

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лапин Олег Михайлович

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕПЕРФУЗИИ
И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доцент, д-р мед. наук Л.И. Сыромятникова

Пермь 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Современные аспекты организации оказания медицинской помощи больным инфарктом миокарда	12
1.2. Современные подходы реперфузионной терапии в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	16
1.3. Спорные вопросы тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда	26
1.4. Антитромботическая терапия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых реперфузионной терапии	28
1.4.1. Антитромботическая поддержка при первичном чрескожном коронарном вмешательстве	28
1.4.2. Антитромботическая поддержка при проведении тромболитической терапии	31
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ	34
2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и исключения	34
2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Объём наблюдений	36
2.3. Лабораторное обследование пациентов	41
2.4. Инструментальные методы исследования	42
2.5. Программа лечения	43
2.6. Статистическая обработка материала	45
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. ОЦЕНКА НЕИНВАЗИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПЕРФУЗИИ	48
3.1. Параметры гемостаза, лабораторных данных в зависимости от тромболитического препарата	48
3.2. Сравнительная характеристика ангиографических и инструментальных показателей на фоне терапии альтеплазой и тенектеплазой	51

3.3. Оценка неинвазивных критериев эффективности тромболитической терапии.....	55
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	61
4.1. Сравнительная характеристика пациентов группы тромболитической терапии и первичного инвазивного лечения.....	61
4.2. Оценка эффективности фармакоинвазивной стратегии и первичного чрескожного коронарного вмешательства.....	67
4.3. Прогностическая оценка риска летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда, подвергнутых реперфузионной терапии.....	73
ГЛАВА 5. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	78
5.1. Сравнительная характеристика групп в зависимости от типа антитромботической поддержки, оценка риска кровотечений.....	78
5.2. Прогнозирование риска летальных исходов у пациентов группы инвазивной терапии.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST составляют особую группу риска, так как летальность в данной группе при несвоевременном и нерациональном лечении может достигать до 20 % и более [4, 64]. Важным достижением в лечении больных с ОКС следует признать широкое внедрение в клиническую практику раннего проведения коронароангиографии (КАГ) с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в виде установки коронарных стентов [64, 128]. У больных ОКС с подъемом ST на электрокардиографии (ЭКГ) ЧКВ, выполненное в ближайшие 120 мин, имеет явные преимущества перед тромболитической терапией (ТЛТ), включая риск смерти и рецидива инфаркта миокарда (ИМ) [64, 77, 133]. Однако при задержке времени госпитализации, распространенном инфаркте миокарда передней локализации, занятости операционной возможно проведение ТЛТ, желательно на догоспитальном этапе с последующим выполнением КАГ в течение 2–24 часов, а при неэффективности ТЛТ – немедленно [64, 77, 133].

При этом сокращение времени от первого медицинского контакта (ПМК) до начала ТЛТ до 10 минут в Европейских рекомендациях 2017 года [64] определяет начало нового витка сравнения эффективности первичной ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии (ФИС). Несмотря на создание системы оказания медицинской помощи больным с ОКС, открытие ЧКВ-центров, с учётом географических особенностей региона, времени доставки пациента в инвазивную клинику, ТЛТ сохраняет свою актуальность в рамках ФИС.

Несмотря на изученность подходов фармакоинвазивного (ТЛТ + ЧКВ) и инвазивного (первичное ЧКВ) лечения ОКС, в настоящее время отсутствует четкое понимание временных критериев для проведения КАГ после ТЛТ. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) 2017 года минимальное время до выполнения КАГ после ТЛТ сокращено с трех до двух часов, с возможностью проведения КАГ кардиокомандой в интервале до 24 часов [64, 147]. Представляется важным более конкретное определение макси-

мально эффективного и безопасного временного интервала для выполнения КАГ у пациентов после ТЛТ с оценкой предикторной значимости неинвазивных критериев оценки ТЛТ в условиях современной медикаментозной терапии ИМспST.

Выполнение экстренного ЧКВ является краеугольным камнем современного лечения ОКС, что отражено в европейских, американских и отечественных рекомендациях [40, 64, 114, 115]. Однако представляется вероятным, что российская категория пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST существенно отличается от американской и европейской, на которых в основной своей массе были проведены исследования доказательной медицины.

Параллельно исследованиям оптимальных стратегий реперфузии ИМ в настоящее время выполнено большое количество работ по совершенствованию антитромботического лечения в остром периоде заболевания. Подобное лечение включает в себя одновременное использование двух антитромбоцитарных препаратов для приема внутрь (аспирин и клопидогрела или тикаглерол или празугрель), парентеральный антикоагулянт – нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, или фондапаринукс, или бивалирудин) [64, 65, 83, 107, 109, 110]. Кроме того, для усиления антитромбоцитарного эффекта к «тройной» терапии возможно дополнение блокатора П₂/Уа тромбоцитов, вводимого внутривенно в течение нескольких часов [83, 106].

Однако, несмотря на высокую эффективность эптифибатида, частота геморрагических осложнений при его применении остается высокой [83, 106], что заставляет продолжать поиски более безопасных альтернативных методик. Среди антикоагулянтной поддержки при ИМ спорной остается позиция у бивалирудина. Прямые сравнения, метаанализы и ретроспективные сравнения [BRAVE 4, BRIGHT, EUROMAX, MATRIX] показали противоречивые результаты его эффективности. Данные об увеличении частоты развития раннего тромбоза коронарного стента при его применении поставили под вопрос его дальнейшее использование.

По мере внедрения агрессивного и эффективного антитромботического лечения достигнут рубеж дальнейшего снижения риска событий, обусловленных тромбозом, таких как смерть и ИМ. На передний план стали выходить геморраги-

ческие осложнения этого агрессивного лечения, когда развитие тяжелых кровотечений сводит на нет все успехи реперфузионной терапии. Показано, что при тяжелой кровопотере, потребовавшей переливания двух доз эритроцитарной массы и более, смертность от ИМ возрастала в 20 раз [64, 100, 107]. Также увеличивался риск возникновения рецидива ИМ и инсульта [83]. В связи с этим ключевым является не только антитромботическая эффективность препарата, но и его безопасность в отношении развития геморрагических осложнений. Таким образом, разработка клинико-инструментального обоснования эффективного и безопасного антитромботического лечения является важной и с учетом появления новых препаратов недостаточно исследованной проблемой.

Развитие системы региональных сосудистых центров по оказанию медицинской помощи больным с ОКС позволило значительно снизить летальность от ИМ в ближайшем периоде. Однако актуальным вопросом современной кардиологии является отсроченный высокий риск возникновения ишемических событий у пациентов, перенесших ИМ, который максимален в течение 1 года после индексного события (исследование PROSPECT, 2011; регистр OACIS, 2013; исследование French FAST-MI, 2014; регистр РЕКОРД-3, 2015).

Выполнение реперфузионной терапии, современное перипроцедурное многокомпонентное антитромботическое лечение, раннее назначение гиполипидемической терапии определяют патоморфоз течения болезни. Указанное выше обуславливает изменение вклада привычных факторов риска повторных сердечно-сосудистых событий, определяет важность разработки современных прогностических моделей. Разработка данных моделей является шагом на пути как к популяционному прогнозированию [29], так и к персонализированной медицине через индивидуальную оценку сердечно-сосудистого риска в условиях применения современных методик лечения ИМ.

Цель исследования – представить комплексную сравнительную оценку вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с оценкой прогностической значимости данных режимов.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную клиническую и ретроспективную оценку влияния на летальность фармакоинвазивной и инвазивной тактики лечения ИМспСТ в условиях реальной клинической практики.

2. Исследовать эффективность неинвазивных критериев догоспитальной ТЛТ на основании степени восстановления кровотока по данным коронароангиографии с оптимизацией временного интервала для выполнения коронароангиографии в исследуемой подгруппе.

3. Изучить особенности трех медикаментозных режимов антитромботической терапии у больных инфарктом миокарда при проведении чрескожного коронарного вмешательства с оценкой риска геморрагических осложнений, влияния на госпитальную летальность.

4. На основании полученных данных разработать комплексные математические модели прогнозирования риска летального исхода в ближайшем (до 6 месяцев) и отдаленном (до 1 года) периодах.

Новизна исследования. Впервые представлена комплексная оценка режимов реперфузионной терапии у больных ИМспСТ в условиях реальной клинической практики с оценкой влияния алгоритмов лечения на летальность в ближайшем (до 6 месяцев) и отдаленном (до 1 года) периодах.

Впервые проведена комплексная оценка эффективности, безопасности, влияния на прогноз трех режимов антитромботической терапии с применением бивалирудина, эптифибатиды, гепарина, в том числе у пациентов после ТЛТ альтеплазой и тенектеплазой.

Впервые изучена информативность неинвазивных критериев эффективности догоспитальной ТЛТ на основании ангиографической визуализации.

Впервые разработана прогностическая математическая модель риска летального исхода в группе пациентов с ИМспСТ, подвергнутых реперфузионной и инвазивной терапии.

Теоретическая значимость работы. С учетом современного уровня оказания медицинской помощи больным ИМспСТ определено значение стандартных

факторов риска летального исхода, продемонстрировано динамическое изменение их вклада в этот показатель в течение одного года. На основании исследованной когорты пациентов с реперфузионной терапией разработана модель по оценке прогноза на ближайший (6 месяцев) и отдаленный (до 1 года) периоды. Сформирована прогностическая модель для изолированной группы пациентов, подвергнутых инвазивной тактике лечения больных ИМ.

Представлена комплексная сравнительная характеристика трех режимов реперфузии у больных ИМ, а также трех вариантов антитромботической поддержки при выполнении инвазивного лечения ИМ. Продемонстрированы прогностически малая специфичность и чувствительность неинвазивных критериев оценки ТЛТ. Доказано, что в условиях опытного инвазивного центра применение ФИС не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерий, и выполнение КАГ должно быть осуществлено в сроки, максимально приближенные к 4 часам с момента введения тромболитика. Представленные модели прогноза летального исхода определяют формирование нового направления по стратификации риска у пациентов с ИМспST после реперфузионной терапии.

Практическая значимость работы. Представлена комплексная сравнительная характеристика трех режимов реперфузии у больных ИМ, а также трех вариантов антитромботической поддержки при выполнении инвазивного лечения ИМсп ST. Продемонстрировано, что неинвазивные критерии оценки ТЛТ не отражают в должной степени восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии. Доказано, что в условиях опытного инвазивного центра применение ФИС не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерий, поэтому выполнение КАГ при возможности должно быть осуществлено в интервал до 4 часов с момента введения тромболитика. Разработанные модели прогноза летального исхода позволяют оптимизировать индивидуальную программу вторичной профилактики после коронарного события.

Методология и методы исследования. Согласно критериям включения и исключения отобрано 320 человек. Среди 160 пациентов с выполненным догоспи-

тальным тромболизисом выделена группа лиц с изолированной ТЛТ ($n = 30$) ФИС ($n = 130$). У 130 больных выполнено первичное ЧКВ. Группа пациентов с инвазивной терапией ($n = 290$) разделена на три подгруппы с учетом трех вариантов антитромботической терапии с применением прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, блокатора П₂/П₁-рецепторов тромбоцитов – эптифибатида, нефракционированного гепарина.

В течение госпитального этапа осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами с оценкой клинического состояния, биохимических показателей, коагулограммы, липидного спектра, эхокардиографии (ЭхоКГ), регистрировалось развитие ишемических и геморрагических осложнений, исход госпитализации.

На 30-й день с момента развития ИМ, а также через 6, 12 месяцев выполнен анализ летальности в исследуемых группах, для пациентов групп ФИС и первичного ЧКВ построены кривые выживаемости.

Положения, выносимые на защиту:

1. Реперфузионная стратегия лечения с использованием тромболизиса у больных с ИМспST в сравнении с первичным ЧКВ в клинической практике применяется чаще у мужчин, лиц работоспособного возраста, с неотягощенным кардиологическим и соматическим анамнезом. Фармакоинвазивная терапия сопоставима по безопасности с первичным ЧКВ, определяет госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности тромболитической терапии, такие как купирование болевого синдрома, положительная ЭКГ-динамика сегмента ST, развитие реперфузионной аритмии, не отражают восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии, что определяет необходимость раннего выполнения коронарографии.

3. При инвазивной тактике лечения ИМ все три режима антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида и гепарина одинаково эффективны и безопасны, пациенты имеют сопоставимые госпитальную летальность и 6-месячный прогноз, который может быть детализирован при помощи предлагаемой модели расчета риска.

Внедрение в практику. Данные исследований внедрены в практику работы кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений города Перми, в учебный процесс работы кафедр ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Апробация работы и публикации. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 10.0. Выполнены сравнительный, корреляционный и регрессивный анализы, а также оценка мощности исследования.

Основные положения диссертационной работы представлены на Российском кардиологическом конгрессе (Москва, 2015), конгрессе интервенционных кардиоангиологов Приволжского федерального округа (Самара, 2013), на краевых научно-практических кардиологических конференциях (Пермь, 2013, 2014, 2015, 2016), научных сессиях ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (2013, 2014). По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 в журналах, включенных в перечень рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора. Участие автора заключалось в генерации идеи исследования, разработке дизайна работы, формировании цели и задач, проведении самостоятельного клинического обследования пациентов, последующем их ретроспективном наблюдении. В условиях ГАУЗ ПК ГКБ № 4 автором организована маршрутизация пациентов с острым инфарктом миокарда при проведении им ТЛТ. Самостоятельно автором выполнены анализ и обобщение результатов, полученных в ходе работы.

Характеристика клинической базы, на которой проведено исследование. Оказание медицинской помощи больным с ОКС в ГАУЗ ПК ГКБ № 4 осуществляется с 1990 года с применением госпитального фибринолиза, а с 2008 года – догоспитального. В 2008 году выполнено первое стентирование при ИМ, катеризационная лаборатория переведена в круглосуточный режим работы. В пери-

од 2012–2014 годов количество интервенционных вмешательств в целом составило 1 580 процедур. Отделение неотложной кардиологии, рассчитанное на 64 койки, имеет в своей структуре палаты кардиореанимации и интенсивной терапии, оснащено необходимым медицинским оборудованием согласно порядку оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями [31].

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 137 машинописных страниц и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, который содержит 177 источников, в том числе 63 отечественных и 114 зарубежных. Оформление работы выполнено в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 [15]. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Современные аспекты организации оказания медицинской помощи больным инфарктом миокарда

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему является ведущей причиной смертности, и ее распространенность увеличивается. Однако в странах Европы и России наметился отчетливый тренд в снижении смертности от этой нозологии за последние три десятилетия [7, 47, 173]. В то же время ежегодно от ИБС умирает около 1,8 млн человек (20 % в общей структуре летальности), хотя этот показатель значительно разнится между странами [6, 87].

ИМ вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, которая, несмотря на ее снижение за последние 20 лет, остается высокой. Смертность от ИМспST остается значительной и колеблется на уровне 4–12 % в течение госпитального периода, и составляя до 10 % в течение года [4, 157].

По данным Росстата [155], смертность от сердечно-сосудистых заболеваний из расчета на 100 тыс. населения с 2013 по 2015 год равнялась 689,1; 653,9 и 635,3 соответственно. При этом уровень общей смертности с 2013 по 2015 год практически не изменился и составил 14,4/11,9 и 14,4/11,9 среди мужчин и женщин. Поэтому профилактика и эффективное лечение ИМ является стратегической задачей здравоохранения в достижении снижения общей летальности и увеличения продолжительности жизни граждан.

Интересно отметить, что регионы Российской Федерации неоднородны по причинам смертности от неинфекционных заболеваний [42, 47]. При этом наиболее неблагоприятными по стандартизованным показателям неинфекционной заболеваемости являются Чукотский автономный округ, Еврейская автономная область и Камчатская область, а наиболее благоприятные – Москва, республика Ингушетия и Дагестан [42]. Значительные межрегиональные различия обусловлены различием в подходах к формированию первоначальной причины смерти, эконо-

мического состояния и условий жизни (климатические условия, плотность автомобильных дорог и т.д.) [38], что, в свою очередь, определяет и представленность факторов риска сердечно-сосудистой патологии [43], частоту развития острого и повторного инфарктов миокарда [7].

На смертность при ИМспST влияют множество факторов, среди которых лидирующие позиции занимают преклонный возраст, степень острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) (Killip-класс), задержка во времени от начала симптомов до начала лечения, грамотность оказания неотложной помощи при развитии сосудистой катастрофы в сочетании с приверженностью к немедикаментозной и медикаментозной терапии, наличие у пациентов сахарного диабета, болезни почек, тяжесть обструктивного поражения коронарных артерий и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [164].

Хотя симптомы ИБС развиваются в среднем на 7–10 лет позже у женщин в сравнении с мужчинами, ИМ является лидирующей причиной смертности у женщин [95]. ИМ развивается в три раза чаще у мужчин в возрасте до 60 лет, но после 75 лет женщины становятся превалирующей категорией [119]. В сравнении с мужчинами у 30 % женщин имеется атипичная клиника, за медицинской помощью они обращаются позже [165]. Женщины также имеют более высокий риск развития геморрагических осложнений при проведении ЧКВ. Продолжаются дебаты относительно более высокого риска развития неблагоприятного исхода у женщин при остром ИМ, и в значительном количестве исследований показано, что это обусловлено пожилым возрастом и наличием коморбидности [129]. Некоторые авторы указывают, что у женщин реже применяются ЧКВ и другие методы реперфузии [129].

Анализ продолжительности жизни в регионах Российской Федерации демонстрирует ее существенное различие между жителями городской и сельской местности [155] (таблица 1.1), как видно из представленных данных, различие в общей группе равняется двум годам жизни. Обращает внимание, что до 80-х годов прошлого столетия продолжительность жизни городского и сельского населения была сопоставима, с ее разностью от 1 до 2 лет в последующие года. Данное различие имеет многофакторную природу, обусловлено социальными, эконо-

мическими и медицинскими причинами, в том числе и за счет удаленности сельских населенных пунктов, ухудшения доступности медицинской помощи в urgentных ситуациях.

Таблица 1.1 – Ожидаемая продолжительности жизни, годы, по данным Федеральной службы государственной статистики среди жителей городской и сельской местности за 2013–2015 годы

Показатель	2013			2014			2015		
	Все	М	Ж	Все	М	Ж	Все	М	Ж
Городская местность	71,3	65,6	76,7	71,4	65,8	76,8	71,9	66,4	77,1
Сельская местность	69,2	63,8	75,1	69,5	64,1	75,4	69,9	64,7	75,6
Различие	2,1	1,8	1,6	1,9	1,7	1,4	2,0	1,7	1,5

Примечание: все – общая группа; М – мужчины; Ж – женщины.

Поэтому одной из основных задач созданной в Российской Федерации системы оказания медицинской помощи больным с ОКС является повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи больным с удаленных территорий.

В рамках национального проекта «Здоровье» в Российской Федерации, а с 2013 года в Пермском крае выстроена четырехуровневая система оказания медицинской помощи по профилю «кардиология». Применительно к оказанию помощи больным с ОКС она включает транспортировку пациента напрямую в региональные сосудистые центры (РСЦ) 3-го уровня, где имеется возможность выполнения ЧКВ. Общая численность населения по Пермскому краю, прикрепленного к РСЦ, с возможностью интервенционного лечения в режиме «24/7/365» в 2014 году составила уже 1 517 тысяч, что составляет более половины населения региона (57,5 %). Оказание медицинской помощи больным ОКС также осуществляется в первичных сосудистых отделениях (ПСО) (2-й уровень) с последующим неотложным или отсроченным переводом в ЧКВ-центр.

Пермский край имеет свои географические особенности, его площадь составляет более 160 тысяч квадратных километров. Протяженность с севера на юг – 647 км, с запада на восток – 418 км. В крае 359 муниципалитетов, 7 городов, в которых проживают более 2 миллионов 636 тысяч человек. Средняя плотность населения составляет 16,9 чел/км², со значительной вариабельностью показателя в крупных административных центрах и сельской местности. При этом расстояние транспортировки от ПСО до РСЦ с возможностью выполнения ЧКВ варьируется от 1 до 300 километров, а время транспортировки пациента бригадой скорой помощи в ПСО или напрямую в РСЦ составляет от 10 до 60 минут. До настоящего времени проблема транспортировки является значимой для Пермского региона с учетом ограниченного количества медицинского автотранспорта в отдаленных территориях, сложных климатических, погодных и дорожных условий.

Организация маршрутизации с «прямым» прикреплением пациентов к центрам с возможностью ЧКВ (ЧКВ-центры), применение фармакоинвазивной стратегии лечения ИМспСТ позволили снизить летальность от ИМ в Пермском крае с 49,1 в 2012 году до 46,4 в 2015 году из расчета на 100 тысяч населения [3]. С другой стороны, показатели летальности от ОКС, болезней системы кровообращения в Пермском крае превышают общероссийские [92], что требует продолжения работы по совершенствованию системы оказания медицинской помощи, анализа путей оптимизации оказания медицинской помощи данной категории больных на краевом уровне.

Важно отметить, что ИМ как проявление ОКС определяет существенный экономический ущерб [28, 46]. Так, согласно анализу, выполненному А.В. Концевой и соавт. [46], только прямые затраты системы здравоохранения на пациентов с ОКС в 2009 году составили почти 21 млрд руб., а общие превысили 70 млрд руб. Ожидаемо, что с учетом роста тарифов, объема реваскуляризации год от года прослеживается динамика роста прямых и непрямых затрат, связанных с лечением ОКС и ИМ, что продемонстрировано коллективом авторов на примере Самарской области [28].

Таким образом, ИМ остается актуальной проблемой современной кардиологии за счет его значимого вклада в общую и сердечно-сосудистую смертность, формирование прямых и непрямых экономических затрат. При этом географические, социально-демографические, экономические особенности региона накладывают отпечаток на оказание медицинской помощи больным с ОКС, требуют их оценки и исследования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи, улучшения прогноза больных ИМ.

1.2. Современные подходы реперфузионной терапии в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Реализация основного принципа оказания медицинской помощи при ИМ – восстановление кровотока в ишемизированной зоне, инфарктзависимой артерии (ИЗА) – определяется совокупностью подходов реперфузионной терапии.

Клинические исследования показывают, что смертность от ИМспST снижается как в острую фазу, так и в отдаленном периоде благодаря широкому использованию реперфузионной терапии, первичному ЧКВ, современным антитромботическим лекарственными препаратами и вторичной профилактике [4, 172]. ТЛТ становится прерогативой догоспитального этапа. Так, по данным серии регистров РЕКОРД с 2007 по 2015 год доля лиц с догоспитальной ТЛТ увеличилась более чем в 4,5 раза – с 6,0 до 27,9 % [18]. С другой стороны, применение ТЛТ может быть рассмотрено и в условиях ЧКВ-центра в таких случаях, как дистальное и (или) диффузное поражение коронарных артерий, аневризматически измененная ИЗА, безуспешная реканализация ИЗА в сочетании с ее тромбозом [30].

1.2.1. Первичное чрескожное коронарное вмешательство как составляющая реперфузионной терапии

Первичное ЧКВ является предпочтительной реперфузионной стратегией при ИМспST в первые 12 часов от момента его развития и должно быть проведено опытным персоналом в течение 120 минут от момента установки диагноза [64, 114, 115]. Опытная команда включает в себя не только специалиста по рентгенохи-

рургическим методам диагностики и лечения, но и обученных операционную медсестру, рентгенлаборанта, анестезистку и врача-реаниматолога. Наименьшая летальность наблюдается именно в центрах с большим объемом ЧКВ [123].

Коронарное стентирование является методом выбора при первичном ЧКВ. В сравнении с баллонной ангиопластикой установка голометаллического стента снижает риск возникновения реинфаркта и повторных реваскуляризаций, но не приводит к снижению смертности [90]. В то же время использование стентов с лекарственным покрытием снижает частоту повторных таргетных реваскуляризаций [133].

Стенты с лекарственным покрытием 2–3-й генерации в сравнении с покрытыми стентами первого поколения показали лучшую безопасность и эффективность, особенно в отношении риска развития тромбоза стента и рецидива ИМ. Так, в ранних исследованиях показано, что использование лекарственных стентов снижает общую смертность через 5 лет наблюдения [89, 133]. При этом в более позднем исследовании NORSTENT, где сравнивались голометаллические и стенты с лекарственным покрытием ($n = 9013$, из них 26 % с ИМспСТ), не установлено различий в конечных точках (общая смертность от всех причин, частота развития нефатального спонтанного ИМ) через 5 лет наблюдения [101]. Однако при использовании стентов с лекарственным покрытием достоверно реже встречался тромбоз стента (0,8 vs 1,2 %; $p = 0,0498$), снижалась частота таргетных и любых повторных реваскуляризаций (16,6 vs 19,8 %, $p < 0,001$).

Проведение крупных многоцентровых исследований, каждое из которых включало более 1000 пациентов, установило, что выполнение тромбаспирации не имеет преимуществ перед стандартной методикой ЧКВ [136] и, кроме того, сопряжено с увеличением риска возникновения инсульта [161].

В исследованиях TASTE [169] и TOTAL [146] проводилось прямое перекрестное сравнение обычного ЧКВ и аспирации тромба. Основываясь на этих данных и результатах метаанализов [170], отметим, что проведение рутинной тромбаспирации не оправдано, но при наличии большого остаточного тромба (TIMI-grade ≥ 3) после введения проводникового катетера или баллона может быть использовано.

