101(18) .- P. 2138 - 2143.
14. Antman E.M. ACC/AHA 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 (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2004 .- 44 .- P. E1-E211.
15. Antman E.M. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction, insights from TIMI 14 and InTIME-II / E.M. Antman, H.A. Cooper, C.M. Gibson [et al.] // *Eur Heart J* .- 2002 .- Jun, 23(12) .- P. 928 - 933.

16. Antonucci D. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty / D. Antonucci, R. Valenti, A. Migliorini [et al.] // *Am J Cardiol* .- 2002 .- Jun 1, 89(11) .- P. 1248 - 1252.
17. Araujo D.V. Cost-effectiveness of prehospital versus in-hospital thrombolysis in acute myocardial infarction / D.V. Araujo, B.R. Tura, A.L. Brasileiro [et al.] // *Arq Bras Cardiol* .- 2008 .- Feb, 90(2) .- P. 91 - 98.
18. Arbustini E. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction / E. Arbustini, B. Dal Bello, P. Morbini [et al.] // *Heart* .- 1999 .- Sep, 82(3) .- P. 269 - 272.
19. Armstrong P.W. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study / P.W. Armstrong // *Eur Heart J* .- 2006 .- Jul,27(13) .- P. 1530 - 1538.
20. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial // *Lancet* .- 2006 .- Feb 18,367(9510) .- P. 569 - 578.
21. Bergmann S.R. Temporal dependence of beneficial effects of coronary thrombolysis characterized by positron tomography / S.R. Bergmann, R.A. Lerch, K.A. Fox [et al.] // *Am J Med* .- 1982 .- Oct,73(4) .- P. 573 - 581.
22. Boersma E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C. Maas, J.W. Deckers [et al.] // *Lancet* .- 1996 .- Sep 21, 348(9030) .- P. 771 - 775.
23. Bonnefoy E. CAPTIM Investigators, Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year

- follow-up / E. Bonnefoy, P.G. Steg, F. Boutitie [et al.] // *Eur Heart J* .- 2009 .- Jul, 30(13) .- P. 1598 - 1606.
24. Brennan J.M. Early intervention: which patients and how early? / J.M. Brennan, J.L. Petersen // *Curr Cardiol Rep* .- 2008 .- Jul,10(4) .- P. 303 - 311.
  25. Brosh D. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality / D. Brosh, A.R. Assali, A. Mager [et al.] // *Am J Cardiol* .- 2007 .- Feb 15,99(4) .- P. 442 - 445.
  26. Brouwer M.A. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). MITI Project Investigators / M.A. Brouwer, J.S. Martin, C. Maynard [et al.] // *Am J Cardiol* .- 1996 .- Sep 1, 78(5) .- P. 497 - 502.
  27. Brune S. Prevention of an early re-occlusion after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction by ketanserin / S. Brune, U. Tebbe, T. Schmidt [et al.] // *Clin Physiol Biochem* .- 1990 .- 8 Suppl 3 .- P. 81 - 84.
  28. Buckley J.W. Percutaneous coronary intervention after successful fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. Better late than never. / J.W. Buckley, B.K. Nallamothu // *J Am Coll Cardiol* .- 2010 .- Jan 12, 55(2) .- P. 111 - 113.
  29. Burke A.P. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly / A.P. Burke, A. Farb, G.T. Malcom [et al.] // *N Engl J Med* .- 1997 .- May 1, 336(18) .- P. 1276 - 1282.
  30. Busk M. DANAMI-2 Investigators. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up / M. Busk, M. Maeng, K. Rasmussen [et al.] // *Eur Heart J* .- 2008 .- May, 29(10) .- P. 1259 - 1266.
  31. Cannon C.P. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction / C.P. Cannon, C.M. Gibson, C.T. Lambrew [et al.] // *JAMA* .- 2000 .- Jun 14, 283(22) .- P. 2941 - 2947.

32. Cantor W.J. TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction / W.J. Cantor, D. Fitchett, B. Borgundvaag [et al.] // *N Engl J Med* .- 2009 .- Jun 25, 360(26) .- P. 2705 - 2718.
33. Carney R.J. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction / R.J. Carney, G.A. Murphy, T.R. Brandt [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1992 .- 20 .- P. 17 - 23.
34. Castle N. What percentages of patients are suitable for prehospital thrombolysis? / N. Castle, R. Owen, R. Vincent [et al.] // *Emerg Med J* .- 2006 .- Jun, 23(6) .- P. 444 - 445.
35. Chaudhry F.A. Comparison of stress-induced myocardial ischemia in patients with and without coronary arterial collaterals / F.A. Chaudhry, S. Bangalore, S.S. Yao [et al.] // *Am J Cardiol* .- 2004 .- Nov 15, 94(10) .- P. 1232 - 1236.
36. Chesebro J.H. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge / J.H. Chesebro, G. Knatterud, R. Roberts [et al.] // *Circulation* .- 1987 .- Jul, 76(1) .- P. 142 - 154.
37. Chew D.P. Facilitated percutaneous coronary intervention: is this strategy ready for implementation? / D.P. Chew, P. Aylward, H.D. White // *Curr Cardiol Rep* .- 2005 .- Jul, 7(4) .- P. 235 - 241.
38. Clark L.T. Atherogenesis and thrombosis: mechanisms, pathogenesis, and therapeutic implications / L.T. Clark // *Am Heart J* .- 1992 .- Apr, 123(4 Pt 2) .- P. 1106 - 1109.
39. Cox J.L. Coronary collateral blood flow in acute myocardial infarction / J.L. Cox, H.I. Pass, A.S. Wechsler [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg* .- 1975 .- Jan, 69(1) .- P. 117 - 125.
40. Cuellas C. DISCO 3 [Direct stent implantation in acute myocardial infarction. The DISCO 3 study] / C. Cuellas, F. Fernández-Vázquez, G. Martínez [et al.] // *Rev Esp Cardiol* .- 2006 .- Mar, 59(3) .- P. 217 - 224.