Таким образом, первичное ЧКВ сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении ИМспST в условиях опытного ЧКВ-центра. Совершенствование антиромботического сопровождения интервенционного вмешательства, применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и агрессивной гиполипидемической терапии может изменить соотношение польза/риск в отношении использования голометаллических стентов по сравнению со стентами с лекарственным покрытием. При этом выполнение у избирательной группы пациентов с ИМ тромбаспирации сохраняет свою актуальность, несмотря на отказ от рутинного ее применения.

1.2.2. Спорные вопросы сравнения инвазивной и неинвазивной реперфузионных стратегий

В рандомизированных исследованиях, выполненных в центрах с большим объемом ЧКВ, установлено, что при одинаковой задержке по времени инвазивная стратегия превосходит ТЛТ в степени снижения смертности, частоты реинфарктов и инсультов [131]. Поскольку большинство больных ИМспST изначально доставляются в больницы, не имеющие возможности проведения ЧКВ, своевременное первичное ЧКВ представляет серьезную логистическую задачу для большинства стран во всем мире. Также известно, что преимущества первичного ЧКВ перед проведением ТЛТ значительно снижаются при увеличении времени доставки пациента в ЧКВ-центр.

ТЛТ является важной реперфузионной стратегией в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено своевременно, и предотвращает 30 ранних смертей на 1000 случаев, если проводится в первые 6 часов от начала симптомов [126]. Наибольшая результативность ТЛТ наблюдается у пациентов высокого риска, включая пожилых, в случаях, когда терапия начинается не позднее 2 часов от появления симптомов [102, 177]. В результате метаанализа шести рандомизированных исследований ($n = 6\ 434$) установлено, что догоспитальная ТЛТ в сравнении с госпитальной снижает раннюю летальность на 17 % [74, 78, 162]. При этом ТЛТ может применяться в сроке до 12 часов от начала заболевания, при от-

сутствии противопоказаний и когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в пределах 120 минут от постановки диагноза ИМспST.

Имеется точка зрения, что при более позднем обращении (свыше трех часов с момента возникновения симптомов) целесообразно немедленно перевести пациента в инвазивный центр, поскольку эффективность ТЛТ снижается по мере увеличения времени с момента развития симптомов [78]. Также при наличии противопоказаний для ТЛТ должна быть рассмотрена альтернативная стратегия в виде отсроченного первичного ЧКВ.

Однако несмотря на согласованные усилия, направленные на уменьшение времени доставки пациентов в ЧКВ-центры, задержки во времени остаются значительными во многих странах [78, 148] и оказывают явное неблагоприятное влияние на смертность от ИМ [78, 163]. В связи с этим раннее проведение фибринолиза с последующей ангиографией рассматривается как возможный вариант реперфузионного лечения для многих пациентов по сравнению со стандартным первичным ЧКВ.

Промежуток времени задержки до проведения ЧКВ, который устраняет преимущества данного вмешательства перед ТЛТ, продолжает активно обсуждаться в литературе. Поскольку не проводилось специальных исследований на эту тему, необходимо осторожно относиться к данным анализов *post hoc*. Задержки по времени, которые могли бы потенциально уменьшать пользу ЧКВ, исследованы для интервала в 60 [135], 110 [80] и 120 минут [85]. В данных, основанных на информации регистров, установлено, что это время составляет 114 минут в ЧКВ-центрах [121] и 120 минут в ПСО [78]. Однако эти сведения достаточно старые, в этих исследованиях пациентам после ТЛТ не проводилась рутинная ранняя коронарнoангиография.

В исследовании CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) осуществлялось сравнение коронарной ангиопластики и догоспитального тромболитика, который проводился в течение 2 часов после появления симптомов. Показано, что в группе догоспитального тромболитика 30-дневный риск развития кардиогенного шока и смерти, по сравнению с

группой первичного ЧКВ, был ниже [124]. Кроме того, 5-летние данные французского регистра FAST-MI (French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) продемонстрировали, что догоспитальная ТЛТ привела к снижению смертности в большей степени, чем первичное ЧКВ [95].

В настоящее время лимит времени, когда ТЛТ будет более эффективна, чем ЧКВ, до сих пор окончательно не определен. В то же время известно, что если ЧКВ не может быть выполнено в ближайшие 120 минут, целесообразно провести тромболизис с последующей КАГ [64]. Причем в оптимальном варианте тромболитик должен быть введен на догоспитальном этапе в течение 10 минут после установки диагноза ИМспСТ [64, 117] с последующей немедленной транспортировкой пациента в инвазивный центр.

1.2.3. Преимущества и недостатки фармакоинвазивной стратегии лечения инфаркта миокарда

Имеются спорные данные о преимуществах фармакоинвазивной стратегии в лечении ИМспСТ. Так, в исследовании STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) изучалась ФИС в виде догоспитального фибринолиза – болюс тенектеплазы – перед транспортировкой в ЧКВ-центр с последующим проведением КАГ [162]. Включались пациенты с ИМспСТ и давностью развития симптомов в пределах 3 часов, при отсутствии возможности выполнения первичного ЧКВ в течение 1 часа [117, 162]. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя смерть, шок, развитие застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ. Через 30 дней установлено, что ФИС имела ряд недостоверных преимуществ по сравнению с первичным ЧКВ в снижении частоты развития конечных точек, также отмечено абсолютное на 1,5 % снижение частоты развития кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности (н/д). Получение позитивных, но недостоверных результатов потребовало увеличения объема выборки. После дополнительного включения в исследование пациентов наметилась тенденция роста количества кровотечений, особенно у лиц пожилого возраста, в том числе и внутричерепных гематом. Одним из важных итогов исследования

STREAM стала коррекция дозы тромболитика для оптимизации соотношения риск/польза. Увеличение риска интракраниальных кровотечений определило снижение дозы тромболитика на 50 % у лиц старше 75 лет, что привело к снижению риска развития кровотечений и внутричерепных гематом, который все же остался повышенным в группе ФИС.

В исследовании STREAM у 1880 пациентов изучена эффективность ФИС ($n = 944$) и первичного ЧКВ ($n = 941$) на 1-годовалую смертность. Через 1 год общая смертность была сопоставима и составила 6,7 vs 5,9 % соответственно ($p = 0,49$; риск соотношения 1,13; 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ) – 0,79–1,62). Смертность от сердечно-сосудистых причин также оказалась схожей (4,0 vs 4,1 %, $p = 0,93$; ДИ, 0,62–1,54). На основании полученных данных исследования STREAM-1 сделан следующий вывод: однолетняя смертность среди пациентов, которым выполнялась ТЛТ в течение первых трех часов от начала симптомов, при невозможности выполнить ЧКВ в ближайший час и в группе первичного ЧКВ сопоставима [117].

Несмотря на предполагаемую протоколом задержку во времени по меньшей мере до 60 мин до проведения первичного ЧКВ, в исследовании STREAM она была больше, частично из-за догоспитальной сортировки. Фактически среднее время ожидания между первым медицинским контактом и первичным ЧКВ составило 107 минут, что хорошо согласуется с рекомендованными в руководствах 120 минутами [64, 114, 115] и значительно меньше того времени, которое указывается в других исследованиях и регистрах [66, 113]. Относительно короткой задержкой начала лечения во времени в обеих группах исследования STREAM можно частично объяснить отсутствие различий в летальности через год между группами.

На основании проведенного анализа особенностей смертности через один год у пациентов, включенных в исследование STREAM, авторы заключили, что рекомендованные 120 минут – это максимальный предел задержки при транспортировке на первичное ЧКВ и на более короткий интервал (60 минут) необходимо ориентироваться у пациентов высокого риска [66, 113]. Результаты STREAM по-

казывают, что при превышении этих интервалов доставки на первичное ЧКВ в группе ФИС достигаются такие же результаты в снижении смертности, как и в группе первичного ЧКВ, проведенного в ранние сроки.

С учетом схожести временных критериев доставки представляет интерес исследование NORDSTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation Myocardial Infarction), целью которого стало изучение двух стратегий лечения у сельских жителей отдаленных районов Норвегии ($n = 266$) после проведенной догоспитальной ТЛТ. В первой группе пациенты немедленно переводились в ЧКВ-центры, в другой – отсроченно и только при наличии показаний для проведения КАГ [167]. В этом исследовании средняя удаленность от ЧКВ-центра составила 158 км (IQR 129–200 км), а среднее время транспортировки 130 мин.

Ввиду невозможности проведения первичной ЧКВ в течение ближайших 90 минут пациентам выполняли ТЛТ тенектеплазой по стандартной схеме с последующей рандомизацией в группу немедленной транспортировки для ЧКВ или группу стандартного лечения в местном госпитале с последующим переводом только в случае наличия экстренных показаний. Первичные конечные точки оценивались через 12 месяцев и включали в себя смерть от всех причин, реинфаркт, инсульт или случаи новой ишемии.

Первичная конечная точка достигнута у 28 пациентов (21 %) в ранней инвазивной группе, а в консервативной у 36 пациентов (27 %) (РВ: 0,72; 95% ДИ: 0,44–1,18, $p = 0,19$). Общая частота случаев смерти, реинфаркта или инсульта через 12 месяцев была значительно ниже в ранней инвазивной группе (6,0 vs 16,0 %, РВ: 0,36, 95 % ДИ: 0,16–0,81, $p = 0,01$), при отсутствии различий по частоте кровотечений. Размер ИМ, оцениваемый по результатам эмиссионной компьютерной томографии через 12 месяцев, также не различался. Показатель общей смертности составил 2,6 %. Причинами смерти были кардиогенный шок ($n = 3$), внутримозговое кровоизлияние ($n = 2$), ишемический инсульт ($n = 1$) и рак ($n = 1$). На 30-й день наблюдения отмечено, что комбинированная частота смерти, реинфаркта, инсульта и реишемии значительно снизилась в ранне инвазивной группе (10 vs 21 %, ОР: 0,49, 95 % ДИ: 0,27–0,89, $p = 0,03$). Частота вторичной комбини-

рованной точки на 30-й день также была ниже в инвазивной группе (4,5 vs 9,8 %, ОР: 0,45, 95 % ДИ: 0,18–1,16, $p = 0,14$) [167].

Важно отметить, что риск кровотечений в группах NORDSTEMI сопоставим. Только двум пациентам потребовалась гемотрансфузия (0,8 %). Все тяжелые кровотечения были обусловлены внутримозговым кровоизлиянием, и среди них у 5 пациентов (1,9 %) симптоматика кровоизлияния появилась менее чем через 12 часов после проведенной ТЛТ.

В комментариях к исследованию NORDSTEMI указывается, что даже хорошо организованная и скоординированная работа скорой помощи, общих госпиталей и ЧКВ-центров не может обеспечить своевременным проведением первичного ЧКВ всех пациентов с ИМспСТ.

Эффект ранней коронарной ангиопластики после проведенной ТЛТ оценивался в исследовании TRANSFER-MI (Trial of Routine Angioplasty and stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction) [154], в котором наряду с другими работами показано значительное преимущество ранней инвазивной стратегии [68, 69, 154, 155]. Медиана времени в группе ранней стратегии составила 2,8 часа против 32,5 часа в группе стандартной терапии. В этом исследовании время проведения ЧКВ после ТЛТ, вмешательства в контрольной группе и определение конечных точек отличались от данных исследования NORDSTEMI [167], но также было установлено, что на 30-й день частота смерти, реинфаркта, инсульта и реишемии достоверно ниже в инвазивной группе (ОР: 0,49, $p = 0,03$). В обоих этих исследованиях антитромботическая терапия включала в себя раннее назначение клопидогрела, аспирина, эноксапарина, а тенектеплаза вводилась в полной дозе. Тактика раннего добавления клопидогрела к аспирину и ТЛТ показала преимущества в снижении риска кардиальных событий [68, 110], но не была исследована у пациентов, которым проводится ЧКВ в ранние сроки после ТЛТ.

В ряде проектов ФИС продемонстрировала преимущества в сравнении с выполнением первичного ЧКВ. Комбинированный анализ исследований CAPTIM и WEST (Which Early ST-Elevation Myocardial Infarction Therapy) показал благотворное влияние на развитие конечных точек через 1 год в группе раннего тром-

болизиса при использовании ФИС [94, 166]. Объединенные данные исследований САРТИМ и WEST выявили низкий риск смерти через 1 год у пациентов, которым проводилась ТЛТ в первые 2 часа после развития симптомов, в сравнении с группой первичного ЧКВ. Кроме того, низкая частота развития кардиогенного шока при ФИС в исследовании САРТИМ связана со значительным снижением смертности через 5 лет [94]. Дополнительно обсервационные данные французского исследования French FAST-MI также выявили достоверное снижение 5-летней смертности в группе догоспитального тромболизиса [118].

Таким образом, в настоящее время имеются существенные данные, подтверждающие сопоставимые эффективность и безопасность реперфузии при ИМспСТ в виде ФИС и первичного ЧКВ. Однако до настоящего времени спорным является вопрос об оптимальном временном промежутке выполнения ЧКВ в группе ФИС. В пяти исследованиях изучался эффект раннего ЧКВ в пределах от 2 до 17 часов [77, 150, 154, 155]. В исследовании NORDSTEMI средняя величина этого промежутка у ранней инвазивной группы составила 167 минут (2,7 часа), и несмотря на такой короткий период задержки, смертность, частота реинфарктов или инсультов на 30-й день была низкой (4,5 %) при сопоставимой частоте геморрагических событий на фоне применения радиального доступа. Применение методики NORDSTEMI выявило, что размер инфаркта, определенный через три месяца с помощью методики SPECT, был минимален и не различался между группами [167]. Исследование NORDSTEMI показало важность проведения догоспитальной ТЛТ при ИМспСТ у жителей отдаленных районов сельской местности, когда быстрая транспортировка в ЧКВ-центр невозможна. Эта проблема решается ФИС, включающей в себя догоспитальный тромболизис и быструю транспортировку в ЧКВ-центр.

Несмотря на ряд преимуществ ФИС, в настоящее время в большинстве стран Европейского союза процедурой выбора для реперфузии является ЧКВ, вне зависимости от времени доставки пациента в ЧКВ-центр [76, 149, 150]. Так, частота ТЛТ уменьшается и равняется в Великобритании 7 %, Польше и Франции – 8 %. Четыре страны Европейского союза добились полного введения ЧКВ как

процедуры выбора для реперфузии, включая страны, где транспортировка с учетом дорожной ситуации может быть затруднена [76, 149, 150]. Данная позиция обусловлена тем, что точность догоспитального диагноза ИМспСТ соответствует 85 % [75]. С учетом данного факта необоснованное применение ТЛТ, ложная активность ангиографических операций может иметь место в 15–30 % случаев [76]. Однако если после КАГ при отсутствии показаний ЧКВ не выполняется, то введение тромболитика ассоциировано с повышением риска кровотечений.

Оценка реализации клинических рекомендаций и протоколов, ее эффективности в реальной клинической практике возможна благодаря составлению регистров. В Российской Федерации таким наиболее ценным источником являются регистры ОКС – РЕКОРД-1, -2, -3 [10, 36, 49, 58, 59]. Регистр РЕКОРД-3 (2015 год), представляет репрезентативную выборку пациентов с ОКС, в том числе и пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST ($n = 868$). Среди данной когорты пациентов ТЛТ проведена 32 % ($n = 279$), первичное ЧКВ – 39 % ($n = 339$). ФИС реализована в 52 % случаев у пациентов группы ТЛТ, что отражает не только восстановление кровотока по ИЗА, но и продолжение оказания медицинской помощи в условиях неинвазивного центра [59]. При этом госпитальная летальность в инвазивных центрах от ОКС с подъемом сегмента ST при суммарной доле пациентов, подвергнутых реперфузии, равной 77%, составила в группе инвазивного лечения 6,1 % ($n = 33$), в то время как в группе консервативного ведения – 22,3 % ($n = 37$) [10].

Интересно отметить, что, согласно базе регистра РЕКОРД-3, предварительный диагноз ОКС с подъемом сегмента ST подтверждался в 98 % случаев, при этом выполнение ТЛТ было оправдано в 97,3 % случаев [данные в настоящее время не опубликованы], что отражает высокую точность постановки диагноза в сравнении с данными зарубежных авторов [75, 76]. Можно предполагать, что точность диагностики ИМспСТ в сочетании с обоснованным применением ТЛТ позволяет минимизировать риск негативных побочных эффектов ТЛТ. В настоящее время целевым показателем выполнения ТЛТ в Российской Федерации является

25 % и более, считается допустимым снижение уровня ТЛТ в регионе при частоте выполнения ЧКВ среди всех больных с ОКС не менее 50–55 % [4].

Таким образом, для Российской Федерации в целом и для Пермского края в частности является важным вопрос о целесообразности и безопасности ФИС, возможности внедрения опыта европейских стран с полным переходом на выполнение первичного ЧКВ как метода реперфузии у больных с ИМ.

1.3. Спорные вопросы тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда

При отсутствии возможности выполнения первичного ЧКВ в течение ближайших 120 минут реперфузионная терапия включает ТЛТ с последующей транспортировкой в ЧКВ-центр [114, 115, 127]. Наличие признаков неэффективной ТЛТ в виде резлевации сегмента ST является четким критерием для незамедлительного направления пациента на КАГ [152].

В случае признания ТЛТ эффективной на основании неинвазивных критериев выполнение КАГ возможно в течение 2–24 часов с момента выполнения фибринолиза [64]. К неинвазивным критериям ТЛТ относят быстрое и устойчивое снижение амплитуды элевации сегмента ST на ЭКГ – на 50 % и более спустя 60–90 минут от начала тромболиза [114, 115, 127], купирование болевого синдрома, [8, 40, 114, 115, 127], появление во время или через 90–180 минут после введения тромболитика реперфузионных аритмий. Учитывая, что рекомендуемое время оценки снижения сегмента ST равняется 60–90 минутам с момента выполнения ТЛТ, данный критерий является в ряде случаев спорным для его использования в момент доставки пациента в стационар. Также эффективная ТЛТ сопровождается ускоренной динамикой кардиоспецифических ферментов в течение 24 часов наблюдения [14], однако из-за временных параметров и этот признак не применим для принятия решения о проведении КАГ у больных с острым ИМспST.

До конца не решенным вопросом является оптимальное время задержки между успешной ТЛТ и ЧКВ. Европейские эксперты указывают на целесообразность раннего направления пациента на КАГ в рамках ФИС с целью выполнения

так называемого «облегченного» ЧКВ [114, 127]. При этом временной размах, определяющий эффективное ЧКВ, варьируется от минимального интервала 1,3 часа (исследование CAPITAL-AMI) [92, 154] до 16,7 часа – проект GRACIA-1 [76]. Проведение раннего рутинного ЧКВ в определенных подгруппах не сопровождается увеличением количества инсультов и больших кровотечений [96, 154].

В объединенном анализе шести рандомизированных исследований установлено, что проведение ранней КАГ (менее двух часов) после ТЛТ не сопровождается увеличением смертности, реинфаркта и больших кровотечений на 30-й день, кроме того, уменьшение промежутка времени от начала симптомов до КАГ (менее четырех часов) ассоциируется со снижением смертности и реинфаркта на 30-й день и через 1 год, уменьшением эпизодов реишемии на 30-й день [147].

Несмотря на данные о пользе раннего направления на ЧКВ, европейские эксперты в алгоритме оказания медицинской помощи больным с ИМсрST в качестве определяющего критерия для решения вопроса о незамедлительном проведении КАГ указывают наличие эффективной ТЛТ (рис. 1.1) [115].

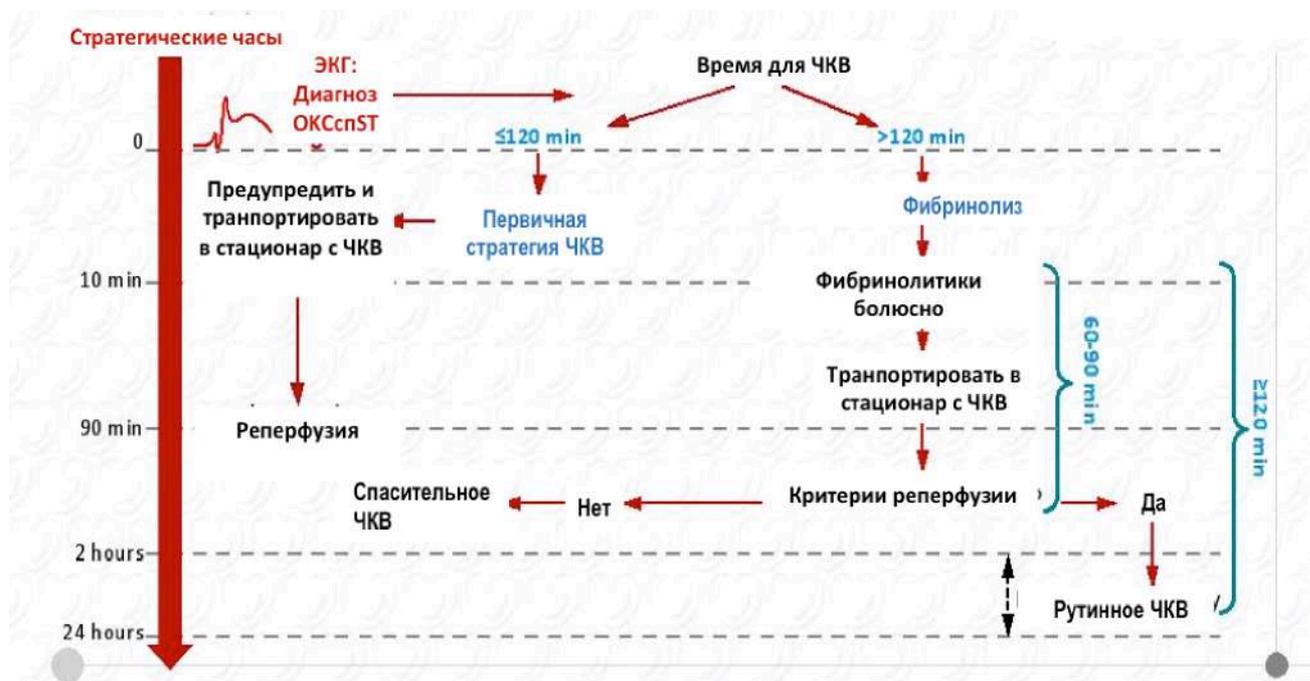


Рисунок 1.1 – Организация помощи пациенту с ИМсрST

Использование ТЛТ сопряжено с небольшим, но достоверным увеличением риска развития геморрагических инсультов, который сохраняется в течение пер-

вых суток после лечения [126]. Преклонный возраст, женский пол, предшествующие цереброваскулярные заболевания, систолическая и диастолическая артериальная гипертензия при поступлении являются важными предикторами развития внутримозгового кровоизлияния [73]. Частота этого осложнения составляет 0,9–1,0 % от всей исследованной популяции [132]. В связи с тем что в исследовании STREAM у пациентов в возрасте 75 лет и старше достоверно чаще развивались внутримозговые кровоизлияния, у данной категории в настоящее время применяется половинная доза тенектеплазы [117, 162]. Суммарное количество других кровотечений при применении ТЛТ составляет 4–13 %. Кроме того, назначение стрептокиназы часто вызывает развитие гипотонии, при этом тяжелые аллергические реакции редки, но повторно ее использование должно быть исключено ввиду формирования антител, снижающих эффективность препарата, и возможности возникновения аллергических реакций.

Таким образом, и в Европейских рекомендациях 2017 года имеется указание, что при наличии эффективной по неинвазивным критериям оценки ТЛТ время проведения рутинной КАГ на усмотрение кардиокоманды может варьировать в интервале от 2 до 24 часов. Основываясь на данных исследований, в которых среднее время задержки от начала ТЛТ до проведения КАГ составило 2–17 часов, в настоящее время рекомендуется соблюдать временной интервал 2–24 часа после успешного тромболизиса.

1.4. Антитромботическая терапия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых реперфузионной терапии

1.4.1. Антитромботическая поддержка при первичном чрескожном коронарном вмешательстве

Пациентам, которым проводится первичное ЧКВ, должна быть назначена двойная антиагрегантная терапия в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P₂Y₁₂ тикагрелора [140], прасугреля [138, 139], клопидогреля [100, 108]. АСК, назначенная в пероральном виде или парентерально, обеспечива-

ет полное ингибирование тромбоксан- A_2 -зависимой агрегации тромбоцитов. Доза некишечнорастворимой формы АСК составляет 150–300 мг *per os*. С учетом 50%-ной биодоступности, поддерживающая доза АСК для приема внутрь составляет 75–150 мг, что основано на данных фармакологических исследований. В недавнем рандомизированном исследовании установлено, что однократное внутривенное назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 250 или 500 мг сравнимо с 300 мг аспирина, назначенного *per os*, и ассоциировано с быстрым и полным ингибированием образования тромбоксана и агрегацией тромбоцитов через 5 минут, что сопровождается сходным количеством геморрагических осложнений [143].

Другим перспективным P_2Y_{12} -ингибитором является канглерол, который вводится внутривенно, быстро начинает действовать и также быстро заканчивает свое действие. Его эффективность оценена в трех рандомизированных исследованиях [103, 105], продемонстрировано, что назначение кангрелолола приводило к снижению периоперационных осложнений ценой увеличения кровотечений [103]. Несмотря на эти результаты, кангрелол может использоваться во время ЧКВ в случаях, когда ингибиторы P_2Y_{12} не назначались предварительно или когда энтеральное назначение данных препаратов невозможно.

Еще одной составляющей антитромботической терапии у пациентов с ИМ является применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Их использование в качестве «меры спасения» показано при наличии большого тромба, наличии феномена *slow-or-no-reflow*, других тромботических осложнений, однако данная тактика не оценивалась в рандомизированных исследованиях. В связи с этим в настоящее время рутинное назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa в ходе первичного ЧКВ не рекомендовано [64, 104].

Выбор антикоагулянтов во время выполнения ЧКВ включает в себя нефракционированный гепарин (НФГ), эноксапарин и бивалирудин [81–83, 176]. В настоящее время изменился подход к рекомендациям по частоте назначения антикоагулянтов и длительности лечения. Так, рутинное их назначение после неосложненной процедуры ЧКВ не рекомендуется, кроме отдельных показаний в

виде фибрилляции предсердий, наличия искусственного клапана или тромба в ЛЖ, высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений при продленном постельном режиме [64]. Использование фондапаринукса в контексте ЧКВ потенциально опасно и не рекомендуется [107].

Интересно отметить, что специальных плацебоконтролируемых исследований, оценивающих эффективность НФГ при первичном ЧКВ, не проводилось, но имеется значительный практический опыт его использования во всем мире. Стандартная рекомендованная внутривенная доза НФГ при ЧКВ составляет 70–100 Ед/кг. При этом значительная доказательная исследовательская база по эффективности и безопасности представлена у эноксапарина в сравнении с НФГ [65, 72, 109–111].

Пять рандомизированных контролируемых исследований посвящены сравнению бивалирудина с НФГ в сочетании с использованием ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa у пациентов с ИМспST и без них. Метаанализ данных этих исследований не выявил преимуществ бивалирудина в снижении смертности, но в этой группе достоверно реже регистрировались кровотечения и увеличивалось количество острых тромбозов стента [83]. В недавнем исследовании MATRIX, включившем в себя 7213 пациентов с ОКС (56 % из них с ИМспST), бивалирудин не снижал количество первичных конечных точек (комбинированная смертность, ИМ и инсульт) в сравнении с НФГ, однако при его применении уменьшалась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, регистрировалось меньше кровотечений и более часто развивался тромбоз стента [81]. Эти особенности распространяются на все виды ОКС, независимо от его типа [82]. В исследовании MATRIX также продемонстрировано, что увеличение продолжительности инфузии бивалирудина после ЧКВ не приводило к улучшению его эффективности в сравнении с его введением, ограниченным процедурой ЧКВ. Однако *post hoc*-анализ предполагает, что введение препарата в полной дозе в ходе ЧКВ с последующей инфузией снижает количество ишемических и геморрагических событий [81].

Представляется, что бивалирудин может с большим эффектом применяться у больных при ИМспST, особенно при высоком риске развития кровотечений, наличии гепарининдуцированной тромбоцитопении [84].

Ключевым положением медикаментозной терапии ИМ является совершенствование антитромботического лечения в аспекте сочетания максимальных эффективности и безопасности. Данное соотношение имеет половые особенности, в связи более высоким риском кровотечений у женщин. Так, женский пол как фактор риска включен в шкалу оценки риска кровотечений CRUSADE в период госпитализации у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [113]. С другой стороны, необходимо отметить, что рекомендации по лечению ИМ основаны на исследованиях, проводившихся преимущественно с участием мужчин, доля лиц женского пола обычно не превышала 25–30 % [56, 113, 114], а наличие критериев включения определяло рафинированность выборки.

Таким образом, в настоящее время интервенционный кардиолог имеет возможность выбора антитромботической поддержки при выполнении ЧКВ, которая включает применение трех антикоагулянтов, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Представляет интерес сравнительная характеристика вариантов антитромботической терапии для выбора наиболее эффективной, безопасной и экономически выгодной антитромботической поддержки в условиях назначения ДАТТ, выполнения ЧКВ у пациентов высокого геморрагического и ишемического риска.

1.4.2. Антитромботическая поддержка при проведении тромболитической терапии

В исследованиях продемонстрирован отчетливый аддитивный положительный эффект комбинации аспирина и клопидогрела, когда ДАТТ в нагрузочной дозе назначалась вместе с введением тромболитика, что ассоциировалось со снижением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [68, 110, 145]. В недавно опубликованном исследовании TREAT, включившем в себя 3799 пациентов, которым проводилась ТЛТ тенектеплазой на

догоспитальном этапе, показано, что после догоспитальной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг назначение тикагрелолола через 11,5 часа после введения тромболитика не сопровождается увеличением количества больших кровотечений на 30-й день наблюдения в сравнении с клопидогрелом при достоверном увеличении количества малых кровотечений [175].

Также на сегодняшний день нет данных о благоприятном действии на миокардиальную перфузию и исходы Пб/Ша-ингибиторов при совместном использовании с ТЛТ. Кроме того, их назначение достоверно увеличивает количество кровотечений [153].

Введение парентеральных антикоагулянтов должно продолжаться до того, как будет выполнена реваскуляризация (если она возможна). С другой стороны, продолжительность введения антикоагулянтов должна составлять не менее 48 часов, или в течение периода госпитализации, или до 8 дней (что наступит раньше). Несмотря на некоторое увеличение риска геморрагических событий, преимущества эноксапарина перед НФГ продемонстрированы в исследовании ASSENT-3, включившем 6 095 пациентов [72]. Также в рандомизированном исследовании ExTRACT-TIMI-25 ($n = 20\ 506$), сравнивающим НФГ и эноксапарин при проведении госпитальной ТЛТ, убедительно показано, что эноксапарин снижает 30-дневный риск смерти и реинфаркта ценой увеличения экстрацеребральных кровотечений. В целом благоприятный эффект эноксапарина отразился в снижении смертности, развитии нефатального ИМ и числа внутримозговых кровоизлияний [111].

Также оценивалась эффективность фондопаринукса по сравнению НМГ или плацебо при проведении ТЛТ в исследовании OASIS-6, где продемонстрировано снижение смертности и количества реинфарктов в группе фондопаринукса, особенно когда в качестве тромболитика использовалась стрептокиназа [168].

Бивалирудин в сочетании с ТЛТ стрептокиназой продемонстрировал достоверное снижение количества реинфарктов в сравнении с НФГ, но ценой небольшого увеличения нецеребральных кровотечений [176]. При этом действие бивалирудина не исследовалось на фоне применения фибринспецифичных тромболи-

тиков, и поэтому на сегодняшний день нет предпосылок для использования прямых ингибиторов тромбина в этих случаях.

Введение тенектеплазы, назначение аспирина и клопидогрела, внутривенное назначение эноксапарина с последующими подкожными инъекциями до процедуры ЧКВ входят в состав антитромботического «коктейля», эффекты которого являются наиболее изученными как часть ФИС [142].

Таким образом, несмотря на изученность проблемы ИМспСТ, внедрение новых методов лечения открывает новые вопросы в оказании медицинской помощи данной категории больных. ФИС наряду с первичным ЧКВ сохраняет свое значение с учетом географических особенностей регионов. Особенности реализации данных реперфузионных стратегий у больных ИМспСТ в реальной клинической практике представляют интерес для планирования оказания медицинской помощи, позволяют выявить ошибки ведения данной категории пациентов.

До настоящего времени остается спорным вопрос по времени выполнения рутинной КАГ у пациентов после ТЛТ, который по рекомендациям Европейских экспертов в 2017 году составляет от 2 до 24 часов. При этом сохраняют диагностическое значение неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ.

Разработка и внедрение новых антитромботических агентов, совершенствование работы ЧКВ-лабораторий требуют следующего уровня исследований алгоритмов ведения больных с ИМспСТ в аспекте соотношения противоишемической эффективности и геморрагической безопасности.

С другой стороны, выполнение реперфузионной терапии, современное перипроцедурное многокомпонентное антитромботическое лечение, раннее назначение гиполипидемической терапии определяют патоморфоз течения болезни. Указанное выше обуславливает изменение вклада привычных факторов риска повторных сердечно-сосудистых событий, определяет важность разработки современных прогностических моделей. Разработка данных моделей является шагом на пути к персонализированной медицине, индивидуальной оценке сердечно-сосудистого риска в условиях применения современных методик лечения ИМ.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

2.1. Дизайн исследования.

Критерии включения и исключения

Дизайн исследования определялся поставленной целью и задачами. Критериями включения в открытое проспективное независимое рандомизированное исследование были:

- наличие ИМспСТ, верифицированного на основании анамнеза, лабораторных данных, электрокардиографического и/или ультразвукового методов исследования сердца;
- поступление пациента в исследовательский стационар в течение первых 24 часов с момента развития клиники ИМ;
- проведение пациенту реперфузионной терапии в виде догоспитального тромболизиса, первичного или облегченного ЧКВ;
- письменное согласие пациента на проведение КАГ, последующего инвазивного лечения;

Критерии исключения из исследования:

- противопоказания для проведения КАГ;
- выраженные когнитивные нарушения;
- отказ пациента от проведения КАГ;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение основного заболевания: уровень гемоглобина менее 90 г/л, уровень СКФ менее 50 мл/мл/м², хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) тяжелой степени, повышение уровня трансаминаз в 5 раз и более, наличие онкопатологии с предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, тяжелая коагулопатия, хронический прием антикоагулянтов.

В исследование в виде сплошной выборки включались пациенты с ИМспST, которые в экстренном порядке были доставлены в кардиологическое отделение ГАУЗ ПК ГKB № 4 в период с 2012 по 2014 год и соответствовали критериям включения. Пациентам при поступлении проводилось клиническое обследование, регистрировалась стандартная ЭКГ в 12 отведениях, осуществлялся забор крови на биохимический анализ, коагулограмму, оценивался риск по шкале TIMI.

Кардиоспецифические маркеры некроза определялись на момент поступления и в динамике в соответствии с клинической необходимостью. Согласно стандарту оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [32] и критериям включения после получения согласия выполнялась коронароангиография.

Реперфузионная терапия у 160 пациентов в виде ТЛТ с использованием альтеплазы/тенектеплазы инициирована на догоспитальном этапе сотрудниками бригады скорой медицинской помощи в соответствии со стандартным протоколом [16]. Другая группа пациентов ($n = 160$) в экстренном порядке подвергнута первичному ЧКВ. Среди пациентов с выполненным догоспитальным тромболизом ($n = 160$) после выполнения КАГ выделены группы изолированной ТЛТ ($n = 30$) и ФИС ($n = 130$).

Впоследствии группа пациентов инвазивного лечения ($n = 290$) разделена на три подгруппы с учетом трех вариантов антитромботической терапии с применением прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, блокатора Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов – эптифибатида, нефракционированного гепарина.

В течение госпитального этапа осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами с оценкой клинического состояния, биохимических показателей, коагулограммы, липидного спектра, эхокардиографии, регистрировались развитие ишемических и геморрагических осложнений, исход госпитализации. На 30-й день с момента развития ИМ, а также через 6, 12 месяцев выполнен анализ летальности в группах с использованием Единой информационной системы здравоохранения Пермского края.

2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Объём наблюдений

Обследовано 320 человек, из них 221 мужчина и 99 женщин. Средний возраст в целом по группе составил 61,6 (11,9) г., 58,9 (10,9) – среди мужчин и 67,8 (11,8) – среди женщин ($p = 0,001$), что обусловлено половыми особенностями течения ИБС.

Среди включенных в исследование преобладали лица со средним образованием, в сравнении с женщинами среди мужчин значимо больше была доля работающих – 32,5 против 18,2 % ($p = 0,001$) (табл. 1). Пагубные привычки в виде курения, злоупотребления алкоголем чаще встречались среди мужчин. В группе женщин преобладали такие факторы сердечно-сосудистого риска, как отягощенная наследственность, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) (табл. 2.1), сниженная скорость клубочковой фильтрации (табл. 2.2).

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика общей группы и в зависимости от пола

Признак	Общая группа ($n = 320$)	Мужчины ($n = 221$)	Женщины ($n = 99$)	p
Возраст, годы	61,6 (11,9)	58,9 (10,9)	67,8 (11,8)	0,001
Уровень образования (среднее / высшее), %	75,5/16,7	78,3/16,4	69,6/17,4	0,8
Доля работающих лиц, %	37,2 (119/320)	47,1 (104/221)	15,1 (15/99)	0,0001
АГ в анамнезе, %	83,9 (268/320)	79,1 (175/221)	93,9 (93/99)	0,002
СД, %	14,1 (45/320)	14,1 (21/221)	24,5 (24/99)	0,0001
Курящие, %	46,2 (147/320)	61,9 (137/221)	12,1 (12/99)	0,0001
Доля лиц, злоупотребляющих алкоголем, %	16,3 (52/320)	20,3 (45/221)	7,0 (7/99)	0,005
Отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность, %	46,2 (151/320)	41,1 (91/221)	60,6 (60/99)	0,02

Признак	Общая группа (n = 320)	Мужчины (n = 221)	Женщины (n = 99)	p
ИМ как дебют ИБС, %	33,4 (107/320)	31,2 (69/221)	38,3 (38/99)	0,26
Доля лиц с ХСН, %	64,0 (205/320)	61,1 (135/221)	70,1 (70/99)	0,1
Функциональный класс ХСН (NYHA)	1,6 (0,6)	1,7 (0,7)	2,2 (0,7)	0,0001

Таблица 2.2 – Оценка метаболического статуса, лабораторных показателей в общей группе и в зависимости от пола

Признак	Общая группа (n = 320)	Мужчины (n = 221)	Женщины (n = 99)	p
ИМТ, кг/м ²	27,9 (4,9)	27,4 (4,6)	28,8 (5,2)	0,019
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (1,2)	4,3 (0,9)	5,0 (1,8)	0,002
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (0,9)	2,4 (0,7)	2,7 (1,1)	0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,3)	1,1 (0,3)	1,3 (0,3)	0,0003
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (Q1–Q3 : 1,1–1,9)	1,4 (Q1–Q3 : 1,1–1,8)	1,5 (Q1–Q3 : 1,1–2,1)	0,6
Глюкоза исходно ммоль/л	6,8 (Q1–Q3 : 5,7–8,4)	6,6 (Q1–Q3 : 5,5–7,9)	7,9 (Q1–Q3 : 6,4–10,2)	0,02
Креатинин крови исходно, ммоль/л	95,0 (Q1–Q3 : 84,0–109,5)	98,0 (Q1–Q3 : 88,0–113,0)	85,5 (Q1–Q3 : 78,0–103,0)	0,002
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73м ²	67,3 (Q1–Q3 : 56,3–78,3)	71,9 (Q1–Q3 : 61,8–80,8)	60,7 (Q1–Q3 : 49,4–71,1)	0,0001

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

У женщин отмечен неблагоприятный метаболический профиль в виде увеличенного индекса массы тела (ИМТ), соответствующего критерию избыточной массы тела [37], дислипидемии, гипергликемии, как проявления сахарного диабета.

У 51 % пациентов зафиксирована локализация некротического повреждения на передней стенке ЛЖ, в 49 % случаев на задней стенке ЛЖ. У 15 % пациентов имел место повторный ИМ, в 2 % случаев течение ИМ было рецидивирующим. Значимых различий по локализации и характеру течения ИМ в зависимости от пола не выявлено.

С учетом соматического статуса мужчины и женщины закономерно различались по индексу госпитальной летальности TIMI, уровню риска геморрагических осложнений, рассчитанных по шкале CRUSADE, с увеличением риска неблагоприятных событий в группе женщин (табл. 2.3).

Таблица 2.3 – Значение индекса TIMI, риска геморрагических осложнений CRUSADE в общей группе в зависимости от пола

Признак	Общая группа (n = 320)	Мужчины (n = 221)	Женщины (n = 99)	<i>p</i>
Индекс TIMI, %	7,3 (Q1–Q3 : 4,4–16,1)	7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	14,4 (Q1–Q3 : 7,3–23,4)	0,0006
Риск развития геморрагического осложнения согласно шкале CRUSADE, %	6,2 (Q1–Q3 : 4,7–9,5)	5,6 (Q1–Q3 : 4,6–7,4)	9,2 (Q1–Q3 : 6,9–12,5)	0,00001

Примечание: в связи с неправильным распределением признака в таблице указаны Me и IQR (Q1–Q3).

У пациентов имелись проявления резорбционно-некротического синдрома, которые были сопоставимы в зависимости от пола (табл. 2.4). У 25 % женщин по уровню гемоглобина менее 119 г/л диагностирован анемический синдром, значения тромбоцитов, гематокрита находились в пределах критериев нормы.

Таблица 2.4 – Оценка выраженности резорбционно-некротического синдрома в общей группе и в зависимости от пола

Показатель	Общая группа (n = 320)	Мужчины (n = 221)	Женщины (n = 99)	P
Количество лейкоцитов, 10 ⁹	10,9 (Q1–Q3 : 8,8–13,5)	11,0 (Q1–Q3 : 8,8–13,7)	10,7 (Q1–Q3 : 8,9–13,0)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹	206,0 (Q1–Q3 : 169,0–254,5)	206,0 (Q1–Q3 : 168,0–250,0)	211,5 (Q1–Q3 : 170,0–263,0)	0,3
Гематокрит, %	40,0 (Q1–Q3 : 37,2–43,0)	41,0 (Q1–Q3 : 38,2–44,0)	38,0 (Q1–Q3 : 35,9–40,8)	0,0005
Гемоглобин, 10 ¹²	136,0 (Q1–Q3 : 126,0–148,5)	142,0 (Q1–Q3 : 131,0–152,0)	128,0 (Q1–Q3 : 119,3–135,0)	0,000001
КФК общая (при поступлении), ед/л	263,0 (Q1–Q3 : 113,0–742,5)	281,5 (Q1–Q3 : 128,5–782,5)	240,0 (Q1–Q3 : 105,5–506,5)	0,1
КФК-МВ (при поступлении), ед/л	30,0 (Q1–Q3 : 13,0–67,8)	30,0 (Q1–Q3 : 13,0–71,5)	27,0 (Q1–Q3 : 15,0–60,0)	0,2
КФК общая (через 12 часов), ед/л	1253,0 (Q1–Q3 : 654,0–1986,5)	1206,0 (Q1–Q3 : 664,0–2086,0)	1294,0 (Q1–Q3 : 582,3–1960,0)	0,8
КФК-МВ (через 12 часов), ед/л	121,0 (Q1–Q3 : 57,5–219,5)	113,0 (Q1–Q3 : 56,3–216,0)	130,0 (Q1–Q3 : 67,0–222,0)	0,6
Вч-тропонин, мг/л	0,45 (Q1–Q3 : 0,22–1,2)	0,45 (Q1–Q3 : 0,21–1,3)	0,45 (Q1–Q3 : 0,25–0,55)	1,0

Примечание: в таблице при правильном распределении данных указаны M (σ), при неправильном – Me и IQR (Q1–Q3).

Коагулограмма отражала умеренную гипокоагуляцию по показателям активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, с высоким уровнем тромбинемии, динамика снижения которого была более выражена в группе женщин (табл. 2.5).

Таблица 2.5 – Показатели гемостаза в общей группе и в зависимости от пола

Показатель	Общая группа (<i>n</i> = 320)	Мужчины (<i>n</i> = 221)	Женщины (<i>n</i> = 99)	<i>p</i>
АПТВ исходно, с	39,0 (Q1–Q3 : 29,0–59,3)	39,0 (Q1–Q3 : 29,0–61,0)	38,0 (Q1–Q3 : 29,5–55,0)	0,9
АДФ-индуцированная агрегация, с	13,9 (3,4)	15,3 (7,1)	13,7 (3,2)	0,6
Фибриноген (при поступлении), г/л	2,9 (Q1–Q3 : 2,4–4,1)	2,9 (Q1–Q3 : 2,4–4,1)	2,9 (Q1–Q3 : 2,4–4,1)	0,7
РКМФ (при поступлении), г/л	15,0 (Q1–Q3 : 10,0–21,0)	15,0 (Q1–Q3 : 10,0–21,0)	15,0 (Q1–Q3 : 8,4–21,0)	0,2
Фибриноген (через сутки), г/л	3,3 (Q1–Q3 : 2,4–4,2)	3,3 (Q1–Q3 : 2,4–4,2)	3,7 (Q1–Q3 : 2,6–4,2)	0,3
РКМФ (через сутки), г/л	10,0 (Q1–Q3 : 6,5–17,0)	11,0 (Q1–Q3 : 6,5–17,0)	9,0 (Q1–Q3 : 6,0–15,0)	0,02

Примечание: в таблице при правильном распределении данных указаны *M* (σ), при неправильном – *Me* и IQR (Q1–Q3).

При поступлении значения параметров центральной гемодинамики имели правильный характер распределения и не различались в зависимости от пола (табл. 2.6). При этом у женщин отмечено снижение уровня сатурации крови ($p = 0,01$), что обусловлено превалированием тяжелой степени ОЛЖН по Killip ($p = 0,002$). При выполнении эхокардиографии отмечено умеренное снижение систолической функции ЛЖ, различия линейных размеров обусловлены анатомическими особенностями пола.

Таблица 2.6 – Показатели центральной гемодинамики, эхокардиографии в общей группе и в зависимости от пола

Признак	Общая группа (<i>n</i> = 320)	Мужчины (<i>n</i> = 221)	Женщины (<i>n</i> = 99)	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.	128,1 (25,7)	127,7 (23,9)	128,8 (29,6)	0,3
ДАД, мм рт. ст.	78,1 (14,5)	77,9 (13,8)	78,5 (15,9)	0,3

Признак	Общая группа (<i>n</i> = 320)	Мужчины (<i>n</i> = 221)	Женщины (<i>n</i> = 99)	<i>p</i>
ЧСС, в минуту	76,6 (16,3)	76,2 (15,5)	77,5 (17,9)	0,7
Sp O ₂ , %	95,5 (3,9)	96,1 (2,1)	94,1 (6,0)	0,01
Степень ОЛЖН при поступлении (Killip)	1,23 (0,66)	1,16 (0,56)	1,19 (0,4)	0,002
КДР, см	5,0 (0,6)	5,1 (0,6)	4,9 (0,6)	0,006
КСР, см	3,7 (0,6)	3,8 (0,6)	3,7 (0,5)	0,2
ПЖ, см	2,6 (0,3)	2,6 (0,4)	2,5 (0,2)	0,02
ЛП, см	3,9 (0,7)	3,9 (0,6)	3,8 (0,7)	0,3
МЖП, см	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,2)	0,09
ЗС ЛЖ, см	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	0,07
ИММ ЛЖ, г/м ²	85,5 (15,5)	85,6 (15,8)	85,4 (15,1)	0,3
ФВ, %	49,8 (7,3)	50,0 (7,4)	49,3 (7,2)	0,3

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ФВ – фракция выброса. В таблице указаны *M* (σ).

После установления диагноза ИМспСТ пациенты транспортировались в катетеризационную лабораторию. Медиана времени «дверь-баллон» в общей группе составила 120 минут (Q1–Q3 : 61–336), среди мужчин – 120 (Q1–Q3 : 61–291) минут и 120 (Q1–Q3 : 65–360) минут среди женщин ($p = 0,043$).

2.3. Лабораторное обследование пациентов

С целью верификации некроза применяли тропониновый тест с использованием тест-полосок или количественный метод с оценкой высокочувствительного тропонина при помощи анализатора высокочувствительных тропонинов

«FastPast» (Mitsubishi). Также выполнялась оценка уровня общей КФК, КФК-МВ на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием реагентов «Human», Германия. Данный биохимический анализатор «Konelab 20i» применялся для оценки глюкозы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD или CRD EPI [8].

В клинической лаборатории с использованием анализатора «DREF-3» при поступлении в экстренном порядке и в динамике оценивался общий анализ крови.

Согласно традиционно используемым в кардиологии методикам, которым присущи стандартизованность, воспроизводимость результатов, чувствительность, простота исполнения, информативность, проведена оценка системы гемостаза [5]. Исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза выполнено при помощи АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и АПТВ. У всех пациентов изучена динамика значений фибриногена (ФГ), уровень тромбинемии отражал количество растворимых комплексов фибрин-мономера (РКМФ).

2.4. Инструментальные методы исследования

По стандартной методике [24] регистрировалась 12-канальная ЭКГ с использованием многоканального электрокардиографа «Cardipia».

Для исследования структурно-функциональных параметров миокарда при поступлении пациентам выполнялась ЭхоКГ на ультразвуковом сканнере «Vivid-7, Dimension» (США). По стандартной методике оценивались объемные и функциональные показатели ЛЖ – конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры (КДР), размеры левого предсердия (ЛП), измерялась толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) [41]. По результатам двухмерной ЭхоКГ ФВ рассчитывались автоматическим способом, основанном на математическом методе Simpson.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Тейкхольца (Teichholz) [39], индекс ММЛЖ (г/м^2) – по формуле

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S.$$

Исследование анатомии коронарных артерий выполнялось при помощи ангиографической установки «GE, Innova 210». Согласно стандартной методике [27] под местной анестезией осуществлялась пункция артерии по Сельдингеру с последующей установкой интрадьюсера. В 75 % случаев был применен трансфеморальный доступ, лучевой преимущественно был использован после ТЛТ. При проведении интервенционного вмешательства применялась «щадящая» тактика КАГ (две проекции со здоровой стороны, затем две проекции на предполагаемую инфарктзависимую артерию). Расход контраста варьировался от 200 до 350 мл, при средней длительности процедуры около 1 часа (минимальное время 25 минут, максимальное 120 минут).