41. Dalby M. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis /M. Dalby, A. Bouzamondo, P. Lechat [et al.] // *Circulation* .- 2003 .- Oct 14, 108(15) .- P. 1809 - 1814.
42. Danchin N. USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry / N. Danchin, D. Blanchard, P.G. Steg [et al.] // *Circulation* .- 2004 .- Oct 5, 110(14) .- P. 1909 - 1915.
43. Danchin N. FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) / N. Danchin, P. Coste, J. Ferrières [et al.] // *Circulation* .- 2008 .- Jul 15, 118(3) .- P. 268 - 276.
44. Davies G.J. Prevention of myocardial infarction by very early treatment with intracoronary streptokinase. Some clinical observations / G.J. Davies, S. Chierchia, A. Maseri // *N Engl J Med* .- 1984 .- Dec 6, 311(23) .- P. 1488 - 1492.
45. Davies M.J. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina / M.J. Davies, A.C. Thomas // *Br Heart J* .- 1985 .- Apr, 53(4) .- P. 363 - 373.
46. de Boer M.J. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy / M.J. de Boer, J.P. Ottervanger, A.W. van 't Hof [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2002 .- Jun 5, 39(11) .- P. 1723 - 1728.
47. de Boer M.J. Angiographic findings and catheterization laboratory events in patients with primary coronary angioplasty or streptokinase therapy for acute myocardial infarction / M.J. de Boer, J.H. Reiber, H. Suryapranata [et al.] // *Eur Heart J* .- 1995 .- Oct, 16(10) .- P. 1347 - 1355.

48. De Luca G. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty / G. De Luca, N. Ernst, F. Zijlstra [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2004 .- Apr 21, 43(8) .- P. 1363 - 1367.
49. De Luca G. Facilitated angioplasty with combo therapy among patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials / G. De Luca, P. Marino // *Am J Emerg Med* .- 2009 .- Jul, 27(6) .- P. 683 - 690.
50. De Luca G. Reperfusion strategies in acute ST-elevation myocardial infarction: an overview of current status / G. De Luca, H. Suryapranata, P. Marino // *Prog Cardiovasc Dis* .- 2008 .- Mar-Apr, 50(5) .- P. 352 – 382
51. De Luca G. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts / G. De Luca, H. Suryapranata, J.P. Ottervanger [et al.] // *Circulation* .- 2004 .- Mar 16, 109(10) .- P. 1223 - 1225.
52. De Luca G. ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty / G. De Luca G, H. Suryapranata, F. Zijlstra [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2003 .- Sep 17, 42(6) .- P. 991 - 997.
53. De Luca G. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty / G. De Luca, A.W. van 't Hof, J.P. Ottervanger [et al.] // *Am Heart J* .- 2005.- Sep, 150(3) .- P. 557 - 562.
54. DeWood M.A. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / M.A. DeWood, J. Spores, R. Notske [et al.] // *N Engl J Med* .- 1980 .- Oct 16, 303(16) .- P. 897 - 902.
55. Di Mario C. CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial / C. Di Mario, D. Dudek, F. Piscione [et al.] // *Lancet* .- 2008 .- Feb 16, 371(9612) .- P. 559 - 568.

56. Dock W. Myocardial infarction becomes emeritus / W. Dock // *Circulation* .- 1962 .- Oct, 26 .- P. 481 - 483.
57. Dowdy L. Aborted infarction: the ultimate myocardial salvage / L. Dowdy, G.S. Wagner, Y. Birnbaum [et al.] // *Am Heart J* .- 2004 .- Mar, 147(3) .- P. 390 - 394.
58. Dudek D. Time-to-reperfusion therapy influences outcome of patients with myocardial infarction subjected to facilitated PCI / D. Dudek, A. Dziewierz, T. Rakowski [et al.] // *EuroIntervention* .- 2005 .- Nov, 1(3) .- P. 309 - 314.
59. Dudek D. Transportation with very long transfer delays (>90 min) for facilitated PCI with reduced-dose fibrinolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction The Krakow Network / D. Dudek, A. Dziewierz, Z. Siudak [et al.] // *Int J Cardiol* .- 2008 .- Nov .- P. 24.
60. Eeckhout E. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies / E. Eeckhout, M.J. Kern // *Eur Heart J* .- 2001 .- May, 22(9) .- P. 729 - 739.
61. Eitel I. ST-segment resolution and prognosis after facilitated versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a meta-analysis / I. Eitel, A. Franke, G. Schuler [et al.] // *Clin Res Cardiol* .- 2010 .- Jan, 99(1) .- P. 1 - 11.
62. Ellis S.G. Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial / S.G. Ellis, P. Armstrong, A. Betriu [et al.] // *Am Heart J* .- 2004 .- Apr, 147(4) .- P. E16.
63. Ellis S.G. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction / S.G. Ellis, E.R. da Silva, G. Heyndrickx [et al.] // *Circulation* .- 1994 .- Nov, 90(5) .- P. 2280 - 2284.

64. Ellis S.G. FINESSE Investigators. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial / S.G. Ellis, M. Tendera, M.A. de Belder [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* - 2009 .- Oct, 2(10) .- P. 909 - 916.
65. Ellis S.G. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction / S.G. Ellis, M. Tendera, M.A. de Belder [et al.] // *N Engl J Med* .- 2008 .- May 22, 358(21) .- P. 2205 - 2217.
66. Every N.R. Characteristics, management, and outcome of patients with acute myocardial infarction treated with bypass surgery. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators / N.R. Every, C. Maynard, R.P. Cochran [et al.] // *Circulation* .- 1996 .- Nov 1, 94(9 Suppl) .- P. 81- 86.
67. Falk E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation* .- 1995 .- Aug 1, 92(3) .- P. 657 - 671.
68. Farb A. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death / A. Farb, A.P. Burke, A.L. Tang [et al.] // *Circulation* .- 1996 .- Apr 1, 93(7) .- P. 1354 - 1363.
69. Faxon D.P. Coronary interventions and their impact on post myocardial infarction survival / D.P. Faxon // *Clin Cardiol* .- 2005 .- Nov, 28(11 Suppl 1) .- P. 38 - 44.
70. Fernández-Avilés F. GRACIA-2 (Grupo de Análisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, G. Pena [et al.] // *Eur Heart J* .- 2007 .- Apr, 28(8) .- P. 949 - 960.
71. Flavin A.J Attitudes of general practitioners to prehospital thrombolysis / A.J. Flavin, A.W. Murphy // *Ir Med J* .- 2008 .- May, 101(5) .- P. 137 -139.
72. Fu Y. Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one-year prognosis: insights from the assessment of the safety and efficacy of a new

- thrombolytic (ASSENT-2) trial / Y. Fu, S. Goodman, W.C. Chang [et al.] // *Circulation* .- 2001 .- Nov 27, 104(22) .- P. 2653 - 2659.
73. Fuster V. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts / V. Fuster, B. Stein, J.A. Ambrose [et al.] // *Circulation* .- 1990 .- Sep, 82(3 Suppl) .- P. 47 - 59.
74. Garcia E. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction / E. Garcia, J. Elizaga, N. Perez-Castellano [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1999 .- Mar, 33(3) .- P. 605 - 611.
75. Garcia E. Percutaneous coronary intervention in myocardial infarction. Current concepts / E. Garcia // *Rev Esp Cardiol* .- 2005 .- May, 58(5) .- P. 567 - 84.
76. Gersh B.J. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? / B.J. Gersh, E.M. Antman // *Eur Heart J* .- 2006 .- Apr, 27(7) .- P. 761 - 763.
77. Gersh B.J. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? / B.J. Gersh, G.W. Stone, H.D. White [et al.] // *JAMA* .- 2005 .- Feb 23, 293(8) .- P. 979 - 986.
78. Gershlick A.H. REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / A.H. Gershlick, A. Stephens-Lloyd, S. Hughes [et al.] // *N Engl J Med* .- 2005 .- Dec 29, 353(26) .- P. 2758 - 2768.
79. Gibson C.M. TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction / C.M. Gibson, C.P. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation* .- 2002 .- Apr 23, 105(16) .- P. 1909 - 1913.
80. Gibson C.M. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs / C.M. Gibson, C.P. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation* .- 2000 .- Jan 18, 101(2) .- P. 125 - 130.