Восстановление кровотока оценивалось по шкале ТІМІ, в соответствии с которой 0-й степени соответствует отсутствие перфузии и антеградное непоступление контраста ниже места окклюзии. Первая степень ТІМІ характеризуется минимальной коронарной перфузией, при которой контраст проникает дистальнее места сужения, но без его адекватного заполнения. Задержка заполнения дистального русла изолированная или в сочетании с замедленным вымыванием контраста отражают 2-ю степень. Нормальная коронарная перфузия при третьей степени критериев ТІМІ проявляется полноценным антеградным кровотоком и вымыванием контраста [16].

2.5. Программа лечения

Реперфузионная терапия в виде ТЛТ с использованием альтеплазы или метализе инициирована на догоспитальном этапе сотрудниками бригады скорой медицинской помощи. Также все пациенты на догоспитальном этапе получали ДАТТ, доза клопидогрела на стационарном этапе с учетом планирования ЧКВ увеличивалась до нагрузочной в 600 мг. С учетом времени «плеча» доставки пациентов в стационар по городу Перми время с момента введения тромболитика до двери ЧКВ-центра принято нами за 60 минут.

В группе инвазивной стратегии ($n = 290$) применялись три варианта антиромботической терапии с использованием избирательного, обратимого, прямого

ингибитора тромбина – бивалирудина (группа А ($n = 83$)), аргинин-глицин-аспартат-миметика и обратимого ингибитора агрегации тромбоцитов – эптифибагида (группа В ($n = 104$)), а также антикоагулянта прямого действия – гепарина натрия (группа С ($n = 103$)).

Бивалирудин назначался в момент принятия решения о выполнении ЧКВ. Согласно инструкции к препарату внутривенный болюс составлял 0,75 мг/кг, дальнейшая инфузия проводилась со скоростью 1,75 мг/кг/ч. С целью точности и быстроты расчета дозировки бивалирудина нами создана электронная таблица, благодаря которой на основании веса тела пациента определялась объемная (мл) и количественная (мг) доза препарата. Среднее время инфузии составляло 120 минут. После прекращения инфузии бивалирудина продолжалось введение НФГ в дозе 12 Ед/кг/ч под контролем АПТВ в течение 8–12 часов после проведения процедуры ЧКВ. У всех пациентов был использован трансфеморальный доступ. Интродьюсер удалялся через 120 минут после прекращения инфузии НФГ, использовалась система COMPRESS (США) в течение 20 минут с последующей установкой груза 8 кг (мешок с речным песком) на место пункции на 120 минут, постельный режим в течение 24 часов после извлечения интродьюсера.

Расчет дозы эптифибагида, гепарина осуществлялся согласно инструкции к препаратам и рекомендациям [114, 115].

Процедура стентирования выполнена 284 пациентам (98 % от группы инвазивного вмешательства), двойное стентирование проведено 15 пациентам. Шести больным ИМ с учетом технических особенностей выполнена изолированная транслюминальная ангиопластика без стентирования. Инфаркт-зависимой артерией вмешательства в общей группе у 41 % пациентов была передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), в 39 % – правая коронарная артерия, в 7,5 % случаев – огибающая артерия (ОА), стентирование ветви тупого края, задней межжелудочковой ветви, диагональной ветви не превышало 1 %. В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON.

В течение госпитального этапа пациенты получали медикаментозную терапию ИМ в соответствии с современными европейскими и российскими рекомендациями [114, 115], которая включала ДАТТ, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, гиполипидемическую терапию, омега-3, -5 полиненасыщенные жирные кислоты. Также при наличии показаний проводилась терапия сердечной недостаточности в остром течении или обострении хронической сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, петлевые диуретики, спиронолактон, инфузия левосимендана и т.п.).

2.6. Статистическая обработка материала

Статистический анализ материала проведен при помощи программных пакетов Statistica 10, Microsoft Excel 2016.

На момент планирования исследования заболеваемость ИМспСТ в городе Перми равнялась от 1300 до 1500 случаев в год [3, 9]. При расчете мощности исследования с применением вероятностного калькулятора доверительных вероятности 95 % и погрешности 5 % требуемый размер выборки составил 306 пациентов [25].

В работе отдано предпочтение непараметрическим критериям как универсальным и точным методам статистической обработки данных, в том числе и при их распределении, отличающемся от нормального. При выявлении закона распределения соблюдался следующий порядок: подготовка данных, построение гистограмм количественных характеристик, проверка допустимости предполагаемого закона распределения с использованием определенных критериев согласия (Пирсона, Колмогорова и др.).

При представлении материала в процентах в скобках указаны числитель и знаменатель дроби, соответствующие процентному значению. При указании процентного изменения величины использована следующая формула: (конечное значение – начальное значение)/начальное значение, с умножением полученного значения на 100 %. В тексте использовались значения среднего (M) и стандартного от-

клонения (σ) в случае правильного распределения данных. Согласно современным требованиям к представлению материала [25] символ « \pm » не использовался при указании среднего значения и стандартного отклонения с учетом того, что стандартное отклонение занимает равные разнонаправленные интервалы от среднего. При неправильном распределении указаны медиана (Me; 50-й перцентиль) и интерквартильный размах (IQR) между 25-м и 75-м перцентилем (Q1–Q3) [25].

При сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – критерий Крускала–Уоллиса. Оценка значимости отличий признаков зависимых группировок проводилось по критерию Уилкоксона. Для определения наличия связи между признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Связь между значениями оценивалась как сильная при $R > 0,7$, средней силы при R от 0,3 до 0,7, слабая при R менее 0,3. Сопоставление долей качественных признаков выполнено с использованием критерия χ^2 .

Расчет эффективности диагностического теста проводился по формулам: чувствительность (ДЧ) – доля больных, у которых выявляется признак, $A/(A + C)$, %; специфичность (ДС) – частота отсутствия признака у здоровых людей, $D/(B + D)$, %; диагностическая эффективность (ДЧ + ДС)/2, прогностическая ценность положительного результата – частота совпадения с наличием события, $A/(A + B)$, %; прогностическая ценность отрицательного результата – частота совпадения с отсутствием события, $D/(C + D)$, %.

Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, и нивелирования исходных различий между группами применялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. При анализе данных из 78 анализируемых признаков с учетом выявления корреляционных связей отобрано 15 для создания математической модели прогнозирования риска летального исхода в течение месяца, 6 месяцев и 1 года с момента перенесенного инфаркта миокарда. Линейная множественная регрессия задана формулой

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \quad (1)$$

где y – многопараметрический показатель здоровья, x_i , $i = \overline{1, n}$ – диагностические показатели.

Зависимая переменная y является бинарной, принимая одно из двух значений 1 и 0 – принадлежность к первой группе (умершие) или второй (неумершие). Однако с учетом того, что в линейной модели (1) значение y может выйти за рамки интервала от 0 до 1, применялось логит-преобразование:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (2)$$

где p – вероятность наступления события для конкретного индивида. Благодаря этому итоговый вид зависимости имел следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(a+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n)}}.$$

Прогностические модели летального исхода больных ИМ созданы для изолированных параметров, также проведена разработка комплексной модели с включением в неё признаков, определяющих прогноз. При оценке модели учитывали ее достоверность (p) и коэффициент детерминации R^2 . Модель считалась достоверной и хорошо описывающей реальную выборку при $p < 0,05$ и $R^2 > 0,3$.

В группах реперфузионной терапии ($n = 320$) и инвазивного лечения ($n = 290$) выполнено построение комплексной многофакторной модели с целью нивелирования исходных половых, возрастных различий, выявления наиболее значимых показателей, влияющих на летальность. Для определения прогноза пациентов, подвергнутых ФИС и первичному ЧКВ, а также в зависимости от варианта антитромботической терапии построены кривые Каплан-Майера.

При сравнении двух групп нулевая гипотеза отклонялась и различия между выборками считались статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05, при сравнении трех групп применялась поправка Бонферрони, а различия считались значимыми при $p < 0,018$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. ОЦЕНКА НЕИНВАЗИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПЕРФУЗИИ

3.1. Параметры гемостаза, лабораторных данных в зависимости от тромболитического препарата

Временной анализ в подгруппе пациентов с первичной ТЛТ ($n = 160$) выявил следующее. Медиана времени с момента возникновения симптомов до прибытия бригады службы скорой медицинской помощи равнялась 100 минутам (Q1–Q3 : 60–180), с удлинением времени вызова «03» в группе женщин ($n=41$, 25,6 %) до 120 минут (Q1–Q3 : 65–191) против группы мужчин ($n=119$, 74,4 %) – 98 минут (Q1–Q3 : 60–156) ($p = 0,01$). Позднее обращение лиц женского пола за медицинской помощью обусловлено высокой долей атипичного проявления болевого синдрома [563], психологическими характеристиками, что отражает гендерные особенности течения ИМ.

На догоспитальном этапе при отсутствии противопоказаний и выявлении клинических и ЭКГ-критериев ОКС с подъемом сегмента ST [16] сотрудниками бригады скорой помощи выполнялась ТЛТ. В 53 % случаев в качестве тромболитика применялся тканевой активатор плазминогена – альтеплаза, с расчетом дозы на основании веса тела пациента согласно инструкции к препарату [20]. Доза тромболитика составила 98,6 (4,8) мг при длительности введения 45,3 минуты (20,2). В остальных случаях вводился рекомбинантный фибриноспецифический активатор плазминогена – тенектеплаза в дозе 8,2 (1,3) тысячи единиц в течение 5–10 секунд. Доля женщин в общей группе составила 25,6 % (41/160), а в группе альтеплазы и тенектеплазы – 28,2 (24/61) и 22,7 % (17/58) соответственно (н/д). По локализации некроза группы были сопоставимы. Так, патологический процесс на передней и переднелатеральной стенках в группах тканевого активатора плазминогена и активатора плазминогена равнялся 47,1 (40/85) против 54,7 % (41/75),

на задней стенке 50,6 (43/85) против 45,3 % (34/75) соответственно. По возрасту, тяжести состояния на момент поступления в стационар, оценке риска сердечно-сосудистых событий, сопутствующей патологии группы не различались.

Исследование коагулограммы через 24 часа с момента поступления выявило закономерную динамику укорочения и нормализации АПТВ с 42,0 (Q1–Q3 : 31,0–61,0) до 31,0 (Q1–Q3 : 27,0–27,0) секунды ($p = 0,0001$), снижение уровня тромбинеми по показателю РКМФ с 12,0 (Q1–Q3 : 7,5–17,0) до 8,8 (Q1–Q3 : 5,5–14,0) г/л ($p = 0,013$). Значимых изменений по уровню ФГ 2,7 (Q1–Q3 : 2,1–3,6) против 2,9 (Q1–Q3 : 2,3–3,8) г/л, времени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 14,0 (Q1–Q3 : 12,0–16,0) против 13,0 (Q1–Q3 : 11,0–17,0) секунд не зафиксировано.

Сравнение групп в зависимости от вида тромболитика выявило различия (табл. 3.1), обусловленные химическим строением и фармакодинамикой препаратов, которые проявились в продолженном антикоагулянтном эффекте альтеплазы, провоспалительном эффекте за счет формирования иммунного ответа на ее введение [20, 63].

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови, коагулограммы в зависимости от вида тромболитического препарата

Показатель	Группа альтеплазы ($n = 85$)	Группа тенектеплазы, ($n = 75$)	p
Гемоглобин, г/л	137,1 (19,0)	138,1 (16,7)	0,8
Тромбоциты, 10^9	248,2 (97,7)	212,4 (68,9)	0,01
Лейкоциты, 10^9	13,3 (5,3)	11,3 (3,3)	0,006
Гематокрит, %	40,3 (6,4)	41,4 (4,8)	0,046
АПТВ исходно, с	44,0 (Q1–Q3 : 35,0–62,0)	38,0 (Q1–Q3 : 29,0–59,8)	0,96
АПТВ через 24 часа, с	32,0 (Q1–Q3 : 28,0–39,0)	29,0 (Q1–Q3 : 27,0–36,0)	0,014
Фибриноген исходно, г/л	2,4 (Q1–Q3 : 1,8–3,2)	3,0 (Q1–Q3 : 2,6–4,1)	0,00001

Показатель	Группа альтеплазы (n = 85)	Группа тенектеплазы, (n = 75)	p
Фибриноген 24 часа, г/л	2,7 (Q1–Q3 : 2,0–3,8)	3,3 (Q1–Q3 : 2,6–4,05)	0,025
РКМФ исходно, г/л	11,0 (Q1–Q3 : 7,0–16,0)	14,0 (Q1–Q3 : 8,9–19,0)	0,04
РКМФ 24 часа, г/л	8,3 (Q1–Q3 : 5,4–12,0)	10,0 (Q1–Q3 : 5,5–16,0)	0,2

Динамика кардиоспецифических ферментов как проявление адекватности реперфузии в зависимости от тромболитика была сопоставимой, представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Оценка проявления резорбционно-некротического синдрома в зависимости от вида тромболитического препарата

Показатель	Группа альтеплазы (n = 85)	Группа тенектеплазы (n = 75)	p
<i>КФК общая, ед/л</i>			
Исходно при поступлении	310 (Q1–Q3 : 163–990)	413 (Q1–Q3 : 172–1051)	0,8
Через 12 часов	1382 (Q1–Q3 : 802–2629)	1340 (Q1–Q3 : 685–1935)	0,9
Через 24 часа	601 (Q1–Q3 : 260–990)	540 (Q1–Q3 : 342–740)	0,6
<i>КФК-МВ, ед/л</i>			
Исходно при поступлении	40,0 (Q1–Q3 : 17,0–99,5)	38,0 (Q1–Q3 : 17,0–95,3)	0,9
Через 12 часов	130,0 (Q1–Q3 : 65,5–223,3)	131,0 (Q1–Q3 : 70,6–217,8)	0,9
Через 24 часа	42,0 (Q1–Q3 : 23,0–73,0)	53,5 (Q1–Q3 : 29,0–69,0)	0,6

Таким образом, в настоящее время среди пациентов с ИМспСТ реперфузионная терапия в виде начальной ТЛТ представлена у 74,4 % мужчин и 25,6 % женщин. Применение альтеплазы в сравнении с тенектеплазой ассоциировано с продленным гипокоагуляционным эффектом, провоспалительным действием, без значимых статистических различий по выраженности лабораторного резорбционно-некротического синдрома как проявления реперфузии.

3.2. Сравнительная характеристика ангиографических и инструментальных показателей на фоне терапии альтеплазой и тенектеплазой

Обследованных пациентов характеризовал многососудистый характер поражения, так, медиана частоты наличия гемодинамически значимого (более 50 %) стеноза равнялась 4,0 коронарным артериям (Q1–Q3 : 2–5) при среднем его значении 3,6 (1,9). По степени атеросклеротического повреждения коронарных артерий группы альтеплазы и тенектеплазы были сопоставимы (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика результатов КАГ в зависимости от вида тромболитического препарата, частоты гемодинамически значимого поражения и степени сужения артерий

Наименование артерии	Группа альтеплазы (n = 85)	Группа тенектеплазы (n = 75)	P
	Доля пациентов с наличием стеноза артерии; степень атеросклеротического сужения артерии (%)		
ЛКА	7,0 %; 47,3 (10,0)	5,3 %; 57,8 (16,8)	0,8
ПМЖА, проксимальный сегмент	43,0 %; 77,4 (19,4)	45,0 %; 75,4 (18,5)	0,8
ПМЖА, средний сегмент	77,6 %; 72,8 (10,0)	76,0 %; 82,3 (14,0)	0,8
ПМЖА, дистальный сегмент	20,0 %; 78,0 (18,3)	14,7 %; 74,1 (9,7)	0,8
Диагональная ветвь 1	44,7 %; 71,1 (15,5)	41,3 %; 74,3 (16,8)	0,8
Диагональная ветвь 2	17,6 %; 77,9 (13,3)	13,3 %; 75,8 (16,7)	0,8
ОА, проксимальный сегмент	28,2 %; 65,5 (16,1)	22,7 %; 65,3 (17,8)	0,8

Наименование артерии	Группа альтеплазы (n = 85)	Группа тенектеплазы (n = 75)	<i>p</i>
ОА, средний сегмент	40,0 %; 62,3 (15,3)	44,0 %; 71,6 (16,6)	0,8
ОА, дистальный сегмент	10,6 %; 76,4 (13,9)	9,3 %; 69,7 (12,8)	0,8
Ветвь тупого края 1	27,0 %; 69,3 (15,7)	36,0 %; 73,0 (15,0)	0,8
Ветвь тупого края 2	5,9 %; 70,0 (25,6)	8,0 %; 78,7 (18,7)	0,8
ПКА, проксимальный сегмент	37,6 %; 77,5 (18,1)	38,7 %; 69,1 (19,2)	0,8
ПКА, средний сегмент	58,8 %; 75,4 (20,9)	72,0 %; 73,7 (20,9)	0,8
ПКА, дистальный сегмент	29,4 %; 80,8 (20,1)	36,0 %; 70,0 (21,1)	0,8
ЗМЖА	11,8 %; 80,23 (17,2)	12,0 %; 71,7 (16,2)	0,8

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия.

Эффективная ТЛТ, оцениваемая как успешная при количестве баллов 2–3 по шкале TIMI, зарегистрирована в 62,0 % случаев, из них в группе альтеплазы – 62,3 % (53/85) и 62,7 % (47/75) среди пациентов, пролеченных тенектеплазой, что сопоставимо с результатами исследований TIMI-1, GUSTO-1, ASSENT 1 и 2 [57]. Однако с учетом того, что только полное восстановление кровотока TIMI-3 ассоциировано с максимальным снижением летальности [158], нами проведен анализ с выделением трех подгрупп TIMI 0-1, TIMI-2 и TIMI-3. При этом «идеальное» восстановление кровотока зафиксировано в 36,2 % (58/160) случаев, что значительно ниже данных, представленных в литературе (50 %) [158] (табл. 3.4). Столь низкая частота эффективной ТЛТ, с нашей точки зрения, может быть объяснена поздним обращением пациентов за медицинской помощью. Так, медиана времени «симптом – первый медицинский контакт» в группе составила 97,5 (Q1–Q3 : 60–156,3) минут, а времени «симптом – игла» – 120 (Q1–Q3 : 78,3–196,3) минут.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика результатов КАГ в зависимости от вида тромболитического препарата

Критерий	Группа альтеплазы (<i>n</i> = 85)	Группа тенектеплазы (<i>n</i> = 75)	<i>p</i>
ТІМІ 0-1, %	37,6	37,3	0,9
ТІМІ-2, %	22,4	30,2	0,9
ТІМІ-3, %	40,0	32,0	0,9
Наличие тромба в ИЗА, %	27,1 (23/85)	20,0 (15/75)	0,6

Интересно отметить, что в группе пациентов, пролеченных тенектеплазой, отмечена недостоверная тенденция к уменьшению доли пациентов с наличием тромба в ИЗА.

Среди пациентов с ТЛТ, подвергнутых инвазивному вмешательству (*n* = 130), дополнительная антитромботическая терапия в зависимости от вида тромболитика была сопоставима и представлена применением гепарина / бивалирудина / эптифибагида в группе альтеплазы 20,5 (14/68)/30,8 (21/68)/42,6 % (29/68) против группы тенектеплазы 20,9 (13/62)/32,2 (20/62)/46,8 % (29/62) соответственно (*p* = 0,98).

К моменту выписки из стационара в группе ТЛТ-терапии (*n* = 160) анализ ЭКГ выявил следующее: в 7,5 % случаев патологический зубец Q не сформировался, что составило 8,3 % (7/85) в группе альтеплазы и 6,7 % (5/75) в группе тенектеплазы (н/д). При этом отсутствие зон гипо- и акинезии по результатам ЭхоКГ отмечено в 18,8 % случаев (30/160), из них 17,6 (15/85) против 20,0 % (15/75) в группе альтеплазы и тенектеплазы соответственно. Группа эффективной ТЛТ (*n* = 30) и ФИС (*n* = 130) по доле пациентов, у которых к моменту выписки отсутствовали патологический зубец Q (2/28 против 10/117), зоны гипо- и акинезии (3/27 против 27/92), не различалась.

За период госпитализации частота больших и малых геморрагических осложнений в зависимости от тромболитика была сопоставимой: 4 случая (4,7 %) в группе альтеплазы и 6 случаев (8,0 %) в группе тенектеплазы (*p* = 0,7), из них 3

и 5 случаев соответственно связаны с пункцией артерии. В группе альтеплазы ($n = 85$) у одного пациента развилось геморроидальное кровотечение, купированное консервативно, а в группе тенектеплазы ($n = 75$) у пациентки зафиксирован геморрагический инсульт, который определил летальный исход.

У 35 % включенных в группу ТЛТ (56/160) интервенционное вмешательство выполнено в течение первых трех часов с момента доставки в стационар. В этой подгруппе ($n = 56$) частота постпункционных осложнений была достоверно выше и составила 4 случая (7,1 %). Среди 45 пациентов, взятых в рентгеноперационную в интервал 3–6 часов, имелась тенденция к снижению частоты постпункционных геморрагических осложнений – 2,2 % (1/45). При вмешательстве в сроке более 6 часов частота геморрагических осложнений равнялись 5,1 % (3/59). В нашей работе корреляции между временем «дверь-баллон» и риском постпункционных гематом не установлено. При этом выявлены различия между группами по времени доставки пациентов в катетеризационную лабораторию. Так, время «дверь-баллон» в группе альтеплазы равнялось 354 минутам (Q1–Q3 : 195–555), в группе тенектеплазы – 180 минутам (Q1–Q3 : 67–400) ($p = 0,002$). Расчетное время доставки пациента в ГКБ № 4 после догоспитальной ТЛТ условно принято нами за 60 минут. На основании этого можно заключить, что оптимальное время для выполнения КАГ у пациентов после ТЛТ с учетом неинформативности неинвазивных критериев оценки не должно превышать 4 часов.

Риск геморрагических событий (шкала CRUSADE) в группах был сопоставимым, равнялся в группе альтеплазы 5,7 % (Q1–Q3 : 4,7–9,2), в группе тенектеплазы – 5,9 % (Q1–Q3 : 4,7–7,7) ($p = 0,8$). При этом частота больших геморрагических осложнений в виде одного случая фатального внутримозгового кровоизлияния на фоне догоспитальной ТЛТ тенектеплазой составила в общей группе 0,6 % (1/160).

Госпитальная летальность в общей группе пациентов ($n = 160$), подвергнутых ТЛТ, составила 3,75 % (6/160), в группе эффективной ТЛТ – 3,3 % (1/30), в группе фармакоинвазивного подхода – 3,85 % (5/130). Среди 6 летальных исходов 5 определены развитием клиники кардиогенного шока, 1 – фатальным геморраги-

ческим инсультом. Группы альтеплазы и тенектеплазы по доле летальных исходов были сопоставимы – 3,5 % (3/85) против 4,0 % (3/75) соответственно.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики эффективность ТЛТ с оценкой ТІМІ 2–3 балла составляет 62,5 % (100/160), что согласуется с данными литературы [574]. «Идеальная» эффективность альтеплазы/тенектеплазы с достижением ТІМІ-3 равнялась 36,2 % (58/160). Реперфузионная терапия, основанная на введении тромболитика, ассоциирована с отсутствием формирования патологического зубца Q на ЭКГ в 7,5 % случаев (12/160), зон гипо- и акинезии в 18,8 % (30/160). В течение периода госпитализации частота геморрагических осложнений, связанных с проведением ЧКВ в период менее 3 часов с момента поступления в стационар, была недостоверно выше подгрупп 3–6-часового и более 6-часового интервала и равнялась в пересчете на 1000 пациентов 71/22/51 случай соответственно. При этом применение тенектеплазы связано с сокращением временного интервала до выполнения интервенционного вмешательства.

3.3. Оценка неинвазивных критериев эффективности тромболитической терапии

Исследование неинвазивных критериев эффективности ТЛТ выявило следующее. У 80,6 % (129/160) больных наблюдалось прекращение болевого синдрома (среди мужчин 83 % (99/119) и 71 % (29/41) среди женщин (н/д)). Реперфузионная аритмия в виде ускоренного идиовентрикулярного ритма, желудочковой экстрасистолии фибрилляции желудочков, синусовой брадикардии отмечена в 26 % (42/160) случаев. При этом частота первичной фибрилляции желудочков, которая потребовала выполнения электроимпульсной терапии, составила 7,5 % (12/160) случаев. Снижение сегмента ST, оцениваемое на 50 % и более, зафиксировано в 55 % (88/160) случаев, из них 77 % мужчин и 23 % женщин.

Сравнение двух групп в зависимости от наличия или отсутствия болевого синдрома выявило различие в уровнях общей КФК и ее МВ-фракции через 24 часа с момента поступления в стационар, с более значимой положительной динамикой в группе прекращения болевого синдрома – 421,0 (Q1–Q3 : 245,0–690,0) про-

тив 671,0 (Q1–Q3 : 505,5–808,8) ед/л ($p = 0,03$). Динамика значений КФК-МВ была сонаправленной, но не достигла статистической значимости – 38,0 (Q1–Q3 : 23,0–60,0) против 51,0 (Q1–Q3 : 38,5–73,0) ед/л ($p = 0,08$). Важно отметить, что различий в зависимости от прекращения болевого синдрома и от степени обструкции ИЗА по данным КАГ нами не выявлено.