81. Gibson C.M. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy / C.V. Gibson, J.A. de Lemos, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation* .- 2001 .- May 29, 103(21) .- P. 2550 - 2554.
82. Gibson C.M. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / C.M. Gibson, S.A. Murphy, D.A. Morrow [et al.] // *Am Heart J* .- 2004 .- 148 .- P. 336 – 340.
83. Gibson C.M. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group / C.M. Gibson, S.A. Murphy, M.J. Rizzo [et al.] // *Circulation* .- 1999 .- Apr 20, 99(15) .- P. 1945 - 1950.
84. Gibson C. M. NRMI and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction / C.M. Gibson // *Am Heart J* .- 2004 .- Nov, 148(5 Suppl) .- P. S29 - 33.
85. Giugliano R.P. TIMI Study Group. Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time / R.P. Giugliano, E. Braunwald // *Circulation* .- 2003 .- Dec 9, 108(23) .- P. 2828 - 2830.
86. Giugliano R.P. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion / R.P. Giugliano, M.S. Sabatine, C.M. Gibson [et al.] // *Am J Cardiol* .- 2004 .- Jun 1, 93(11) .- P. 1362 - 1367.
87. Goldstein P. Management of prehospital thrombolytic therapy in ST-segment elevation acute coronary syndrome (<12 hours) / P. Goldstein, E. Wiel // *Minerva Anesthesiol* .- 2005 .- Jun, 71(6) .- P. 297 - 302.
88. Grines C.L. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

- Study Group / C.L. Grines, D.A. Cox, G.W. Stone [et al.] // *N Engl J Med* .- 1999 .- Dec 23, 341(26) .- P. 1949 - 1956.
89. Grines C.L. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction / C.L. Grines, D.L. Marsalese, B. Brodie [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1998 .- Apr,31 (5) .- P. 967 - 972.
90. Haase J. Relationship between size of myocardial infarctions assessed by delayed contrast-enhanced MRI after primary PCI, biochemical markers, and time to intervention / J. Haase, R. Bayar, M. Hackenbroch [et al.] // *J Interv Cardiol* .- 2004 .- Dec, 17(6) .- P. 367 - 373.
91. Han Y.L. Post primary percutaneous coronary intervention no-reflow in patients with acute myocardial infarction: contributing factors and long-term prognostic impact / Y.L. Han, J. Deng, Q.M. Jing [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* .- 2006 .- Jun, 4(6) .- P. 483 - 486.
92. Hanson T.C. Identifying barriers to prehospital thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction / T.C. Hanson, D. Williamson // *Emerg Med J* .- 2006 .- Aug, 23(8) .- P. 650 - 653.
93. Hartzler G.O. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction / G.O. Hartzler, B.D. Rutherford, D.R. McConahay [et al.] // *Am Heart J* .- 1983 .- Nov, 106(5 Pt 1) .- P. 965 - 973.
94. Hassan A.K. Incidence, patient characteristics and predictors of aborted myocardial infarction in patients undergoing primary PCI: prospective study comparing pre- and in-hospital abciximab pretreatment / A.K. Hassan, J.W. Jukema, A. van der Laarse [et al.] // *EuroIntervention* .- 2009 .- Mar, 4(5) .- P. 662 - 668.

95. Henriques J.P. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction / J.P. Henriques, F. Zijlstra, J.P. Ottervanger [et al.] // *Eur Heart J* .- 2002 .- Jul, 23(14) .- P. 1112 - 1117.
96. Henriques J.P. Primary percutaneous coronary intervention versus thrombolytic treatment: long term follow up according to infarct location / J.P. Henriques, F. Zijlstra, A.W. van 't Hof [et al.] // *Heart* .- 2006 .- Jan, 92(1) .- P. 75 - 79.
97. Henriques J.P. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade / J.P. Henriques, F. Zijlstra, A.W. van 't Hof [et al.] // *Circulation* .- 2003 .- Apr 29, 107(16) .- P. 2115 - 2119.
98. Henry W.L. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age / W.L. Henry, J.M. Gardin, J.H. Ware // *Circulation* .- 1980 .- Nov, 62(5) .- P. 1054 - 1061.
99. Herrmann H.C. FINESSE Investigators. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals / H.C. Herrmann, J. Lu, B.R. Brodie [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv* .- 2009 .- Oct, 2(10) .- P. 917 - 924.
100. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // *Lancet* .- 1994 .- Feb 5, 343(8893) .- P. 311 - 22.
101. Ito H. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction / H. Ito, A. Okamura, K. Iwakura [et al.] // *Circulation* .- 1996 .- Jun 1, 93(11) .- P. 1993 - 1999.
102. Jackson L. Does prehospital thrombolysis increase the proportion of patients who have an aborted myocardial infarction? / L. Jackson, J. Kendall, N. Castle // *Emerg Med J* .- 2009 .- Mar, 26(3) .- P. 206 - 209.

103. JESC/ACC Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *Eur Heart J* .- 2000 .- 21 .- P. 1502 - 1513
104. Kalla K. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry) / K. Kalla, G. Christ, R. Karnik [et al.] // *Circulation* .- 2006 .- May 23, 113(20) .- P. 2398 - 2405.
105. Kammler J. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction / J. Kammler, A. Kypta, R. Hofmann [et al.] // *Clin Res Cardiol* .- 2009 .- Mar, 98(3) .- P. 165 - 170.
106. Kanakakis J. Multicenter randomized trial of facilitated percutaneous coronary intervention with low-dose tenecteplase in patients with acute myocardial infarction: the Athens PCI trial / J. Kanakakis, J.N. Nanas, E.P. Tsagalou [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv* .- 2009 .- Sep 1, 4(3) .- P. 398 - 405.
107. Kandzari D.E. CADILLAC Investigators. Relationship between infarct artery location, epicardial flow, and myocardial perfusion after primary percutaneous revascularization in acute myocardial infarction / D.E. Kandzari, J.E. Tchong, B.J. Gersh [et al.] // *Am Heart J* .- 2006 .- Jun, 151(6) .- P. 1288 - 1295.
108. Kaya M.G. Myocardial blush grade: a predictor for major adverse cardiac events after primary PTCA with stent implantation for acute myocardial infarction / M.G. Kaya, F. Arslan, A. Abaci [et al.] // *Acta Cardiol* .- 2007 .- Oct, 62(5) .- P. 445 - 451.
109. Keeley E.C. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet* .- 2006 .- Feb 18, 367(9510) .- P. 579 - 588

110. Keeley E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet* .- 2003 .- Jan 4, 361(9351) .- P. 13 - 20.
111. Kelly R.V. Facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: attractive concept but difficult to prove! / R.V. Kelly, M.G. Cohen, E.M. Ohman // *Am Heart Hosp J* .- 2004 .- Fall, 2(4) .- P. 211 - 222.
112. Kendall J. The optimum reperfusion pathway for ST elevation acute myocardial infarction: development of a decision framework / J. Kendall // *Emerg Med J* .- 2007.- Jan, 24(1) .- P. 52 - 56.
113. Kiernan T.J. Facilitated percutaneous coronary intervention: current concepts, promises, and pitfalls / T.J. Kiernan, H.H. Ting, B.J. Gersh // *Eur Heart J* .- 2007 .- Jul, 28(13) .- P. 1545 - 53.
114. Killaspy H. The REACT study: randomised evaluation of assertive community treatment in north London / H. Killaspy, P. Bebbington, R. Blizard [et al.] // *BMJ* .- 2006 .- Apr 8, 332(7545) .- P. 815 - 820.
115. Killip T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // *Am J Cardiol* .- 1967 .- Oct, 20(4) .- P. 457 - 464.
116. Kirma C. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center / C. Kirma, A. Izgi, C. Dunder [et al.] // *Circ J* .- 2008 .- May, 72(5) .- P. 716 - 721.
117. Kobayashi Y. Stented segment length as an independent predictor of restenosis / Y. Kobayashi, J. De Gregorio, N. Kobayashi [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1999 .- Sep, 34(3) .- P. 651 - 659.
118. Koren G. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase / G. Koren, A.T. Weiss, Y. Hasin [et al.] // *N Engl J Med* .- 1985 .- Nov 28, 313(22) .- P. 1384 - 1389.

119. Kushner F.G. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / F.G. Kushner, M. Hand, S.C. Smith [et al.] // *Circulation* .- 2009 .- Dec 1, 120(22) .- P. 2271 - 2306.
120. Lamas G.A. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. / G.A. Lamas, G.C. Flaker, G. Mitchell [et al.] // *Circulation* .- 1995 .- Sep 1, 92(5) .- P. 1101 - 1109.
121. Lamfers E.J. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis / E.J. Lamfers, T.E. Hooghoudt, D.P. Hertzberger [et al.] // *Heart* .- 2003 .- May, 89(5) .- P. 496 - 501.
122. Lamfers E.J. Effect of prehospital thrombolysis on aborting acute myocardial infarction / E.J. Lamfers, T.E. Hooghoudt, A. Uppelschoten [et al.] // *Am J Cardiol* .- 1999 .- Oct 15, 84 (8) .- P. 928 – 930.
123. Lamfers E.J. Prehospital versus hospital fibrinolytic therapy using automated versus cardiologist electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction: abortion of myocardial infarction and unjustified fibrinolytic therapy / E.J. Lamfers EJ, A. Schut, D.P. Hertzberger [et al.] // *Am Heart J* .- 2004 .- Mar, 147 (3) .- P. 509 - 515.
124. Le May M.R. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study) / M.R. Le May. G.A. Wells, M. Labinaz [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2005 .- Aug 2, 46 (3) .- P. 417 - 424.