Сравнение пациентов в зависимости от догоспитальной нормализации сегмента ST выявило различия по уровню КФК-МВ, исследованному через 24 часа с момента госпитализации, который после пикообразного повышения при поступлении значимо ниже был в группе пациентов с нормализацией сегмента ST – 48,0 (Q1–Q3 : 35,0–69,0) против 33,0 (Q1–Q3: 22,5–57,0) ед/л ($p = 0,04$). Также прослеживалась сонаправленная, недостоверная динамика различий в снижении общей КФК – 588 (Q1–Q3 : 289,0–710,0) против 419,0 (Q1–Q3 : 217,25–729,5) ед/л ($p = 0,3$). Анализ результатов КАГ выявил превалирование обструктивного поражения в группе пациентов с отсутствием снижения сегмента ST, которое носило достоверный характер применительно к сужению среднего сегмента ПМЖА – 80,4 (14,9) против 71,9 (16,5) % ($p = 0,03$). Выявленные различия подтверждаются существованием прямой зависимости между динамикой снижения сегмента ST и уменьшением степени сужения ПМЖА ($r = 0,26$; $p = 0,029$).

На основании данных КАГ в зависимости от оценки кровотока ТИМІ сформировано две группы. В первую группу ($n = 122$) вошли пациенты, у которых отсутствовал полноценный кровоток в ИЗА (ТИМІ от 0 до 2). Вторая группа представлена 38 пациентами с оптимальным уровнем кровотока – ТИМІ 3. Важно отметить, что клиническая характеристика пациентов, динамика изменений ЭКГ на догоспитальном и госпитальном этапах в зависимости от кровотока ТИМІ 0–1 ТИМІ 3 не различались. При этом отмечено достоверное увеличение общей КФК и ее МВ-фракции в динамике с момента поступления в стационар в группе, где проведение ТЛТ не сопровождалось 100%-ным восстановлением кровотока (табл. 3.5). Высокие значения кардиоспецифических ферментов, тромбинемии закономерно отражают выраженную степень некроза на фоне неэффективной реперфузии. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная за-

висимость между количеством баллов по шкале TIMI и уровнем общей КФК и ее МВ-фракции, уровнем РКМФ: $r_1 = -0,27$ ($p = 0,02$), $r_2 = -0,25$ ($p = 0,01$), $r_3 = -0,25$ ($p = 0,03$) соответственно.

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика динамики кардиоспецифических ферментов, уровня тромбинемии в зависимости от значений TIMI

Наименование	Группа с кровотоком TIMI 0–2 ($n = 122$)	Группа с кровотоком TIMI 3 ($n = 38$)	p
КФК общая, ед/л			
Исходно при поступлении	391,0 (Q1–Q3 : 169,0–10,27,5)	388,5 (Q1–Q3 : 171,3–741,0)	0,6
Через 12 часов	1414,0 (Q1–Q3 : 853,0–2615,0)	1061,0 (Q1–Q3 : 510,0–1661,0)	0,019
Через 24 часа	624,0 (Q1–Q3 : 352,0–940,0)	430,5 (Q1–Q3 : 247,5–628,0)	0,03
КФК-МВ, ед/л			
Исходно при поступлении	39,0 (Q1–Q3 : 17,0–97,5)	38,0 (Q1–Q3 : 17,5–65,8)	0,8
Через 12 часов	147,0 (Q1–Q3 : 72,0–225,0)	80,0 (Q1–Q3 : 36,0–187,0)	0,02
Через 24 часа	47,5 (Q1–Q3 : 28,0–70,8)	48,0 (Q1–Q3 : 23,0–69,0)	0,4
РКМФ			
Исходно при поступлении, г/л	14,0 (Q1–Q3 : 8,25–19,0)	10,0 (Q1–Q3 : 6,0–16,0)	0,016
Через 24 часа, г/л	9,0 (Q1–Q3 : 5,5–14,0)	7,8 (Q1–Q3 : 5,4–11,5)	0,6

Все пациенты группы с кровотоком TIMI 0–2 были подвергнуты ЧКВ, из них 120 пациентам (98 % случаев) выполнены балонная вазодилатация с последующим стентированием ИЗА. Двум пациентам осуществлена изолированная

транслюминальная ангиопластика в связи с отсутствием технической возможности стентирования.

Сопоставление неинвазивных критериев эффективности ТЛТ с данными КАГ выявило их малую клиническую значимость (табл. 3.6). Так, не установлено достоверных различий между наличием признаков эффективной ТЛТ и проходимостью ИЗА. Обращает на себя внимание, что у 14,3 % пациентов при неэффективной по всем критериям ТЛТ по данным КАГ выявлено восстановление проходимости артерии. Однако более важным является то, что у 4 пациентов при наличии всех критериев эффективной ТЛТ (17,4 % от данной группы при $n = 23$) кровотока по ИЗА отсутствовал!

Таблица 3.6 – Распределение пациентов в зависимости от оценки неинвазивных и инвазивных критериев эффективности ТЛТ

Признак	Доля пациентов от общей группы ($n = 160$), %	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 0–1	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 2	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 3
Все критерии отрицательны (ТЛТ неэффективна)	13,1 % (21/160)	57,1 % (12/21)	28,6 % (6/21)	14,3 % (3/21)
Положителен один из критериев	21,9 % (35/160)	37,1 % (13/35)	42,9 % (15/35)	20,0 % (7/35)
Положительны 2 критерия	50,6 % (81/160)	38,3 % (31/81)	34,6 % (28/81)	26,1 % (22/81)
ТЛТ эффективна по 3 критериям*	14,4 % (23/160)	17,4 % (4/23)	56,7 % (13/23)	26,1 % (6/23)

Примечание: * – неинвазивные критерии оценки ТЛТ – уменьшение болевого синдрома, элевации сегмента ST, возникновение реперфузионной аритмии. ** – Шкала ТИМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Оценка коронарного кровотока: ТИМІ 0 – отсутствие антеградного кровотока, ТИМІ 1 – частичное попадание контраста ниже окклюзии, ТИМІ 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, ТИМІ 3 – нормальный кровоток.

Расчет чувствительности и специфичности трех неинвазивных критериев эффективности ТЛТ в зависимости от значения TIMI представлен в табл. 3.7.

Таблица 3.7 – Оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности неинвазивных критериев оценки ТЛТ, %

Признак	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Купирование болевого синдрома	18,3	84,6	76,4	27,5
Снижение сегмента ST	42,3	46,2	68,2	22,6
Развитие реперфузионной аритмии	85,9	19,2	74,4	33,3

На основании полученных данных мы согласны с мнением других авторов, что прекращение болевого синдрома является малозначимым признаком, а развитие реперфузионной аритмии малоспецифичным симптомом, которые не отражают восстановление кровотока по данным КАГ [11]. При этом к факторам, способствующим купированию болевого синдрома, необходимо отнести начало комплексного медикаментозного лечения с применением нитратов, анальгетиков, а также эффект плацебо в связи с прибытием бригады скорой медицинской помощи. Снижение сегмента ST имеет чувствительность 42,3 % и специфичность 46,2 %.

Таким образом, по нашим данным, у 67,7 % пациентов со снижением элевации сегмента ST более 50 % на 60-й минуте с момента введения тромболитика по ИЗА не будет восстановлен «идеальный» кровоток, что определит сохранение ишемии, прогрессирование ишемического повреждения, ухудшение прогноза болезни. С другой стороны, все же динамика сегмента ST представляется более зна-

чимым критерием оценки эффективности ТЛТ, так как коррелирует с выраженностью обструкции ПМЖА, значениями кардиоспецифических ферментов, что подтверждают и другие авторы [14, 37].

В соответствии с неинвазивными критериями догоспитальная ТЛТ была эффективна в виде купирования болевого синдрома у 81 % пациентов, у 55 % пациентов отмечено снижение сегмента ST, реперфузионная аритмия регистрировалась в 26 % случаев. Однако купирование болевого синдрома – малочувствительный, а развитие реперфузионной аритмии – малоспецифичный признаки оценки эффективности ТЛТ. Изменение сегмента ST на догоспитальном этапе, несмотря на его созависимость со степенью обструкции ИЗА, динамикой кардиоспецифических ферментов, также не может рассматриваться в качестве критерия эффективности ТЛТ в связи с его низкой чувствительностью и специфичностью, не превышающими 50 %.

Неинвазивные критерии эффективности ТЛТ не могут использоваться в качестве маркера восстановления кровотока в ИЗА. Так, сочетание трех неинвазивных критериев, свидетельствующих об эффективности ТЛТ, у 17 % пациентов ассоциировано с отсутствием кровотока по ИЗА, а в 57 % случаев сопровождалось неадекватным кровотоком в ней (TIMI 2 балла).

У больных ИМспST после проведения успешной ТЛТ для оптимального сочетания польза/риск в виде адекватного восстановления коронарного кровотока – развития геморрагических осложнений целесообразно выполнение КАГ во временной интервал до 4 часов с момента введения дозы ТЛТ [40, 64, 114].

ГЛАВА 4

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

**4.1. Сравнительная характеристика пациентов группы
тромболитической терапии и первичного инвазивного лечения**

Пациентам, включенным в исследование, в половине случаев проведена догоспитальная ТЛТ альтеплазой или теноктеплазой ($n = 160$), другой половине – первичное ЧКВ ($n = 160$). В зависимости от подтипа реперфузионной терапии в группе ТЛТ дополнительно выделены подгруппы. Первая подгруппа – изолированной ТЛТ, в которую вошли 30 больных ИМ (20 мужчин и 10 женщин), у которых после проведенного догоспитального тромболитического лечения по данным КАГ регистрировался адекватный кровоток по ИЗА. Вторая подгруппа ФИС – сочетания догоспитальной ТЛТ и облегченного ЧКВ – представлена 130 пациентами, из которых 99 мужчин и 31 женщина. Среди пациентов, подвергнутых первичному ЧКВ, 102 мужчины и 58 женщин (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Клиническая характеристика групп, оценка факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от вида реперфузионной терапии

Признак	Подгруппа 1а ($n = 30$)	Подгруппа 1б ($n = 130$)	Группа 2 ($n = 160$)	p	$p_{1а-1б}$	$p_{1а-2}$	$p_{1б-2}$
Возраст, годы	61,3 (9,2)	58,1 (10,6)	64,6 (12,6)	0,006	0,8	0,2	0,0001
Женщины, %	33,3 (10/30)	23,8 (31/130)	36,3 (58/160)	0,04	0,8	0,8	0,032
Социальный статус, %							
работающий	43,3	41,2	32,5	0,141	0,8	0,06	0,07
пенсионер	46,7	43,0	58,1				
не работает	10,0	12,3	9,4				

Признак	Подгруппа 1а (n = 30)	Подгруппа 1б (n = 130)	Группа 2 (n = 160)	p	p _{1а-1б}	p _{1а-3}	p _{1б-3}
АГ в анамнезе, %	96,7 (29/30)	86,3 (112/130)	87,5 (124/160)	0,5	0,9	0,9	0,9
СД, %	10,0 (3/30)	11,5 (15/130)	16,9 (27/160)	0,04	0,9	0,6	0,001
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73м ²	68,2 (Q1–Q3 : 48,9–87,3)	71,1 (Q1–Q3 : 61,1–79,5)	66,5 (Q1–Q3 : 57,9–77,8)	0,003	1,0	0,006	0,002
Курящие, %	55,2 (16/30)	52,8 (68/130)	39,9 (68/160)	0,035	1,0	0,04	0,02
ИМТ, кг/м ²	27,1 (3,5)	27,6 (5,3)	28,0 (4,7)	0,5	1,0	1,0	0,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (1,8)	4,3 (1,0)	4,5 (1,3)	0,04	0,04	0,1	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,3)	1,1 (0,3)	1,3 (0,3)	0,008	0,04	0,006	0,9
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (0,8)	2,4 (0,8)	2,6 (0,9)	0,2	0,4	1,0	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (Q1–Q3 : 1,3–1,9)	1,2 (Q1–Q3 : 1,0–1,4)	1,2 (Q1–Q3 : 1,0–1,3)	0,2	0,4	0,2	0,4

Примечание: подгруппа 1а – пациенты с изолированной ТЛТ; подгруппа 1б – ФИС; группа 2 – первичного ЧКВ. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Группу ТЛТ (n = 160) в сравнении с группой первичного ЧКВ (n = 160) характеризовало преобладание лиц мужского пола – 74,4 % против 63,8 % соответственно (p < 0,05). Средний возраст пациентов имел статистические различия в исследуемых группах с достоверным преобладанием лиц старших возрастных категорий в группе первичной инвазивной стратегии в сравнении с группой ТЛТ – 64,6 (12,6) против 58,7 (10,4) лет (p = 0,001). Также в группе первичного ЧКВ в

сравнении с подгруппой ФИС преобладали лица старшего возраста (табл. 4.1), а именно среди мужчин 61,8 (12,1) против 56,1 (10,6) года ($p = 0,001$) и среди женщин 71,7 (13,4) против 63,3 (10,1) ($p = 0,0002$) года соответственно. Данное различие обусловлено увеличением доли противопоказаний для проведения ТЛТ у лиц старшего возраста и, как следствие, женщин.

Коморбидность в виде сочетания ИБС с СД, повреждением почек была более выраженной в группе первичного ЧКВ. При этом подгруппы сопоставимы по наличию в анамнезе артериальной гипертензии. Половозрастные особенности определили различия по уровню общего холестерина, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), частоте курения.

Ожидается, что с учетом возраста, половых различий группу ТЛТ ($n=160$) характеризовало преобладание категории пациентов, для которых ИМ стал дебютом ИБС в сравнении с группой с первичным ЧКВ ($p = 0,001$). Пациенты группы первичного ЧКВ исходно имели более тяжелый кардиологический статус, что подтверждает анамнестически установленный высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA) 1,95 (0,76) против 1,62 (0,52) ($p = 0,006$) в группе общей группе ТЛТ ($n = 160$). Однонаправленный характер различий прослеживался и при сравнении трех подгрупп (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Характеристика кардиологического анамнеза, оценка риска TIMI в зависимости от вида реперфузионной терапии

Признак	Подгруппа 1а ($n = 30$)	Подгруппа 1б ($n = 130$)	Группа 2 ($n = 160$)	P	$P_{1а-1б}$	$P_{1а-2}$	$P_{1б-2}$
Степень ОЛЖН при поступлении (Killip)	1,03 (0,18)	1,09 (0,37)	1,39 (0,83)	0,0001	1,0	0,2	0,04
Индекс TIMI, %	9,5 (Q1–Q3 : 7,3–13,3)	7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	12,4 (Q1–Q3 : 7,3–20,0)	0,002	0,2	0,9	0,0001
ИМ как дебют ИБС, %	70,0 (21/30)	72,3 (94/130)	56,3 (90/160)	0,001	0,2	0,4	0,007

Признак	Подгруппа 1а (n = 30)	Подгруппа 1б (n = 130)	Группа 2 (n = 160)	<i>p</i>	<i>p</i> _{1а-1б}	<i>p</i> _{1а-2}	<i>p</i> _{1б-2}
Повторный ИМ, %	26,7 (8/30)	10,8 (14/130)	16,9 (27/160)	0,8	0,9	0,9	0,9
Функциональный класс ХСН (NYHA)	1,6 (0,6)	1,7 (0,7)	2,2 (0,7)	0,048	1,0	1,0	0,08
Фракция выброса, %	48,5 (6,1)	49,6 (6,7)	50,3 (7,9)	0,9	0,8	0,8	0,9

Примечание: подгруппа 1а – пациенты с изолированной ТЛТ; подгруппа 1б – ФИС; группа 2 – первичного ЧКВ.

С учетом соматического статуса группы закономерно различались по индексу госпитальной летальности ТІМІ с сохранением данных различий с учетом пола (табл. 4.3). Максимальное значение индекса ТІМІ зафиксировано в группе женщин, подвергшихся ЧКВ, что соответствовало риску летального исхода в течение 14 дней с медианой, равной 16,1 % (Q1–Q3 : 12,4–26,2).

Таблица 4.3. Значение индекса ТІМІ в зависимости от пола у пациентов с выполненной ТЛТ и первичным ЧКВ

Показатель	Группа ТЛТ (n = 160)	Группа первичного ЧКВ (n = 160)	<i>p</i>
Индекс ТІМІ, %	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	Me 12,4 (Q1–Q3 : 7,3–20,0)	0,00002
	Группа ТЛТ (n = 160)		
	Мужчины (n = 119)	Женщины (n = 41)	<i>p</i>
	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	Me 12,4 (Q1–Q3 : 4,4–23,1)	0,0006
	Группа первичного ЧКВ (n = 160)		
	Мужчины (n = 102)	Женщины (n = 58)	<i>p</i>
	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–16,0)	Me 16,1 (Q1–Q3 : 9,33–25,4)	0,00003

Примечание: в связи с неправильным распределением признака в таблице указаны Me и IQR (Q1–Q3).

Выраженность резорбционно-некротического синдрома с учетом открытия ИЗА на момент поступления в стационар значимо превалировала в группе ТЛТ с отсутствием различий между группами через 12 часов с момента поступления в стационар (табл. 4.4). Проведенная фибринолитическая терапия определила закономерные различия по параметрам гемостаза, что проявилось в виде снижения уровней ФГ, тромбинемии.

Таблица 4.4 – Оценка выраженности резорбционно-некротического синдрома, гемостазиологического статуса в группе ТЛТ и первичного ЧКВ

Показатель	Группа ТЛТ (<i>n</i> = 160)	Группа первичного ЧКВ (<i>n</i> = 160)	<i>p</i>
Количество лейкоцитов, 10 ⁹	11,8 (3,1)	11,0 (6,5)	0,001
КФК общая (при поступлении), ед/л	391 (Q1–Q3 : 170–1028)	196 (Q1–Q3 : 103–392)	0,0001
КФК-МВ (при поступлении), ед/л	39,0 (Q1–Q3 : 17,0–97,0)	25,0 (Q1–Q3 : 13,0–46,0)	0,0006
КФК общая (через 12 часов), ед/л	1348 (Q1–Q3 : 787–2112)	1083 (Q1–Q3 : 549–1913)	0,11
КФК-МВ (через 12 часов), ед/л	131 (Q1–Q3 : 70–220)	110 (Q1–Q3 : 48–219)	0,14
Фибриноген (при поступлении), г/л	3,1 (1,2)	3,5 (1,1)	0,0001
РКМФ (при поступлении), г/л	12,0 (Q1–Q3 : 7,5–17,0)	17,0 (Q1–Q3 : 12,0–22,0)	0,0001
Фибриноген (через сутки), г/л	3,0 (1,2)	3,9 (1,5)	0,0001
РКМФ (через сутки), г/л	8,8 (Q1–Q3 : 5,5–14,0)	14,0 (Q1–Q3 : 8,5–22,0)	0,0001

Примечание: в таблице при правильном распределении данных указаны *M* (σ), при неправильном – *Me* и IQR (Q1–Q3).

По показателям гемодинамики при поступлении, уровню сатурации крови, эхокардиографическим параметрам как в подгруппах, так и в целом группы были сопоставимы (табл. 4.5).

Таблица 4.5 – Показатели центральной гемодинамики, эхокардиографии в группах с выполненной ТЛТ и первичным ЧКВ

Признак	Группа ТЛТ (<i>n</i> = 160)	Группа первичного ЧКВ (<i>n</i> = 160)	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.	127,9 (25,1)	130,5 (28,1)	0,2
ДАД, мм рт. ст.	78,0 (15,5)	79,1 (16,0)	0,9
ЧСС, в минуту	78,2 (17,0)	78,1 (17,9)	0,6
Sp O ₂ , %	95,7 (3,0)	95,4 (4,2)	0,9
КДР, см	5,0 (0,4)	5,0 (0,7)	0,8
КСР, см	3,8 (0,3)	3,7 (0,6)	0,8
Правый желудочек, см	2,5 (0,2)	2,6 (0,3)	0,8
ЛП, см	3,9 (0,6)	3,9 (0,6)	0,9
МЖП, см	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	0,9
ЗС ЛЖ, см	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	0,9
ИММ ЛЖ, г/м ²	86,0 (16,5)	85,5 (16,2)	0,8
ФВ, %	49,7 (4,5)	50,3 (7,9)	0,6

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИММ – индекс массы миокарда. В таблице указаны *M* (σ).

После установления диагноза ИМспST пациенты транспортировались в катетеризационную лабораторию. Медиана времени «дверь-баллон» в группе ТЛТ равнялась 277 минутам (Q1–Q3 : 113–485). В группе первичного ЧКВ медиана времени «дверь-баллон» составила 75 минут (Q1–Q3 : 52–120).

Таким образом, среди пациентов с выполненным догоспитальным тромболлизом доля лиц, которым не требуется интервенционное вмешательство, составляет 18,75 %. ТЛТ, в том числе в рамках ФИС, применяется чаще у мужчин, лиц работоспособного возраста с неотягощенным кардиологическим анамнезом, что определяет низкий риск ТИМІ. В то же время группа первичного ЧКВ представлена пациентами старших возрастных категорий, с увеличением доли лиц

женского пола (36,2 %), имеющих отягощенный кардиологический анамнез, сахарный диабет, сниженную СКФ, что определяет неблагоприятный прогноз согласно шкале риска TIMI.

4.2. Оценка эффективности фармакоинвазивной стратегии и первичного чрескожного коронарного вмешательства

Выполнение КАГ подтвердило наличие многососудистого поражения (наличие стеноза в трех артериях и более) среди обследованных пациентов (табл. 4.6). Многососудистый характер поражения выявлен у 88 % больных ИМспСТ в группе первичного ЧКВ против 86 % в группе ФИС ($p = 0,02$), что соответствовало количеству артерий со стенозом более 50 % 4,8 (2,4) против 3,8 (1,9) ($p = 0,0001$) соответственно.

Таблица 4.6 – Результаты КАГ в группах фармакоинвазивной и инвазивной стратегий с представлением доли пациентов с гемодинамически значимыми (более 50 %) стенозами артерий, степенью атеросклеротического сужения артерии

Признак	Группа ФИС ($n = 130$)	Группа первично- го ЧКВ ($n = 160$)	p
Кол-во артерий со стенозом более 50 %	3,8 (1,9)	4,8 (2,4)	0,0001*
	Доля пациентов с гемодинамически значимыми (более 50 %) стенозами артерий; степень атеросклеротического сужения артерии		
ЛКА	2,3 %; 52,3 (13,2)	6,9 %; 51,8 (16,0)	0,3*/0,9**
ПМЖА, проксимальный сегмент	40,1 %; 77,9 (19,7)	46,9 %; 78,5 (18,6)	0,4/0,7
ПМЖА, средний сегмент	69,2 %; 77,3 (17,0)	65,0 %; 80,7 (17,0)	0,5/0,1
ПМЖА, дистальный сегмент	14,0 %; 81,3 (15,5)	22,5 %; 77,5 (16,1)	0,5/0,5
Диагональная ветвь 1	38,5 %; 72,6 (16,5)	35,0 %; 73,8 (15,2)	0,8/0,8
ОА, проксимальный сегмент	19,2 %; 64,7 (17,8)	26,3 %; 66,5 (14,3)	0,5

Признак	Группа ФИС (<i>n</i> = 130)	Группа первично- го ЧКВ (<i>n</i> = 160)	<i>p</i>
ОА, средний сегмент	33,8 %; 65,4 (17,2)	48,4 %; 74,8 (17,1)	0,03/0,002
ОА, дистальный сегмент	10,0 %; 73,2 (12,7)	10,0 %; 78,9 (19,1)	1,0/0,2
Ветвь тупого края 1	26,2 %; 69,2 (15,6)	31,3 %; 71,3 (14,4)	0,6/0,6
ПКА, проксимальный сегмент	34,6 %; 74,6 (20,0)	45,6 %; 73,4 (19,3)	0,1/0,8
ПКА, средний сегмент	53,4 %; 74,9 (20,9)	53,9 %; 76,3 (20,5)	1,0/0,4
ПКА, дистальный сегмент	27,0 %; 75,9 (22,2)	33,0 %; 77,5 (21,2)	0,4/0,6

Примечание: * – статистический критерий Манна-Уитни-тест; ** – статистический критерий χ^2 /Манна-Уитни-тест. ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Кровоток по шкале TIMI в группах исходно оценивался на уровне медианы 2,0 (Q1–Q3 : 0,0–2,5) в группе комбинированной терапии против 0,0 (Q1–Q3 : 0,0–2,0) баллов ($p = 0,00001$) в группе изолированного интервенционного вмешательства, а после выполнения ЧКВ соответственно 2,93 (0,38) и 2,85 (0,61) балла ($p = 0,13$). ИЗА вмешательства в группах ФИС и первичного ЧКВ были в 45 (59/130) и 43 % (68/160) случаев – передняя межжелудочковая артерия, в 47 (61/130) и 44 % (71/160) – правая коронарная артерия, в 6,2 (8/130) и 9,4 % (15/160) – огибающая артерия соответственно. В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON.

Частота ранних тромбозов стентов составила 1,4 % (4/290), 1,5 % (2/130) в группе комбинированной терапии и 1,25 % (2/160) в группе первичной ЧКВ. Три случая закончились летальным исходом.

Анализ данных на предмет формирования «прерванного» ИМ, развитие которого не приводит к формированию патологического зубца Q на ЭКГ, зон гипокинезии, выявил следующее. Патологический зубец Q отсутствовал в 7,7 % случаев (10/130) в группе ФИС против 3,7 % (6/160) в группе первичного ЧКВ

($p = 0,3$). Сохранение жизнеспособного миокарда по результатам ЭхоКГ отмечено в 20,7 % случаев (27/130) против 21,8 % (35/160) соответственно ($p = 0,7$).

Госпитальная частота больших и малых геморрагических осложнений в общей группе составила 7,1 % (23/320), среди пациентов, подвергнутых ЧКВ ($n = 290$), – 7,6 % (22/290). Важно отметить, что в группе ФИС больших геморрагических осложнений не зарегистрировано, а частота малых составила 6,9 % (9/130). В группе первичного ЧКВ количество малых геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерии, равнялось 6,3 % (10/160), больших – 1,9 % (3/160). Три случая больших геморрагических осложнений группы ЧКВ представлены развитием фатальной геморрагической трансформации ишемического инсульта, двумя напряженными постпункционными гематомами, которые потребовали хирургического вмешательства.

Госпитальная летальность в общей группе составила 8,75 % (28/320). В таблице 4.7 отражена летальность в исследуемых группах, в том числе с выделением группы успешного по данным КАГ тромболизиса ($n = 30$) с кровотоком ТИМІ-3. С учетом пола максимальная эффективность также отмечена в группе ФИС (табл. 4.8). В подгруппах мужчин ($n = 99$) и женщин ($n = 31$) с выполненной ТЛТ и облегченным ЧКВ летальность составила 3,03 и 6,45 % соответственно.

Таблица 4.7 – Госпитальная летальность в зависимости от вида реперфузионной терапии

Показатель	1-я группа ($n = 160$)		2-я группа ($n = 160$)	p
Количество умерших, %	6 (3,75 %)		22 (13,75 %)	0,004*
	ТЛТ ($n = 30$)	ТЛТ+ЧКВ ($n = 130$)	Первичное ЧКВ ($n = 160$)	
	3,33 % (1/30)	3,85 % (5/130)	13,75 % (22/160)	0,02*

Примечание: *сравнение групп по качественному признаку выполнено с использованием критерия χ^2 .

Таблица 4.8 – Госпитальная летальность в группах ФИС и первичного ЧКВ среди мужчин и женщин

Пол/ p_{1-2}	Группа	Количество выживших, абс.	Количество умерших, абс.	Летальность, %
Мужчины $(n = 201)$ $p_{1-2} = 0,15$	Группа 1 ТЛТ + ЧКВ $(n = 99)$	96	3	3,03
	Группа 2 Первичное ЧКВ $(n = 102)$	93	9	8,82
Женщины $(n = 89)$ $p_{1-2} = 0,03$	Группа 1 ТЛТ + ЧКВ $(n = 31)$	29	2	6,45
	Группа 2 Первичное ЧКВ $(n = 58)$	45	13	22,41

Примечание: p – различие в группе мужчин или женщин в зависимости от типа реперфузии.

Выживаемость в общей группе с учетом выбытия из исследования 6 пациентов к 30-му дню составила 90,8 % (285/314), через 6 и 12 месяцев – 87,9 и 85,0 % (276 и 267/314) соответственно. Проведенный анализ выживаемости в группах фармакоинвазивной терапии и первичного инвазивного лечения на 30-й день, через 6 и 12 месяцев с момента развития ИМ представлен в табл. 4.9 с учетом немногочисленной группы изолированной ТЛТ, которая в таблице не представлена. Выживаемость в группе ТЛТ к 1-му, 6-му и 12-му месяцам равнялась 29/28 и 27 пациентов из 30 включенных в исследование, что соответствует 96,7 / 93,3 / 90 %.

В настоящее время максимальный период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составил 5 лет, при расчете прогноза летального исхода «линией отреза» служил временной интервал, равный 12 месяцам с момента индексного события. На рисунке 4.1 представлена динамика летальности

пациентов группы ФИС и первичного ЧКВ. Различия между группами ФИС и первичного ЧКВ после нивелирования исходных возрастных, половых, соматических особенностей отсутствовали. По результатам многофакторного регрессионного анализа методом логистической регрессии группы ФИС и первичного ЧКВ по влиянию на госпитальную, 6- и 12-месячную летальность были сопоставимы.

Таблица 4.9 – Выживаемость больных ИМ в зависимости от вида реперфузионной терапии

Доля выживших	Фармакоинвазивная терапия	Первичное ЧКВ	<i>p</i>
На 30-й день, %	96,0 % (121/126*)	85,4 % (135/158*)	0,006
Через 6 месяцев, %	92,9 % (117/126)	82,9 % (131/158)	0,02
Через 1 год, %	92,9 % (117/126)	79,1 % (125/158)	0,002

Примечание: * – 4 пациента группы ФИС и 2 пациента группы первичного ЧКВ выбыли из исследования. Сравнение групп по качественному признаку выполнено с использованием критерия χ^2 .

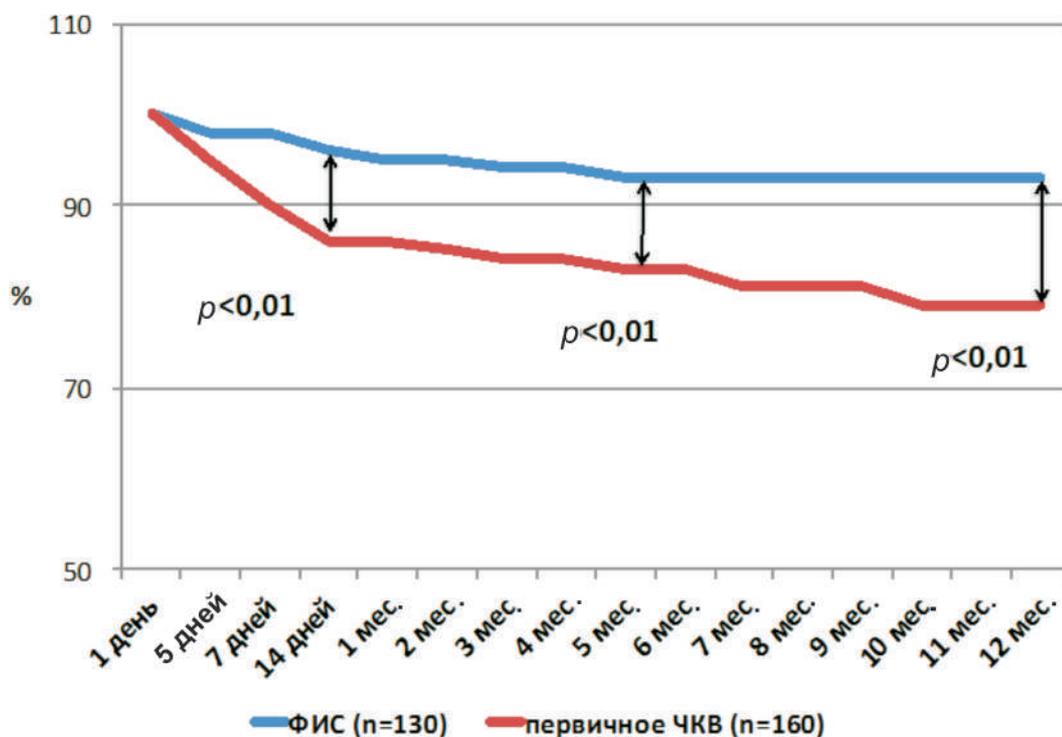


Рисунок 4.1 – Выживаемость пациентов в зависимости от варианта реперфузионной терапии в течение 12 месяцев

Оценка факторов, увеличивающих риск летального исхода, установила зависимость с совокупностью показателей, что согласуется с результатами других авторов (табл. 4.10) [34, 52, 55, 58, 60]. Выявление представленных зависимостей впоследствии послужило критерием отбора признаков для выполнения множественного регрессионного анализа и разработки модели оценки риска летального исхода.

Таблица 4.10 – Факторы, имеющие прямую ($r > 0$) и обратную ($r < 0$) взаимосвязь с риском летального исхода в исследуемой группе

Показатель	Значение r	p
Возраст, лет	0,36	<0,05
Время «дверь-баллон», минуты	0,047	<0,05
Оценка риска по шкале TIMI, %	0,3	<0,05
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	-0,14	<0,05
Сатурация кислорода при поступлении, %	-0,13	<0,05
Фракция выброса, %	-0,21	<0,05
Размер правого желудочка, см	0,24	<0,05
Уровень гемоглобина, г/л	-0,27	<0,05
Гематокрит, %	-0,22	<0,05
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	0,2	<0,05
Глюкоза через 24 часа, ммоль/л	0,36	<0,05
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	0,25	<0,05
Креатинин через 24 часа, мкмоль/л	0,41	<0,05
СКФ исходно, мл/мин/1,73 м ²	-0,29	<0,05
СКФ через 24 часа, мл/мин/1,73 м ²	-0,38	<0,05
КФК-МВ через 12 часов, ед/л	0,22	<0,05
КФК общая через 24 часа, ед/л	0,38	<0,05
КФК-МВ через 24 часа, ед/л	0,4	<0,05
ОЛЖН, степень	0,53	<0,05
ОПЖН, степень	0,37	<0,05
Оценка кровотока по шкале TIMI после выполнения ЧКВ, баллы	0,008	<0,05

Примечание: * – использован непараметрический метод оценки корреляции Спирмена.

Мы не подвергаем сомнению факт, что первичное ЧКВ, выполненное опытным оператором в течение 60 минут после первого медицинского контакта, является более предпочтительным, чем ТЛТ (Класс рекомендаций IA) [114]. В нашей работе летальность в группе первичного ЧКВ обусловлена в 58 % случаев спасительным характером процедуры на фоне позднего обращения за медицинской помощью, а также преимущественно старческим возрастом пациентов, который составил среди умерших 76,8 (9,6) г. Так в группе первичного ЧКВ у 4 мужчин (44 % от числа умерших) и у 11 женщин (85 % от числа умерших) возраст превышал 75 лет (максимальный 89 лет). Однако, с нашей точки зрения, с учетом географических, социально-демографических, экономических особенностей Пермского края, санитарно-просветительного уровня знаний населения, который определяет позднее обращение за медицинской помощью, ФИС у больных ИМспСТ в настоящее время сохраняет свою актуальность. С нашей точки зрения, ФИС особенно значима у пациентов молодого возраста (менее 65 лет), когда, согласно исследованиям D. Pinto, задержка реперфузии должна быть минимальной для улучшения прогноза данной категории [121].

На основании проведенной работы мы предлагаем коррекцию временных параметров для выполнения КАГ современного алгоритма оказания медицинской помощи больным с ИМспСТ (рис. 4.2).

4.3. Прогностическая оценка риска летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда, подвергнутых реперфузионной терапии

С целью создания математической модели оценки риска летального исхода у пациентов с ИМ после выполнения реперфузионной терапии ($n = 320$) осуществлен отбор наиболее значимых признаков (табл. 4.10), которые по данным корреляционного анализа влияли на прогноз выживаемости пациента (табл. 4.11).

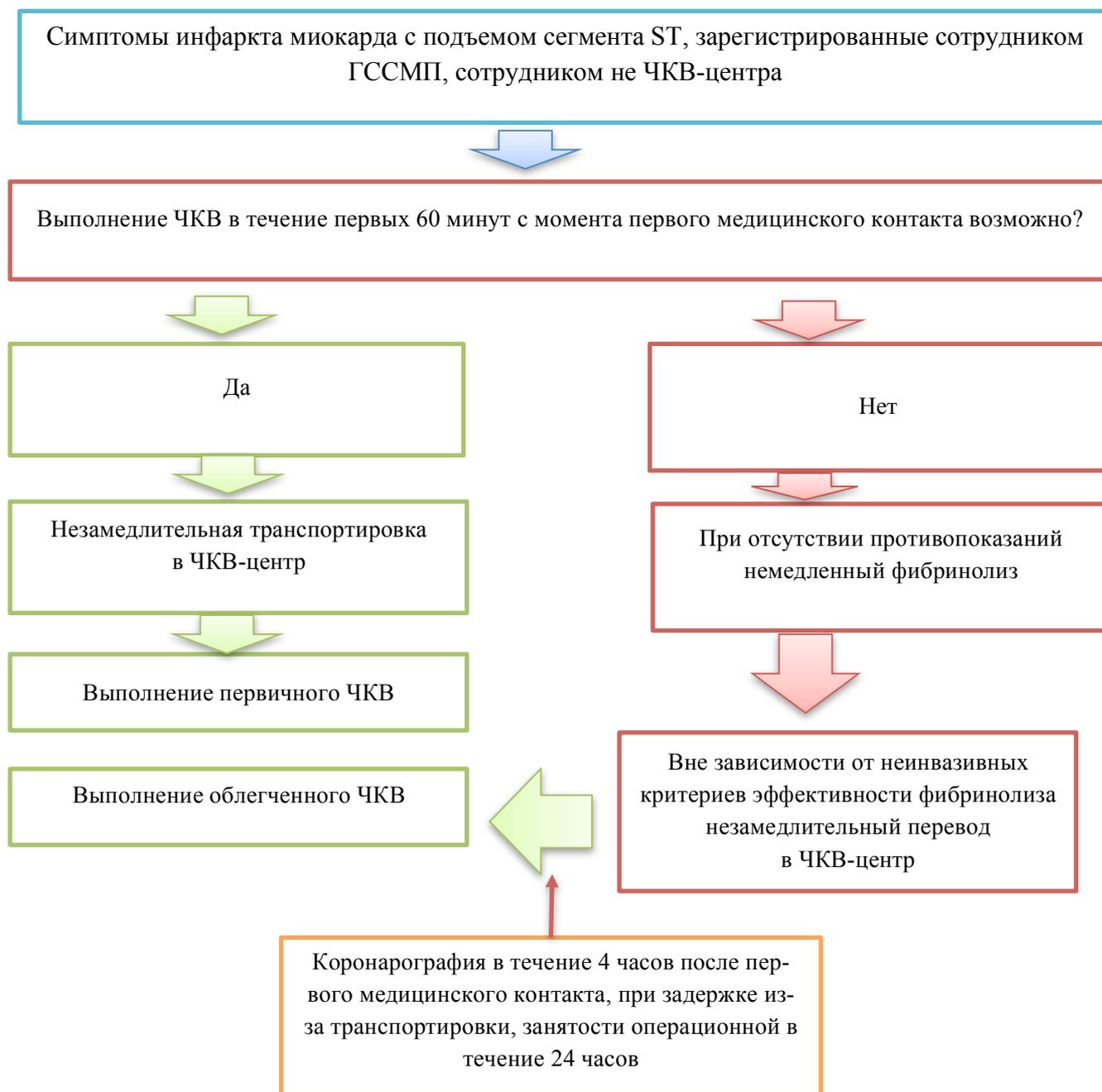


Рисунок 4.2 – Предлагаемый алгоритм оказания медицинской помощи больным с ИМспST

Таблица 4.11 – Перечень признаков для математической модели прогнозирования летального исхода с их максимальными и минимальными значениями в группе

№ п/п	Наименование признака	Размах значений
1	Возраст, годы	32–93
2	Пол	Мужской/женский
3	Тип лечения	ТЛТ/ФИС/первичное ЧКВ
4	Тип лекарства	Бивалирудин/Эптифибатид/Гепарин
5	Риск кровотечений по шкале CRUSADE, баллы	3–80
6	Время «дверь-баллон», минуты	20–1400
7	Холестерин ЛПН, ммоль/л	0,48–6,49
8	СС-риск по шкале TIMI, %	0,8–50
9	Содержание кислорода в крови при поступлении, %	60–100
10	Фракция выброса, %	21–77
11	СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	13–195
12	КФК-МВ исходно, ед/л	3–730
13	КФК-МВ через 12 часов от момента поступления в стационар, ед/л	7–1063
14	Количество сегментов коронарных артерий с гемодинамически значимым стенозом по результатам КАГ	1–13
15	TIMI исх – оценка кровотока в ИЗА при выполнении КАГ, баллы	0–3

При создании парных моделей зависимости смерти от единичного параметра установлено, что возраст влиял на риск 30-дневного исхода ($p = 0,02$; $R^2 = 0,42$) (рис. 4.3). Значение возраста более 74,7 г. ассоциировалось со значимым увеличением риска летального исхода, приближаясь к 25 % у лиц старше 80 лет.

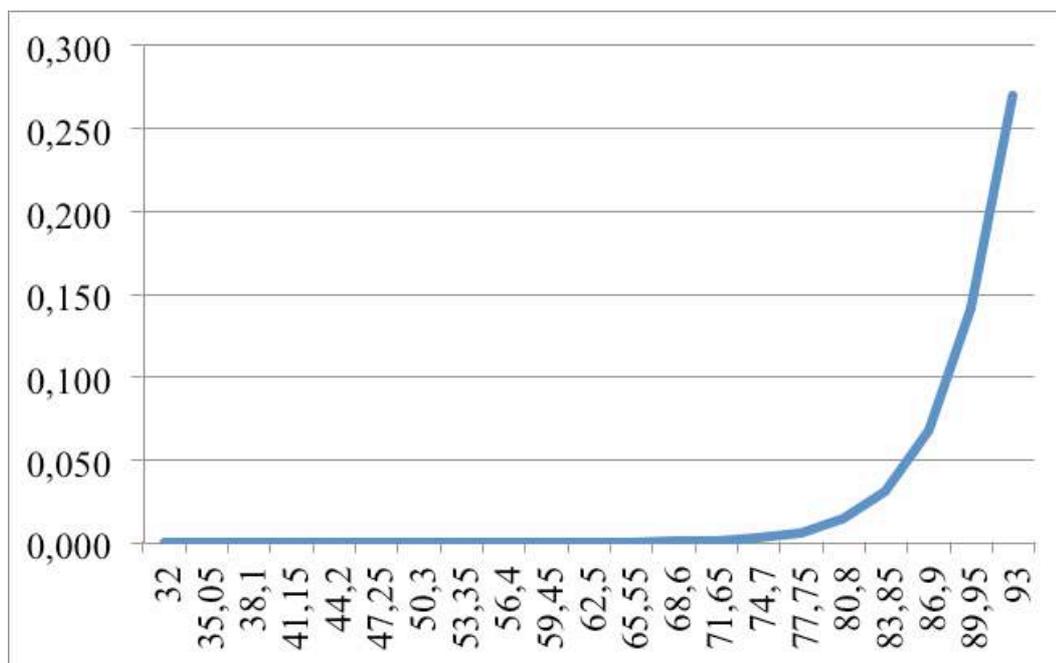


График 4.3 – Зависимость риска летального исхода
в течение 1 месяца от возраста

Важно отметить, что современная модель оказания медицинской помощи больным ИМ изменяет влияние традиционных предикторов летального исхода. На основании представленной модели такие показатели, как пол, тип лечения (ТЛТ/ФИС/первичное ЧКВ), время «дверь-баллон», риск кровотечений по шкале CRUSADE, риск по шкале TIMI, сатурация кислорода, значения ФВ, холестерина ЛПНП, СКФ и КФК-МВ, исходно изолированно не имели влияния на прогноз четырех временных точек. Единственным биохимическим показателем, коррелирующим с 30-дневной летальностью, был уровень КФК-МВ, определенный через 12 часов с момента поступления в стационар ($p = 0,02$; $R^2 = 0,42$).

При построении комплексной модели оценки риска летального исхода у пациентов с ИМспST после выполнения реперфузионной терапии выявлено следующее сочетание пяти факторов, в большей степени определяющих риск летального исхода: возраст, тип реперфузионной терапии (ТЛТ/ФИС/первичное ЧКВ), расчетное количество риска кровотечений по шкале CRUSADE и количество сегментов коронарной артерии (КА), имеющих гемодинамически значимое поражение. Анализ сочетания данных признаков позволил разработать прогностическую модель

оценки риска госпитальной, 30-дневной, 6 и 12 месячной летальности со значением коэффициента детерминации равным 0,38; 0,53; 0,18 и 0,39 соответственно. Модель позволяет рассчитать вклад каждого из этих факторов с возможностью индивидуального подхода во вторичной профилактике и максимального снижения риска кровотечений, при его высоких значениях. Данная модель позволяет выполнить динамическую оценку риска летального исхода как при поступлении пациента в стационар, так и в момент его выписки. На рис. 4.4 представлено изменение вклада рассматриваемых факторов в вероятность летального исхода.

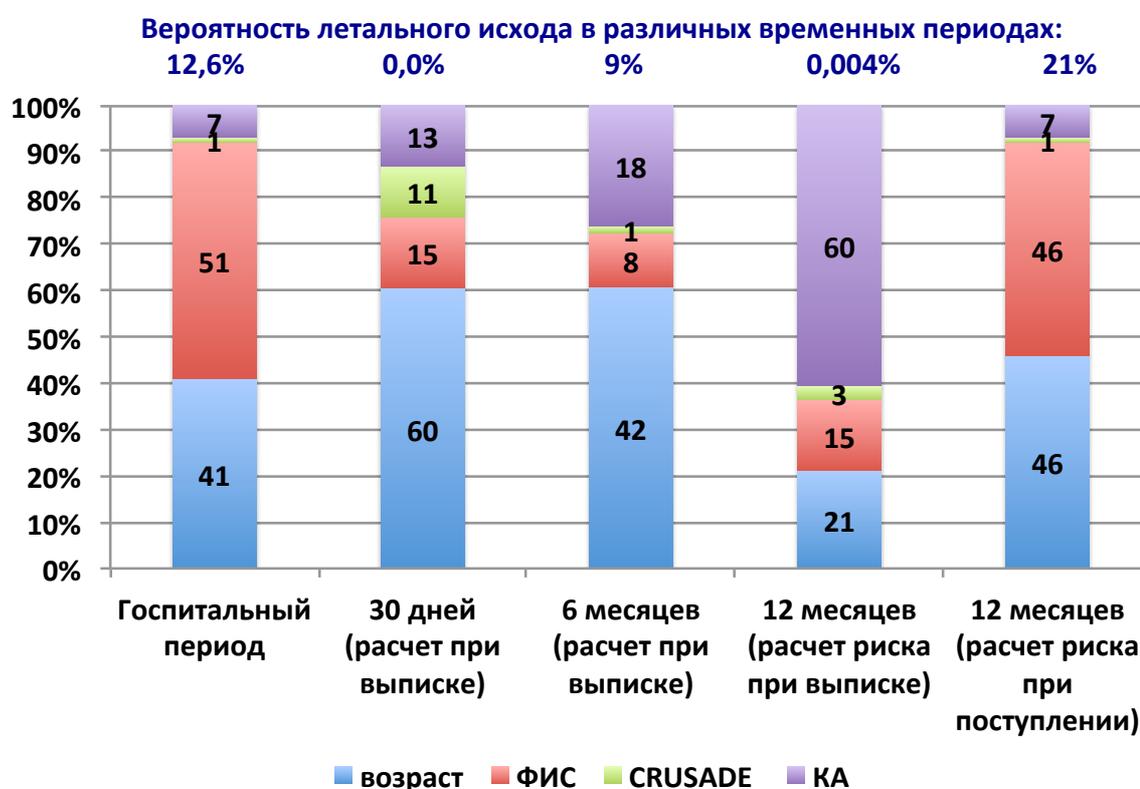


Рисунок 4.4 – Расчет риска летального исхода у пациента с ИМ в возрасте 53 лет, подвергнутого ФИС, с количеством баллов по шкале CRUSADE 60 и наличием гемодинамически значимых стенозов в 5 сегментах КА в зависимости от периода наблюдения

Таким образом, применение современных подходов в лечении и вторичной профилактике ИМ обуславливает изменение вклада традиционных факторов риска летального исхода, определяет необходимость разработки новых инструментов оценки прогноза.

ГЛАВА 5
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОДВЕРГНУТЫХ
ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Сравнительная характеристика групп в зависимости от типа антитромботической поддержки, оценка риска кровотечений

В группе инвазивной стратегии ($n = 290$) реализованы три варианта антитромботической терапии с применением избирательного, обратимого, прямого ингибитора тромбина – бивалирудина (группа А ($n = 83$)), аргинин-глицин-аспартат-миметика и обратимого ингибитора агрегации тромбоцитов – эптифибатида (группа В ($n = 104$)), а также антикоагулянта прямого действия – гепарина натрия (группа С ($n = 103$)). Характеристика статистически значимых различий в группах представлена в таблице 5.1. По локализации некроза и ишемического повреждения, уровню риска СС-событий по шкале ТІМІ, сопутствующей патологии, метаболическому профилю группы были сопоставимы.

Как видно из данных, представленных в таблице, группы В и С были сопоставимы. Пусковым фактором, который определил различие группы бивалирудина по возрасту, доле работающих лиц и степени тяжести ОЛЖН, было увеличение доли лиц женского пола. Причиной этому является клиническое мнение о более высокой управляемости гипокоагуляции вследствие короткого периода полувыведения бивалирудина, что является предпочтительным при повышенном риске кровотечений. Так, в соответствии с решением совета экспертов по бивалирудину, опубликованным в 2015 году в Российском кардиологическом журнале [45], у больных с ИМ без подъема сегмента ST наиболее предпочтительным препаратом (особенно в случае высокого риска появления кровотечений) является бивалирудин (уровень и класс доказательности ІА), при ИМспST для медикаментоз-

ной поддержки ЧКВ могут быть использованы все три антикоагулянта с соответствующими классами доказательности НФГ (IC), бивалирудин (IIaA), низкомолекулярные гепарины (IIaB).