125. Loubeyre C. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction / C. Loubeyre, M.C. Morice, T. Lefevre T [et al.] // J Am Coll Cardiol .- 2002 .- Jan 2,39 (1) .- P. 15 -21.
126. McCullough P.A. Risk prediction of contrast-induced nephropathy / P.A. McCullough, A. Adam, C.R. Becker [et al.] // Am J Cardiol .- 2006 .- Sep 18, 98 (6A) .- P. 27K - 36K.
127. McDonald M.A. ASSENT-4 PCI Investigators. Adverse outcomes in fibrinolytic-based facilitated percutaneous coronary intervention: insights from the ASSENT-4 PCI electrocardiographic substudy / M.A. McDonald, Y. Fu, U. Zeymer [et al.] // Eur Heart J .- 2008 .- Apr, 29 (7) .- P. 871 - 879.
128. McKay R.G. Comparison of outcomes and safety of "facilitated" versus primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / R.G. McKay, M.R. Dada, J.F. Mather [et al.] // Am J Cardiol .- 2009 .- Feb 1, 103 (3) .- P. 316 - 321.
129. Mehta R.H. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction investigators. Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / R.H. Mehta, K.J. Harjai, D.A. Cox [et al.] // Am J Cardiol .- 2005 .- Oct 1, 96 (7) .- P. 901 - 906.
130. Miranda-Guardiola F. Spanish AMIcath Registry. Angiographic quantification of thrombus in ST-elevation acute myocardial infarction presenting with an occluded infarct-related artery and its relationship with results of percutaneous intervention / F. Miranda-Guardiola, A. Rossi, A. Serra [et al.] // J Interv Cardiol .- 2009 .- Jun .- 22 (3) .- P. 207 – 215.
131. Morrison L.J. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis / L.J. Morrison, P.R. Verbeek, A.C. McDonald [et al.] // JAMA .- 2000 .- May 24-31, 283 (20) .- P. 2686 - 2692.

132. Morrow D.A. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of The Early Reteplase-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 trial / D.A. Morrow, E.M. Antman, A. Sayah [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2002 .- Jul 3, 40 (1) .- P. 71 - 77.
133. Nallamothu B.K. GRACE Investigators. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events / B.K. Nallamothu, K.A. Fox, B.M. Kennelly [et al.] // *Heart* .- 2007 .- Dec, 93 (12) .- P. 1552 - 1555.
134. Nallamothu B.K. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? / B.K. Nallamothu, E.R. Bates // *Am J Cardiol* .- 2003 .- Oct 1, 92(7) .- P. 824 - 826.
135. Ndrepepa G. Prognostic value of minimal blood flow restoration in patients with acute myocardial infarction after reperfusion therapy / G. Ndrepepa, D. Keta, S. Schulz [et al.] // *Clin Res Cardiol* .- 2010 .- Jan, 99(1) .- P. 13 - 19.
136. Neuhaus K.L. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator / K.L. Neuhaus, W. Feuerer, S. Jeep-Tebbe [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1989 .- 14 .- P. 1566 - 1569.
137. Neuhaus K.L. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-APSAC patency study (TAPS) / K.L. Neuhaus, R. Von Essen, U. Tebbe [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1992 .- 19 .- P. 885 - 891.
138. Nikolsky E., Pucelikova T., Mehran R. An evaluation of fluoroscopy time and correlation with outcomes after percutaneous coronary intervention / E. Nikolsky, T. Pucelikova, R. Mehran [et al.] // *J Invasive Cardiol* .- 2007 .- May, 19 (5) .- P. 208-213.
139. Ozdemir R., Sezgin A.T., Barutcu I. Comparison of direct stenting versus conventional stent implantation on blood flow in patients with ST-segment

- elevation myocardial infarction / R. Ozdemir, A.T. Sezgin, I. Barutcu [et al.] // *Angiology* .- 2006 .- Aug-Sep, 57 (4) .- P. 453 - 458.
140. Petrov D., Sardowski S. Differentiation of aborted myocardial infarction from masquerading myocardial infarction / D. Petrov, S. Sardowski // *Eur Heart J* .- 2006 .- Aug, 27 (15) .- P. 1885.
141. Poliwoda H. The thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. / H. Poliwoda // *Angiology* .- 1966 .- Aug, 17 (8) .- P. 528 - 540.
142. Rawles J. Magnitude of benefit from earlier thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: new evidence from Grampian region early anistreplase trial (GREAT) / J. Rawles // *BMJ* .- 1996 .- Jan 27, 312 (7025) .- P. 212 - 215.
143. Recio-Mayoral A., Kaski J.C., McMurray J.J. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress in Vienna, 2007: PROSPECT, EVEREST, ARISE, ALOFT, FINESSE, Prague-8, CARESS in MI and ACUITY / A. Recio-Mayoral, J.C. Kaski, J.J. McMurray [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther* .- 2007 .- Dec, 21 (6) .- P. 459 - 465.
144. Reffelmann T., Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates / T. Reffelmann, R.A. Kloner // *Heart* .- 2002 .- Feb, 87(2) .- 162 - 168.
145. Regieli J.J., Jukema J.W., Nathoe H.M., Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease / J.J. Regieli, J.W. Jukema, H.M. Nathoe [et al.] *Int J Cardiol* .- 2009 .- Feb 20, 132(2) .- P. 257 - 262.
146. Reimer K.A. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs / K.A. Reimer, J.E. Lowe, M.M. Rasmussen [et al.] // *Circulation* .- 1977 .- Nov, 56(5) .- P. 786 - 794.
147. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction / V.L. Roger // *Med Clin North Am* .- 2007 .- Jul, 91(4) .- P. 537 – 552.
148. Rogers W.J. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): baseline clinical and angiographic data / W.J. Rogers, E.L. Alderman, B.R. Chaitman [et al.] // *Am J Cardiol* .- 1995 .- Mar 23, 75(9) .- P. 9C-17C.