Таблица 5.1 – Клиническая характеристика пациентов с инвазивной стратегией лечения ИМ в зависимости от типа антитромботической поддержки

Признак	Группа А (<i>n</i> = 83)	Группа В (<i>n</i> = 104)	Группа С (<i>n</i> = 103)	<i>p</i>	<i>p</i> _{А-В}	<i>p</i> _{А-С}	<i>p</i> _{В-С}
Возраст, годы	65,5 (13,7)	59,7 (12,1)	60,5 (10,2)	0,003	0,002	0,004	0,5
Женщины, %	43,4 (36/83)	23,1 (24/104)	28,2 (29/103)	0,009	0,003	0,03	0,4
Доля работающих лиц, %	24,1 (20/83)	40,7 (42/104)	43,3 (45/103)	0,036	0,1	0,008	0,3
Степень ОЛЖН при поступлении	1,47 (0,8)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,0001	0,003	0,0001	0,09
Степень ОПЖН при поступлении	1,6 (0,9)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,02	0,02	0,017	0,9

Примечание: группа А – пациенты с терапией бивалирудином; группа В – эптифибатидом; группа С – гепарином натрия. Использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна-Уитни, применением поправки Бонферрони (нулевая гипотез отклоняется при $p < 0,018$).

Исходно группы были сопоставимы по показателям кардиоспецифических ферментов, со значимым снижением уровня общей КФК в группе гепарина ($p = 0,02$), без достоверного уменьшения уровня КФК-МВ (табл. 5.2).

В сравнении с другими группами в группе гепарина с учетом его 24-часовой внутривенной инфузии отмечено закономерное удлинение значения АПТВ в конце первых суток (табл. 5.3). При этом через 24 часа введение НФГ сопровождалось статистически значимой динамикой снижения уровня тромбинемии по показателю РКМФ ($p = 0,01$) и ее минимальным значением по сравнению с группами

А и В ($p = 0,003$). Интересно отметить, что динамика значений ФГ имела в группах разнонаправленный характер с увеличением его уровня на фоне терапии бивалирудином и эптифибатидом и депрессией показателя в группе гепарина, что определило статистически значимые различия ($p = 0,001$). Антитромбоцитарный эффект препаратов с учетом исходных различий был менее выраженным в группе гепарина по сравнению с группой эптифибатида ($p = 0,03$).

Таблица 5.2 – Особенности биохимических показателей у больных ИМ с инвазивной стратегией лечения в зависимости от типа антитромботической поддержки

Признак	Группа А ($n = 83$)	Группа В ($n = 104$)	Группа С ($n = 103$)	p	p_{A-B}	p_{A-C}	p_{B-C}
КФК общая (при поступлении), ед/л	201 (Q1–Q3 : 100–419)	314 (Q1–Q3 : 132–762)	257 (Q1–Q3 : 111–843)	0,07	–	–	–
КФК-МВ (при поступлении), ед/л	26,5 (Q1–Q3 : 13,0–52,8)	30,0 (Q1–Q3 : 13,0–77,0)	29,5 (Q1–Q3 : 14,8–70,8)	0,6	–	–	–
КФК общая (через 12 часов), ед/л	1154 (Q1–Q3 : 560–1924)	1556 (Q1–Q3 : 848–2270)	1112 (Q1–Q3 : 504–1929)	0,02	0,02	0,9	0,013
КФК-МВ (через 12 часов), ед/л	110,5 (Q1–Q3 : 51,5–214,0)	129,5 (Q1–Q3 : 70,8–237,8)	122,5 (Q1–Q3 : 39,3–216,0)	0,2	–	–	–

Примечание: группа А – пациенты с терапией бивалирудином; группа В – эптифибатидом; С группа – гепарином натрия. Использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна-Уитни, применением поправки Бонферрони (нулевая гипотез отклоняется при $p < 0,017$).

Таблица 5.3 – Динамика показателей коагулограммы в зависимости от типа антитромботической поддержки

Признак	Группа А (n = 83)	Группа В (n = 104)	Группа С (n = 103)	<i>p</i>	<i>p</i> _{А-В}	<i>p</i> _{А-С}	<i>p</i> _{В-С}
АПТВ (при поступлении), с	38,0 (Q1–Q3 : 29,0–64,8)	41,0 (Q1–Q3 : 30,0–61,5)	37,0 (Q1–Q3 : 29,0–54,0)	0,6	–	–	–
АПТВ (через 24 часа), с	30,0 (Q1–Q3 : 27,0–32,0)	30,0 (Q1–Q3 : 27,0–34,3)	32,0 (Q1–Q3 : 28,0–40,5)	0,004	0,4	0,004	0,000001
РКМФ (при поступлении), г/л	16,0 (Q1–Q3 : 12,0–21,0)	14,0 (Q1–Q3 : 9,0–19,0)	16,0 (Q1–Q3 : 10,0–23,0)	0,004	0,02	0,9	0,04
РКМФ (через 24 часа), г/л	14,0 (Q1–Q3 : 9,0–17,0)	12,5 (Q1–Q3 : 8,0–20,8)	7,5 (Q1–Q3 : 5,5–14,0)	0,0003	0,7	0,0006	0,0006
ФГ (при поступлении), г/л	3,2 (1,1)	3,2 (1,0)	3,3 (1,2)	0,5	–	–	–
ФГ (через сутки), г/л	3,7 (1,3)	3,8 (1,2)	3,1 (1,5)	0,0001	0,012	0,001	0,0003
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при поступлении, с	14,0 (Q1–Q3 : 13,0–16,0)	14,0 (Q1–Q3 : 12,0–16,0)	13,0 (Q1–Q3 : 12,0–15,0)	0,023	0,1	0,005	0,3
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов через 24 часа, с	14,0 (Q1–Q3 : 13,0–17,0)	14,0 (Q1–Q3 : 12,0–18,0)	13,0 (Q1–Q3 : 11,0–16,0)	0,034	0,7	0,02	0,03

Примечание: группа А – пациенты с терапией бивалирудином; группа В – эптифибатином; группа С – гепарином натрия. Использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна-Уитни, применением поправки Бонферрони (нулевая гипотеза отклоняется при $p < 0,018$).

Группы значительно различались по типу реперфузионной терапии. Так, среди тех, кто получал бивалирудин, была максимальной доля лиц с первичным ЧКВ (67,4 %), в то время как пациентам с ФИС преимущественно назначали гепарин (59,2 %) ($p = 0,07$) (табл. 5.4). С учетом половых различий расчет риска кровотечений с применением шкалы CRUSADE выявил достоверное увеличение вероятности геморрагических осложнений в группе бивалирудина (7,6 балла против 5,6 и 5,7 в группах эптифибатида и гепарина). Данный факт, однако, не сопровождался ростом частоты больших и малых кровотечений в течение госпитального этапа, что свидетельствует о высокой управляемости гипокоагуляции прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. В то же время раннего тромбоза стента не зафиксировано ни в одном случае, госпитальная летальность между группами была сопоставима.

Пациенты, у которых не сформировалась зона некроза по результатам динамического ЭхоКГ, преобладали в группе гепарина, что, с нашей точки зрения, обусловлено преобладанием в этой группе лиц с ФИС, следовательно, с более ранним восстановлением кровотока по ИЗА.

Таблица 5.4 – Характеристика реперфузионной терапии, оценка риска кровотечений, госпитальной, 30-дневной и 6-месячной летальности в зависимости от типа антитромботической поддержки

Признак	Группа А (<i>n</i> = 83)	Группа В (<i>n</i> = 104)	Группа С (<i>n</i> = 103)	<i>p</i>	<i>p</i> _{А-В}	<i>p</i> _{А-С}	<i>p</i> _{В-С}
Доля лиц с первичным ЧКВ, % (абс.)	67,4 (56/83)	59,6 (62/104)	40,8 (42/103)	0,007	0,3	0,001	0,007
Доля лиц с ФИС, % (абс.)	32,6 (27/83)	40,4 (42/104)	59,2 (61/103)				
Тромболизис тенектеплазой, % (абс./число лиц с ТЛТ)	48,1 (13/27)	50,0 (21/42)	45,9 (28/61)	0,9	–	–	–

Признак	Группа А (n = 83)	Группа В (n = 104)	Группа С (n = 103)	<i>p</i>	<i>p</i> _{А-В}	<i>p</i> _{А-С}	<i>p</i> _{В-С}
Риск кровотечений CRUSADE, %	7,6 (Q1–Q3 : 5,3–12,5)	5,7 (Q1–Q3 : 4,6–8,25)	5,8 (Q1–Q3 : 4,7–8,0)	0,002	0,001	0,002	0,8
Частота больших и ма- лых геморрагических осложнений, % (абс.)	5,9 (5/83)	5,8 (6/104)	9,6 (10/103)	0,6	–	–	–
Частота больших ге- моррагических ослож- нений, % (абс.)	2,4 (2/83)	1,0 (1/104)	0,0	0,7	–	–	–
Отсутствие формирова- ния зон гипо- и акине- зии по ЭхоКГ, % (абс.)	20,5 (17/83)	15,4 (16/104)	28,2 (29/103)	0,048	0,5	0,3	0,04
Госпитальная леталь- ность, % (абс.)	14,5 (12/83)	8,7 (9/104)	5,6 (6/103)	0,08	0,3	0,08	0,6
30-дневная летальность среди выписанных, % (абс.)	1,5 (1/71)	0,0 (0/95)	0,1 (1/97)	0,9	–	–	–
6-месячная летальность среди выписанных, % (абс.)	4,2 (3/71)	2,1 (2/95)	3,1 (3/97)	0,6	–	–	–
6-месячная летальность с нарастающим итогом, % (абс.)	19,2 (16/83)	10,6 (11/104)	9,7 (10/103)	0,1	–	–	–

Примечание: группа А – пациенты с терапией бивалирудином; группа В – эптифибатином; группа С – гепарином натрия. Использован непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни, применением поправки Бонферрони (нулевая гипотез отклоняется при $p < 0,017$). При сравнении групп по долям применен критерий χ^2 .

Выживаемость пациентов в зависимости от варианта антитромботической терапии представлена на рис. 5.1. Тенденция увеличения летальности в группе бивалирудина обусловлена исходными половозрастными и соматическими различиями. При выполнении многофакторного регрессионного анализа методом логистической регрессии группы бивалирудина, эптифибатид и гепарина по влиянию на госпитальную, 30-дневную и 6-месячную летальность были сопоставимы.

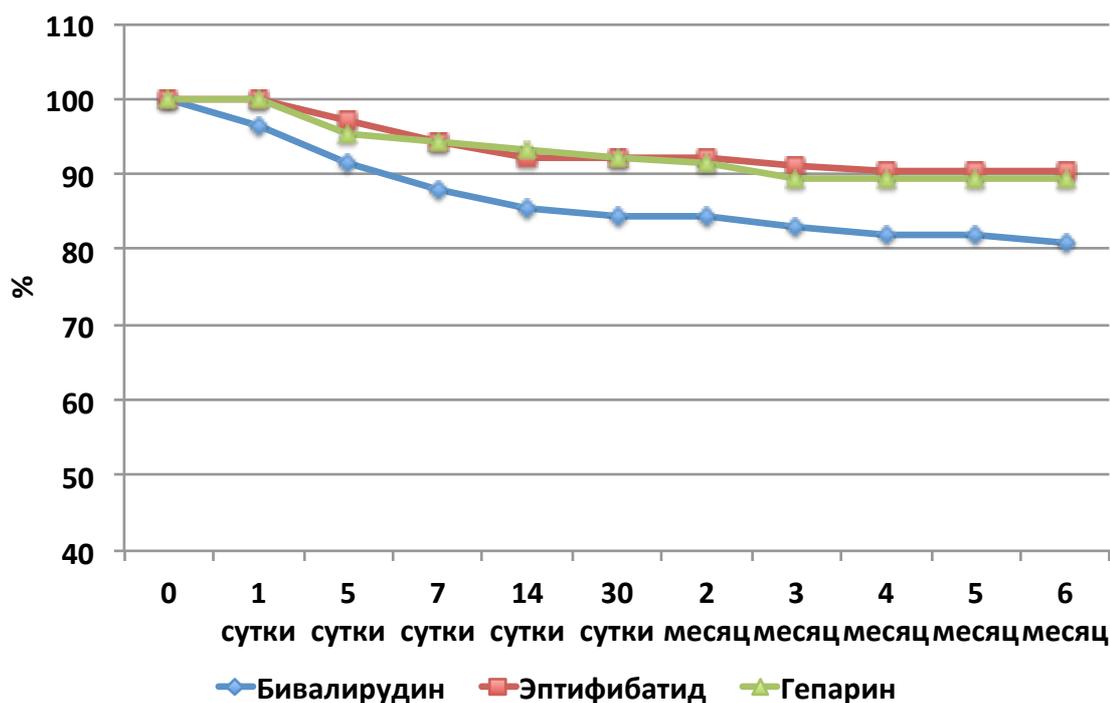


Рисунок 5.1 – Выживаемость в группах в зависимости от варианта антитромботической терапии

Таким образом, несмотря на отказ от гендерных подходов к лечению ИМ согласно международным рекомендациям [113, 114], в реальной клинической практике он реализован «стихийно» за счет снижения доли лиц женского пола в группе ФИС, увеличения частоты применения прямого ингибитора тромбина среди лиц женского пола. Антитромботическая терапия, основанная на сочетании догоспитальной ТЛТ (альтеплазой или тенектеплазой), ДАТТ, назначении прямого ингибитора тромбина бивалирудина с последующей инфузией НФГ, является сопоставимой по эффективности и безопасности. Как среди мужчин, так и среди женщин не зафиксировано повторных ишемических событий, тромбозов стентов,

а также кровотечений. Мы считаем, что назначение бивалирудина в составе антитромботической терапии у больных ИМ, подвергшихся ЧКВ, с целью снижения частоты послеоперационных и геморрагических осложнений может быть обосновано у лиц женского пола при ИМспСТ, особенно при выборе фармакоинвазивной стратегии лечения, в том числе при использовании альтеплазы или тенектеплазы, что, однако, является финансово затратным.

5.2. Прогнозирование риска летальных исходов у пациентов группы инвазивной терапии

Госпитальная летальность в группе инвазивной терапии (ФИС+первичное ЧКВ) равнялась 9,3 % (27/290), 30-дневная 9,8 % (28/284), 6-месячная 12,7 % (36/284) и 12-месячная 14,8 % (42/284).

С целью создания математической модели оценки риска летального исхода у пациентов с ИМ и инвазивной стратегией ($n = 290$) осуществлен отбор 15 наиболее значимых признаков (табл. 5.5), которые по данным предшествующего анализа (глава 4, табл. 4.11), а также исследований других авторов влияют на прогноз больных ИМ [11, 44, 52, 64, 76, 102]. Математическая модель прогноза у пациентов группы инвазивной стратегии имела отличия от модели, представленной в главе 4.

Таблица 5.5 – Перечень признаков для математической модели прогнозирования летального исхода с их максимальными и минимальными значениями в группе

№	Наименование признака	Размах значений
1	Возраст, годы	32–93
2	Пол	Мужской/женский
3	Тип лечения	ФИТ/ЧКВ
4	Тип лекарства	Бивалирудин/Эптифибатид/Гепарин
5	Риск кровотечений по шкале CRUSADE, баллы	3–80
6	Время «дверь-баллон», минуты	20–1260
7	Холестерин ЛПН, ммоль/л	0,48–6,49
8	СС-риск по шкале TIMI, %	0,8–50

№	Наименование признака	Размах значений
9	Содержание кислорода в крови при поступлении, %	60–100
10	Фракция выброса, %	21–77
11	СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	17–195
12	КФК-МВ исходно, ед/л	3–730
13	КФК-МВ через 12 часов от момента поступления в стационар, ед/л	8–1063
14	Количество сегментов коронарных артерий с гемодинамически значимым стенозом по результатам КАГ	1–13
15	ТІМІ исх – оценка кровотока в ИЗА при выполнении КАГ, баллы	0–3

Первоначально построены парные модели зависимости вероятности смерти от выбранного одного показателя. Возраст – значимый предиктор риска летального исхода с $p = 0,001$, коэффициентом детерминации $R^2 = 0,42$ в течение 1 месяца с момента перенесенного ИМ (рис. 5.2).

Интересно отметить, что время «дверь-баллон» в нашей модели не являлся признаком, определяющим прогноз ($p > 0,05$; $R^2 < 0,1$), что отражает разнородность показателя в зависимости от введения тромболитика, выполнения urgentной ЧКВ в максимально короткий срок у лиц с кардиогенным шоком. Уровень холестерина ЛПНП, определяемый у пациентов в течение госпитального периода, не влиял на прогноз, что может быть объяснено назначением гиполипидемической терапии.

Расчет количества баллов по шкале CRUSADE имел хорошую предсказательную ценность применительно к госпитальному этапу ($p = 0,01$, $R^2 = 0,42$) (рис. 5.3). К 6-му и 12-му месяцам применительно к пациентам, выписанным из стационара, модель сохраняла свою достоверность ($p_6 = 0,02$ и $p_{12} = 0,01$) со снижением точности ($R^2_6 = 0,12$ и $R^2_{12} = 0,12$).

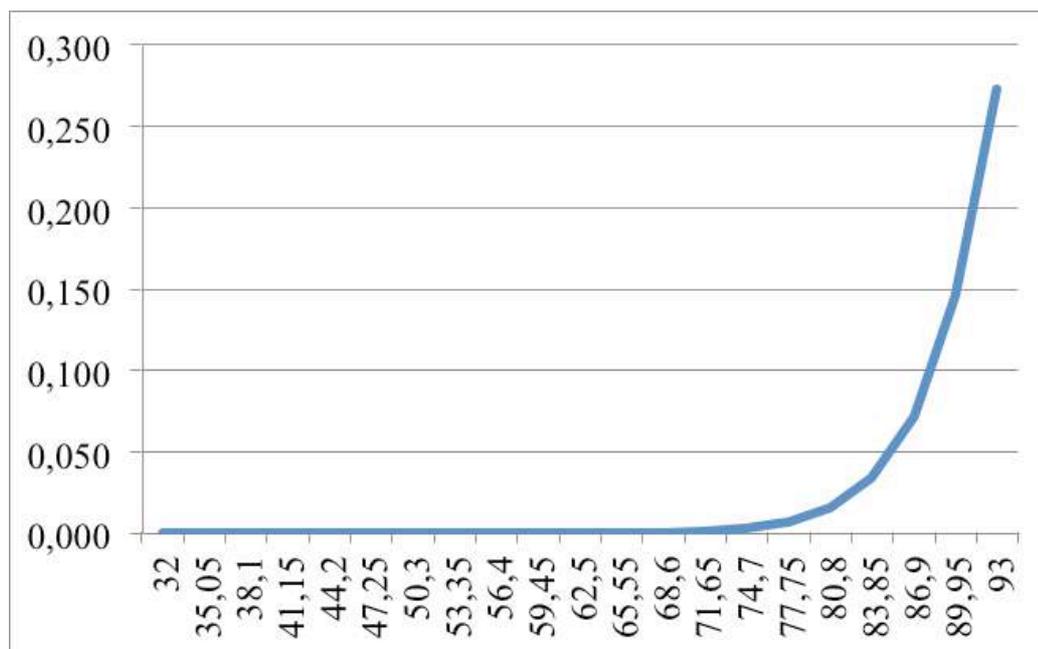


Рисунок 5.2 – Вероятность летального исхода в зависимости от возраста пациента в течение 30 дней

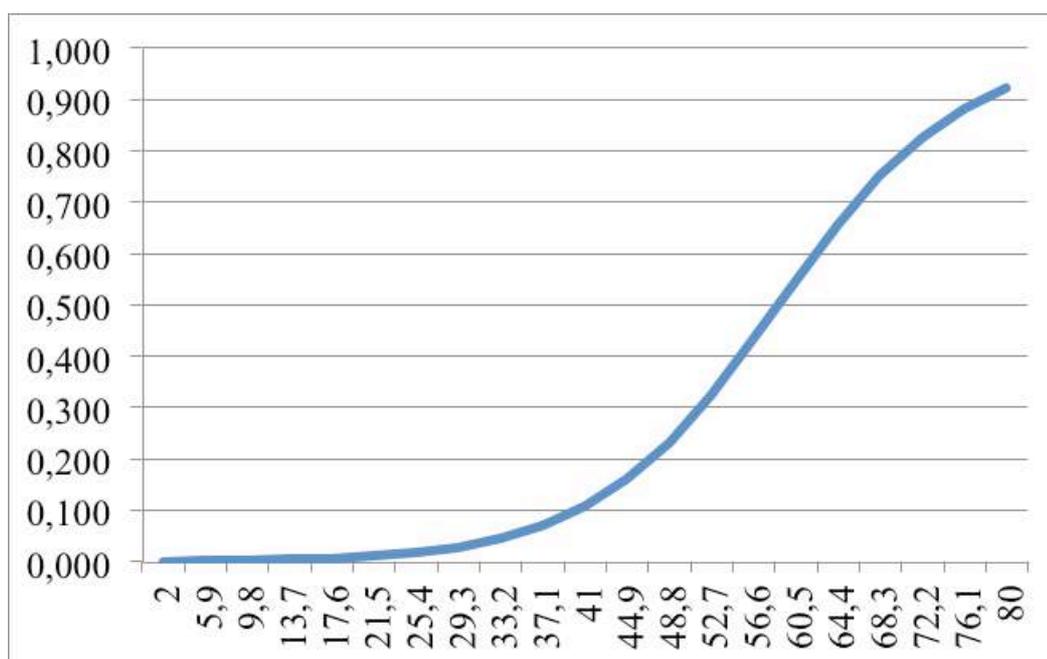


Рисунок 5.3 – Зависимость вероятности летального исхода от риска кровотечений по шкале CRUSADE в течение госпитального этапа лечения

Оценка количества баллов по шкале риска летального исхода TIMI имеет хорошую предсказательную ценность применительно к госпитальному этапу ($p = 0,001$, $R^2 = 0,36$). Интересно отметить, что ее 6-месячная и 12-месячная пред-

сказательная ценность снижается ($p_6 = 0,01$, $R2_6 = 0,17$ и $p_{12} = 0,001$, $R2_{12} = 0,31$) (рис. 5.4).

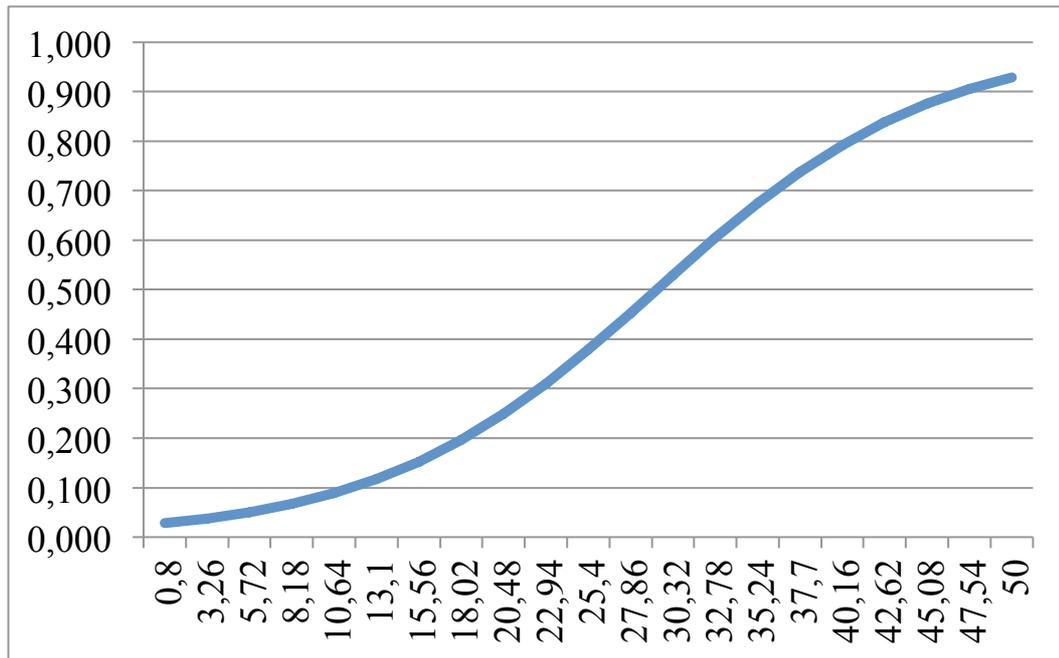


Рисунок 5.4 – Вероятность летального исхода в зависимости от данных шкалы риска TIMI на 12-м месяце наблюдения (оценка при поступлении)

В нашей модели такие факторы, как сатурация при поступлении, ФВ, СКФ, КФК-МВ при поступлении и через 12 часов от момента поступления, а также количество сегментов КА с гемодинамически значимыми стенозами, изолированно не были значимыми предикторами риска смерти или имели малую прогностическую ценность. Данный факт может быть объяснен тем, что данные параметры в условиях применения современных стратегий ИМ, интенсивной терапии, назначения профилактической медикаментозной терапии снижают изолированную значимость данных маркеров. На жизненный прогноз в группе инвазивной стратегии характер антитромботической терапии не оказал значимого влияния, по госпитальному, 30-дневному, 6-месячному прогнозу группы бивалирудина, эптифибагида и гепарина были сопоставимы.

При построении комплексной модели у пациентов с инвазивной стратегией лечения четыре фактора оказались наиболее значимыми в оценке прогноза по четырем временным точкам (госпитальная, 30-дневная, 6-месячная и 12-месячная

летальность с нарастающим итогом). Такими факторами являлись оценка риска кровотечений по шкале CRUSADE и риска летальных событий TIMI, оценка кровотока в ИЗА по шкале TIMI и уровень ЛПНП, оцененный в течение госпитального этапа. Данная модель имеет максимальную предсказательную ценность для госпитального этапа: $R2_{\text{госпит}} = 0,58$; $R2_{30\text{дней}} = 0,4$; $R2_{\text{6месяцев}} = 0,36$; $R2_{12\text{месяцев}} = 0,43$.