149. Ross A.M. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial / A.M. Ross, K.S. Coyne, E. Moreyra [et al.] // *Circulation* .- 1998 .- Apr 28, 97(16) .- P. 1549 - 1556.
150. Ross A.M. The impact of place of enrollment and delay to reperfusion on 90-day post-infarction mortality in the ASSENT-4 PCI trial: assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention / A.M. Ross, K. Huber, U. Zeymer [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv* .- 2009 .- Oct, 2(10) .- P. 925 -930.
151. Ross A.M. Rescue angioplasty after failed thrombolysis: technical and clinical outcomes in a large thrombolysis trial. GUSTO-1 Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries / A.M. Ross, C.F. Lundergan, S.C. Rohrbeck [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 1998 .- Jun, 31(7) .- P. 1511 - 1517.
152. Ryan T.J. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) / T.J. Ryan, W.B. Bauman, J.W. Kennedy [et al.] // *Circulation* .- 1993 .- Dec, 8(6) .- P. 2987 - 3007.
153. Schiller N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* .- 1989 .- Sep-Oct, 2(5) .- P. 358 - 367.
154. Schomig A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with

- coronary artery stenting or thrombolysis / A. Schomig, G. Ndrepepa, J. Mehilli [et al.] // *Circulation* .- 2003 .- Sep 2, 108(9) .- P. 1084 - 1088.
155. Shah S.R. Reperfusion strategies for ST-elevation myocardial infarction / S.R. Shah, C.P. Hochberg, D.S. Pinto [et al.] // *Curr Cardiol Rep* .- 2007 Jul, 9(4) .- P. 281-288.
156. Silber S. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology / S. Silber, P. Albertsson, F.F. Aviles [et al.] // *Eur Heart J* .- 2005 .- Apr, 26(8) .- P. 804 - 847.
157. Silva-Orrego P. Direct stenting after thrombus removal before primary angioplasty in acute myocardial infarction / P. Silva-Orrego, R. Bigi, P. Colombo [et al.] // *J Interv Cardiol* .- 2008 .- Aug, 21(4) .- P. 300 - 306.
158. Simes R.J. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators / R.J. Simes, E.J. Topol, D.R. Holmes [et al.] // *Circulation* .- 1995 .- Apr 1, 91(7) .- P. 1923 - 1928.
159. Smalling R.W. Pre-hospital reduced-dose fibrinolysis coupled with urgent percutaneous coronary intervention reduces time to reperfusion and improves angiographic perfusion score compared with prehospital fibrinolysis alone or primary percutaneous coronary intervention: results of the PATCAR Pilot Trial / R.W. Smalling, G.M. Giesler, V.R. Julapalli [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2007 .- Oct 16, 50(16) .- P. 1612 - 1614.
160. Smith R.D. Clinical contribution of the collateral circulation to myocardial protection / R.D. Smith, C.D. Ilesley // *Coron Artery Dis* .- 2004 .- Nov, 15(7) .- P. 393 - 398.
161. Smith S.C. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update

- 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI  
2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the  
American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on  
Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001  
Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S.C. Smith, T.E. Feldman,  
J.W. Hirshfeld [et al.] // *Circulation* .- 2006 .- Feb 21, 113(7) .- P. e166 – 286.
162. So D.Y. ST segment resolution in patients with tenecteplase-facilitated  
percutaneous coronary intervention versus tenecteplase alone: Insights from the  
Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis  
ALone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI) trial / D.Y. So, A.C.  
Ha, R.F. Davies [et al.] // *Can J Cardiol* .- 2010 .- Jan, 26(1) .- P. e7 - 12.
163. Steg P.G. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute  
Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on  
mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the  
CAPTIM randomized clinical trial / P.G. Steg, E. Bonnefoy, S. Chabaud [et al.]  
// *Circulation* .- 2003 .- Dec 9, 108(23) .- P. 2851-2856.
164. Stenestrand U. Long-term outcome of primary percutaneous coronary  
intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-  
elevation myocardial infarction / U. Stenestrand, J. Lindback, L. Wallentin [et  
al.] // *JAMA* .- 2006 .- Oct 11, 296(14) .- P. 1749 - 1756.
165. Stone G.W. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an  
independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis  
from the primary angioplasty in myocardial infarction trials / G.W. Stone, D.  
Cox, E. Garcia [et al.] // *Circulation* .- 2001 .- Aug 7, 104(6) .- P. 636 - 641.
166. Stone G.W. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late  
Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of  
angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial  
infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // *N Engl J Med* .- 2002 .-  
Mar 28, 346(13) .- P. 957 - 966.

167. Stone G.W. Primary coronary angioplasty versus thrombolysis / G.W. Stone, C.L. Grines, W.W. // *N Engl J Med* .- 1997 .- Oct 16, 337(16) .- P. 1168 – 1169.
168. Stone G.W. The central unifying concept of TIMI-3 flow after primary PTCA and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction / G.W. Stone, W.W. O'Neill, D. Jones [et al.] // *Circulation* .- 1996 .- 94, Suppl .- P. 515.
169. Stone G.W. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction / G.W. Stone, M.A. Peterson, A.J. Lansky [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2002 .- Feb 20, 39(4) .- P. 591 - 597.
170. Taher T. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy / T. Taher, Y. Fu, G.S. Wagner [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2004 .- Jul 7, 44(1) .- P. 38 - 43.
171. Textbook of STEMI Interventions / M. Sameer .- HMP Communications, 2008 .- P. 5 – 8.
172. Thiele H. Prehospital Fibrinolysis Group. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / H. Thiele, L. Engelman, K. Elsner [et al.] // *Eur Heart J* .- 2005 .- Oct, 26(19) .- P. 1956 - 1963.
173. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Review / *Med J Aust* .- 1970 .- Aug 22, 2(8) .- P. 348.
174. Tunstall-Pedoe H. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease / H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, M Mahonen [et al.] // *Lancet* .- 1999 .- May 8, 353(9164) .- P. 1547 - 1557.
175. Uriel N. Acute myocardial infarction with spontaneous reperfusion: clinical characteristics and optimal timing for revascularization / N. Uriel, G. Moravsky, A. Blatt [et al.] // *Isr Med Assoc J* .- 2007 .- Apr, 9(4) .- P. 243 - 246.

176. Van De Werf F. Reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction: an overview of current treatment options / F. Van De Werf, D.S. Baim // *Circulation* .- 2002 .- Jun 18, 105(24) .- P. 2813 - 2816.
177. Van de Werf F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *Eur Heart J* .- 2008 .- Dec, 29(23) .- P. 2909 - 2945.
178. Van Etten J. Myocardial infarction aborted by rapid percutaneous coronary intervention / J. Van Etten, F.W. Verheugt // *Ned Tijdschr Geneesk* .- 2009 .- 53 .- P. A467.
179. Van 't Hof A.W. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group / A.W. Van 't Hof, A. Liem, H. Suryapranata [et al.] // *Circulation* .- 1998 .- Jun 16, 97(23) .- P. 2302 - 2306.
180. Vasile V.C. Aborted myocardial infarction: is it real in the troponin era? / V.C. Vasile, L. Babuin, H.H. Ting [et al.] // *Am Heart J* .- 2009 .- Apr, 157(4) .- P. 636 - 641.
181. Verheugt F.W. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy / F.W. Verheugt, B.J. Gersh, P.W. Armstrong // *Eur Heart J* .- 2006 .- Apr, 27(8) .- P. 901 - 904.
182. Virmani R. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* .- 2000 .- May, 20(5) .- P. 1262 - 1275.
183. Wallentin L. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New

- Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction / L. Wallentin, P. Goldstein, P.W. Armstrong [et al.] // *Circulation* .- 2003 .- Jul 15, 108(2) .- P. 135 - 142.
184. Watanabe I. Predictive factors of TIMI-3 flow before percutaneous coronary intervention in facilitated percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / I. Watanabe, K. Nagao, S. Tani [et al.] // *Int Heart J* .- 2006 .- Jan, 47(1) .- P. 29 - 35.
185. Widimsky P. PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE – 2 / P. Widimsky, T. Budesinsky, D. Vorac [et al.] // *Eur Heart J* .- 2003 .- Jan, 24(1) .- P. 94 - 104.
186. Wilson S.H. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / S.H. Wilson, M.R. Bell, C.S. Rihal [et al.] // *Am Heart J* .- 2001 .- May, 141(5) .- P. 704 - 710.
187. Yip H.K. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon / H.K. Yip, M.C. Chen, H.W. Chang [et al.] // *Chest* .- 2002 .- Oct, 122(4) .- P. 1322 - 1332.
188. Yoshida M. Effect of collateral circulation on myocardial protection in patients with acute myocardial infarction: comparison of technetium-99m-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and coronary angiography / M. Yoshida, M. Kondo, Y. Abe [et al.] // *J Cardiol* .- 2006 .- Mar, 47(3) .- P. 115 - 121.
189. Zahn R. In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome. Results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft eitender

Kardiologischer Krankenhausärzte / R. Zahn, A. Vogt, U. Zeymer [et al.]  
Heart .- 2005.- Aug, 91(8) .- P. 1041 - 1046.

190. Zaman A.G. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease / A.G. Zaman, G. Helft, S.G. Worthley [et al.] // Atherosclerosis .- 2000 .- Apr, 149(2) .- P. 251 - 266.
191. Zijlstra F. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / F. Zijlstra, J.C. Hoorntje, M.J. de Boer [et al.] // N Engl J Med .- 1999 .- Nov 4, 341(19) .- P. 1413 - 1419.
192. Zimarino M. Facilitated PCI: rationale, current evidence, open questions, and future directions / M. Zimarino, D. Sacchetta, G. Renda [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol .- 2008 .- Jan, 51(1) .- P. 3-10.