Клинический пример 1. Пациент Л.Ю.А., 74 г., доставлен бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на остаточные боли за грудиной 01.02.2014 года. Из анамнеза известно, что ранее сохранял удовлетворительную толерантность к физическим нагрузкам. В ночь на 01.02.2014 на фоне благополучия развился экстраординарный болевой приступ, повышение артериального давления до 180 мм рт. ст., самостоятельно принял лозартан, каптоприл, за медицинской помощью не обращался. 02.02.2014 повторный ангинозный приступ длительностью более 15 минут. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи выполнен тропониновый тест – отрицателен, дан аспирин, 250 мг, нитарты сублингвально. Пациент доставлен через 3 часа 20 минут в приемное отделение ГКБ № 4, госпитализирован.

При физическом обследовании состояние средней степени тяжести, положение активное, сознание ясное. Границы сердечной тупости не смещены, частота сердечных сокращений 80 в минуту, артериальное давление 170/90 мм рт. ст. на правой и левой руках, SpO₂ 97 %. Со стороны других органов и систем значимых отклонений не выявлено. Значение высокочувствительного тропонина 0,089 нг/мл. На ЭКГ синусовый ритм, подострая стадия заднего инфаркта миокарда с формированием патологического Q III, элевации сегмента ST III, avF, отрицательного зубца T во II, III, avF. На основании данных анамнеза, изменений на ЭКГ установлен диагноз ИБС. Задний с элевацией сегмента ST (Q+) инфаркт миокарда от 01.02.14. Артериальная гипертензия 2-й степени, группа риска 4. Расчетное количество баллов по шкале TIMI 12,4 %, риск кровотечений по шкале CRUSADE – 7,2 % (32 балла).

С учетом рецидивирования ангинозных болей в течение 60 минут пациент поднят в рентгеноперационную. При проведении КАГ выявлено многососудистое поражение со стенозом 73 % проксимального сегмента ПМЖА, ветви тупого края – 96 %, ПКА, средний сегмент – 96 %, также диагностирован мост на уровне

среднего сегмента ПМЖА (47–65 %). С учетом характера поражения выполнено двойное стентирование ПКА и ветви тупого края. Кровоток дистальнее стеноза ПКА ТІМІ 2 балла, выполнена баллонная ангиопластика среднего сегмента ПКА с ее стентированием. Кровоток дистальнее стеноза ветви тупого края ТІМІ 2 балла, выполнена баллонная ангиопластика со стентированием. Кровоток в артериях восстановлен до 3 баллов по ТІМІ. Интраоперационно с продолжением внутривенной инфузии длительностью до 7 часов пациенту вводился эптифибатид, 12 мг/ч, и нитраты внутривенно в течение 6 часов. После проведенного ЧКВ боли пациента не беспокоили.

В биохимическом анализе крови при поступлении глюкоза – 6,5 ммоль/л, КФК общая 113 ед/л, КФК-МВ – 10 ед/л, креатинин – 103 мкмоль/л, СКФ MDRD – 65,1 мл/мин/1,73м². Через 12 часов от момента поступления КФК общая – 141 ед/л, КФК-МВ – 15 ед/л. Липидный спектр: общий холестерин – 5,7 ммоль/л, ЛПВП – 1,16 ммоль/л, ЛПНП – 3,91 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л.

По данным ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Створки клапанов уплотнены, утолщены. Гипокинезия заднебокового сегмента на среднем и базальном уровнях. Систолическая функция снижена (ФВ 51 %).

С первых суток пациент получал двойную антиагрегантную терапию (аспирин, 100 мг и клопидогрел, 75 мг), периндоприл, 5 мг, 2 раза/день, метопролола-сукцинат, 25 мг, 2 раза/день, симвастатин, 40 мг, вечером. На этом фоне самочувствие было удовлетворительным, артериальное давление в нормотензивной зоне. При выписке даны развернутые рекомендации по немедикаментозному и медикаментозному лечению.

При оценке риска летального исхода данного пациента с учетом типа реперфузионной терапии (рис. 5.5), а также типа антитромботической терапии (рис. 5.6) вероятность летального исхода в течение 1 года не превышала 6 и 3 % соответственно. Через 1 год с момента лечения пациент был жив, наблюдался у терапевта по месту жительства.

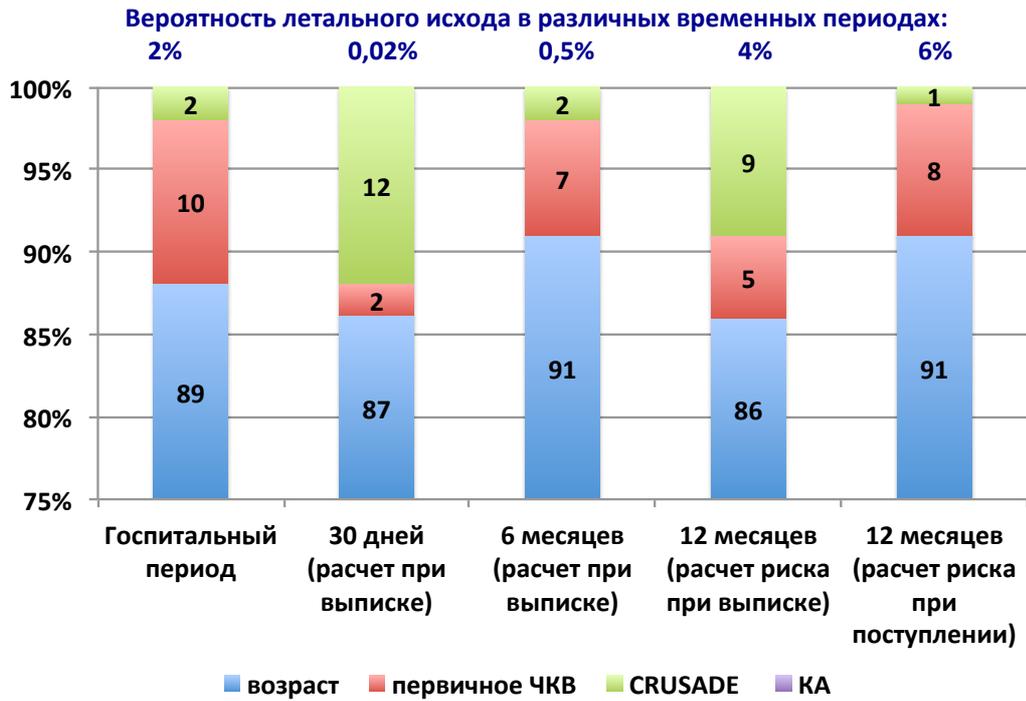


Рисунок 5.5 – Расчет вероятности летального исхода у пациента Л.Ю.А. (клинический пример 1) на основании модели «реперфузионная терапия – тип реперфузии»

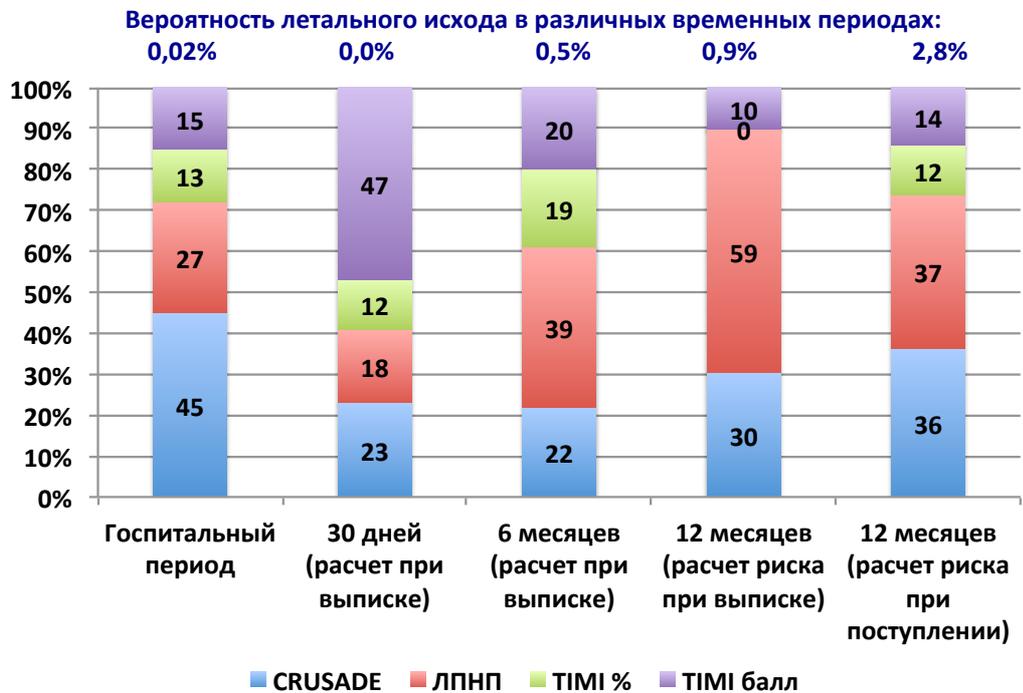


Рисунок 5.6 – Расчет вероятности летального исхода у пациента Л.Ю.А. (клинический пример 1) на основании модели «инвазивная стратегия – тип антитромботической терапии»

Как видно из представленного случая, модель, рассчитанная на основании выборки пациентов с инвазивной терапией, более точно представила прогноз данного пациента. Интересно отметить, как менялся вклад факторов с увеличением важности вторичной профилактики – контроля липидного спектра у пациента после перенесенного ИМ.

Клинический пример 2. Пациент Н.А.А., 85 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение кардиореанимации РСЦ ГАУЗ ПК ГKB № 4 25.05.2013 года с клиникой остаточных загрудинных болей, проявлениями острой левожелудочковой недостаточности. Из анамнеза болезни установлено, что пациент длительное время страдает ИБС в виде стенокардии напряжения. Утром 25.05.2013 развился приступ давящих болей за грудиной, сопровождавшихся профузным потоотделением, одышкой, длительностью более 60 минут. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи выполнено частичное обезболивание морфином. С учетом наличия на ЭКГ элевации сегмента ST до 5 мм в отведениях с V2 по V6, до 1 мм I, avL пациенту установлен диагноз ОКС с подъемом сегмента ST, дан аспирин, 250 мг, клопидогрел, 300 мг, выполнена ТЛТ теноктеплазой в дозе 10 000 Ед, пациент доставлен в течение 1 часа с момента развития болевого приступа в отделение кардиореанимации. Анамнез болезни собрать не представлялось возможным в связи с тяжестью состояния пациента.

При поступлении общее состояние расценено как тяжелое, положение – вынужденное ортопноэ. Сознание – медикаментозная седация, недоступен продуктивному контакту. Кожные покровы бледные, влажные, акроцианоз. Выявлена аортальная конфигурация сердца. Пульс неравномерный, аритмичный за счет экстрасистолии, 86 в минуту. Артериальное давление на правой и левой плечевых артериях 110/70 мм рт. ст. При аускультации тоны сердца ослаблены, аритмичные, ритм 2-членный. 1-й тон на верхушке, 2-й тон на основании ослаблены, шумы не выслушивались. SpO₂ 87 %. Со стороны системы дыхания обращало на себя внимание тахипноэ до 18–20, притупление перкуторного звука в проекции нижних отделов легких. При аускультации выслушивалось везикулярное жесткое дыхание с его ослаблением в нижних отделах, там же определялась крепитация.

Со стороны желудочно-кишечного тракта значимых отклонений при физическом обследовании не выявлено.

По ЭКГ: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 99 в минуту, частая желудочковая экстрасистолия; в сравнении с догоспитальной ЭКГ снижение амплитуды зубца R в грудных отведениях, некоторая положительная динамика снижения сегмента ST в отведении avL, сохранялись признаки распространенного ишемического повреждения на переднелатеральной стенке ЛЖ.

Пациенту установлен диагноз: ИБС. Переднелатеральный с элевацией сегмента ST инфаркт миокарда от 25.05.13. Осложнение основного заболевания: ОЛЖН III степени. Сопутствующий: артериальная гипертензия, группа риска 4. ХСН II б стадии (III ФК). ХОБЛ. Хронический бронхит. Пневмофиброз. Эмфизема легких.

Расчетное количество баллов по шкале риска TIMI – 12,4 %, риск кровотечений по шкале CRUSADE – 7,2 % (32 балла).

Начато лечение: внутривенная инфузия физического раствора, нитратов, внутривенная инфузия гепарина, фуросемида. На фоне терапии болевой синдром купирован. Через 6 часов с момента поступления пациент доставлен в отделение рентгенохирургической операционной. Результат КАГ представлен на рис. 5.7.

По данным КАГ, несмотря на выполненный тромболизис тенектеплазой и наличие положительной клинической динамики, у пациента выявлен тромбоз с критическим стенозом проксимального сегмента ПМЖА с кровотоком TIMI 1–0 балла. В зоне критического стеноза пациенту выполнена баллонная вазодилатация, позиционирован и имплантирован стент, раскрытие стента полное, кровоток TIMI-3. Интраоперационно пациенту вводился бивалирудин, 45 мг, внутривенно с последующей инфузией 205 мг бивалирудина на 20 мл физиологического раствора со скоростью 10 мл/час, после чего продолжена внутривенная инфузия гепарина под контролем АПТВ, также пациент получал ДАТТ (аспирин, 125 мг, в сочетании с клопидогрелом, 75 мг).

В биохимическом анализе крови при поступлении глюкоза – 6,6 ммоль/л, КФК общая – 1106 ед/л, КФК-МВ – 97 ед/л, креатинин – 99 мкмоль/л, СКФ MDRD – 68,1 мл/мин/1,73м². Через 12 часов от момента поступления КФК общая – 905 ед/л, КФК-МВ – 130 ед/л. Липидный спектр: общий холестерин – 4,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л.

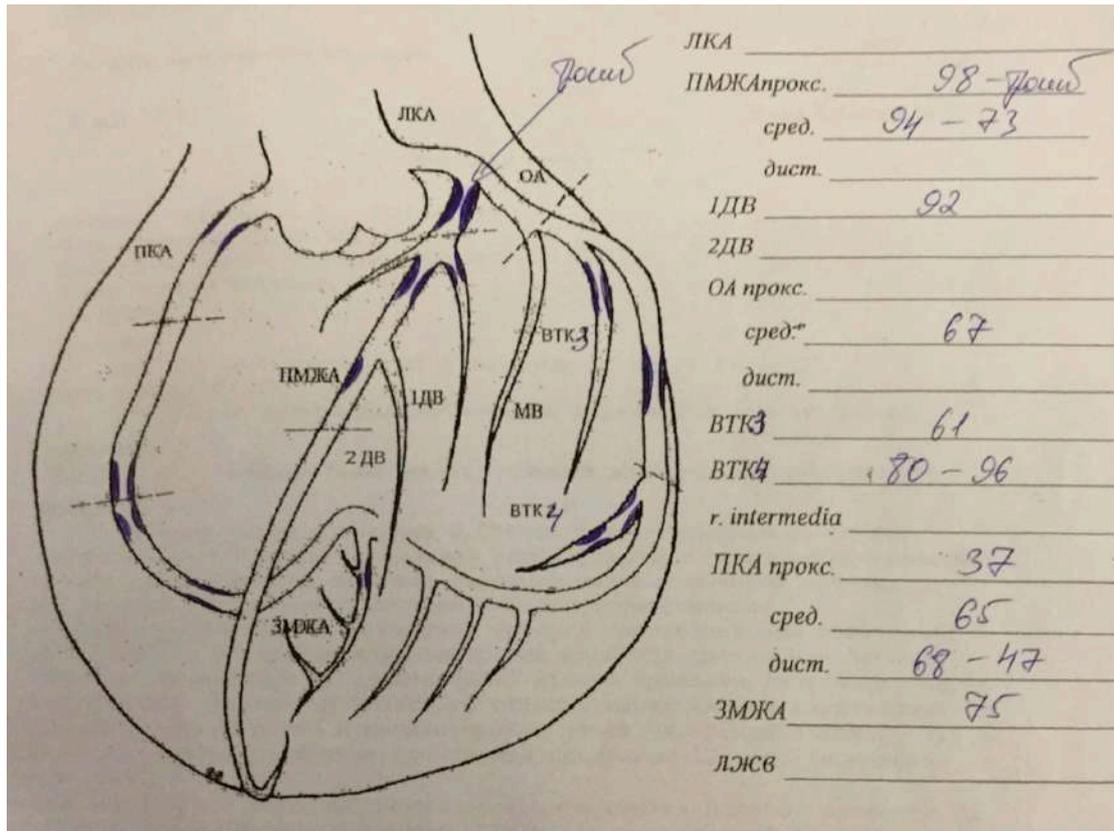


Рисунок 5.7 – Данные КАГ пациента Н.А.А., 85 лет
(клинический пример 2)

По данным ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Створки клапанов с дегенеративными изменениями. Гипокинезия переднеперегородочного, среднего, базального сегментов; всех передних сегментов верхушечного уровня. Систолическая функция снижена (ФВ 44 %).

В течение госпитального этапа пациент получал ДАТТ, карведилол, периндоприл А, симвастатин, верошпирон, фуросемид, торасемид. За период госпитального этапа стенокардия не беспокоила, сохранялись проявления сердечной

недостаточности и дыхательной недостаточности в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких. По поводу ее обострения проводили небулайзеротерапию с беродуалом и бедесонидом, дексаметазон внутривенно, антибактериальную терапию цефтриаксоном. На 20-е сутки после стабилизации состояния пациент выписан на амбулаторное лечение с развернутыми рекомендациями.

При оценке риска летального исхода данного пациента с учетом типа реперфузионной терапии (рис. 5.8), а также типа антитромботической терапии (рис. 5.9) вероятность летального исхода в течение 1 года равнялась 30 и 4,3 % соответственно. Через 1 год с момента лечения пациент был жив, наблюдался у терапевта по месту жительства.

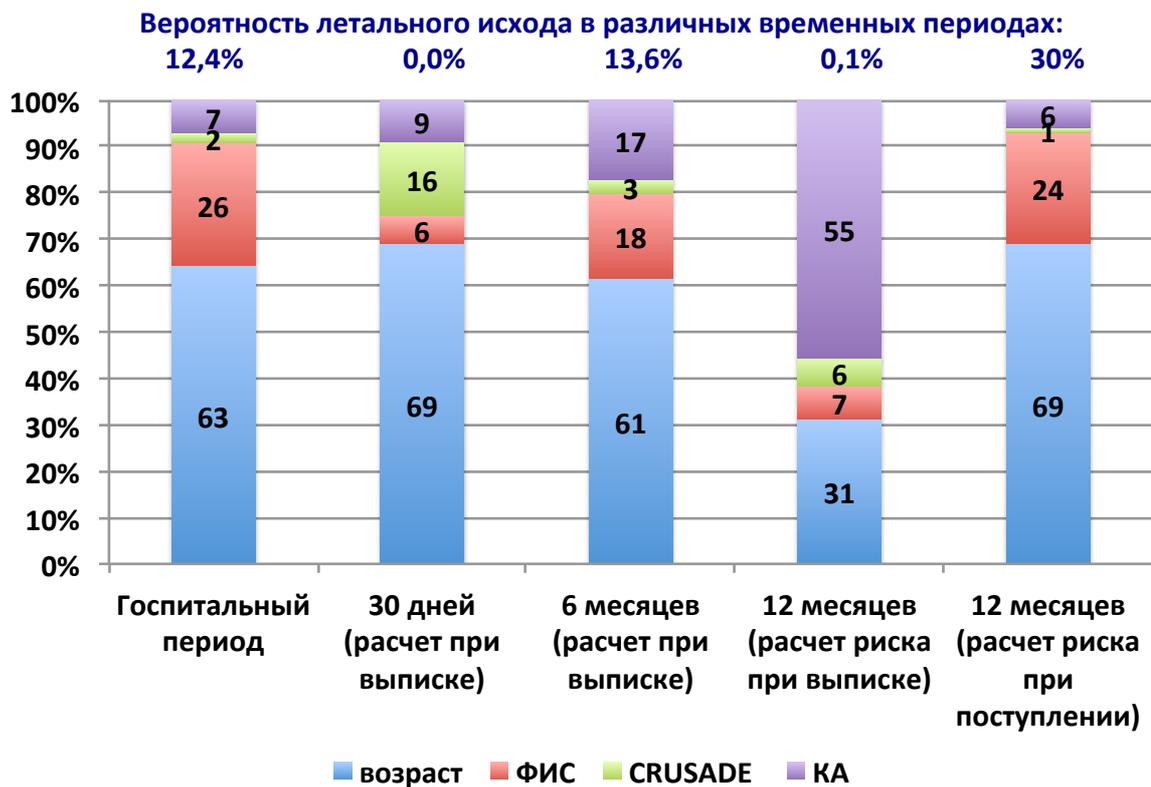


Рисунок 5.8 – Расчет вероятности летального исхода у пациента Н.А.А. (клинический пример 2) на основании модели «реперфузионная терапия – тип лечения»

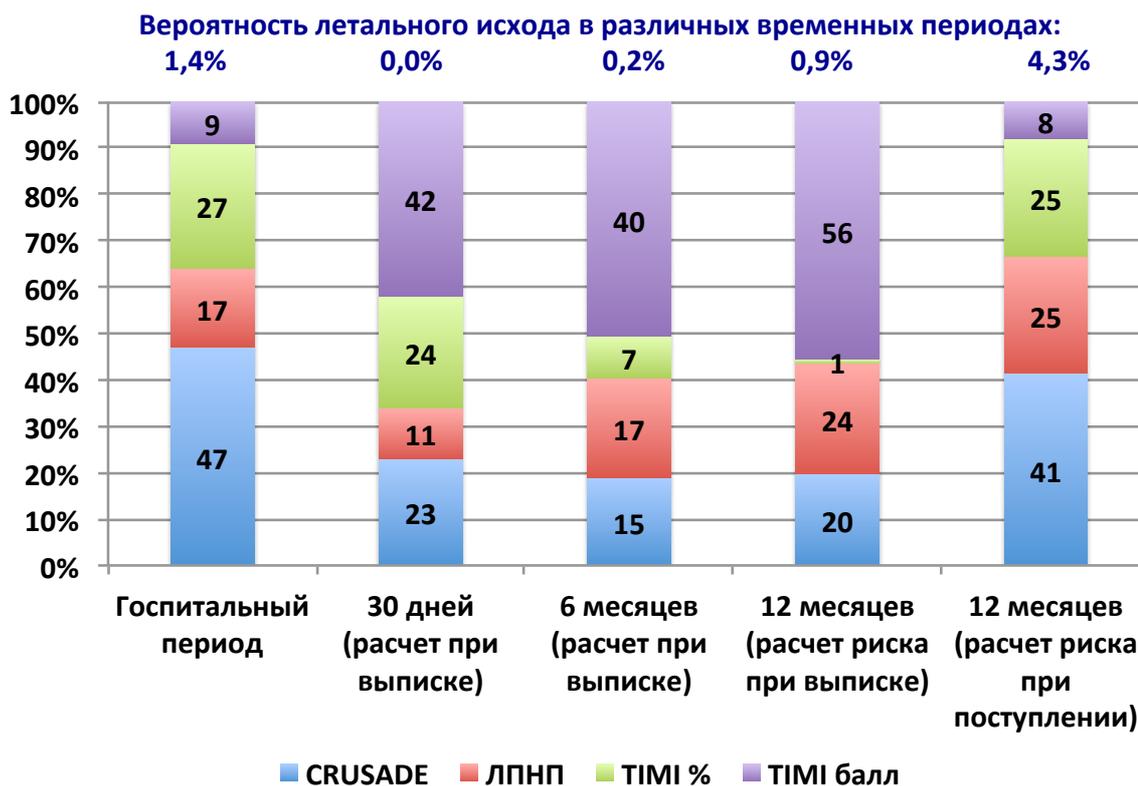


Рисунок 5.9 – Расчет вероятности летального исхода у пациента Н.А.А. (клинический пример 2) на основании модели «ивазивная стратегия – тип антитромботической терапии»

Клинический пример 3. Пациентка Ц.Т.М., 86 лет, доставлена в стационар с клиникой ангинозного приступа. Из анамнеза известно, что длительное время страдает ИБС, сахарным диабетом, повышение артериального давления отрицает. В день обращения в стационар развился приступ ангинозных болей. Вызванной бригадой медицинской помощи снята ЭКГ, установлен диагноз ОКС, введен гепарин, нагрузочная доза аспирина и клопидогрела. Пациентка маршрутизирована в РСЦ ГАУЗ ПК ГKB № 4. Из анамнеза жизни известно, что Ц.Т.М. имела начальное образование, в момент обращения за помощью находилась на пенсии. При объективном обследовании общее состояние оценено как тяжелое, пациентка субтильна, вес 45 кг, рост 150, ИМТ 20 кг/м². Область сердца не изменена. Перкуторные границы сердца не смещены. ЧСС 86 в минуту, артериальное давление симметрично на руках и равнялось 120/70 мм рт. ст., SpO₂ 96 %. На ЭКГ: синусовый

ритм с ЧСС 80 в минуту, признаки ишемического повреждения на переднелатеральной стенке ЛЖ.

На основании данных анамнеза, изменений на ЭКГ установлен диагноз ИБС. Переднелатеральный с элевацией сегмента ST инфаркт миокарда от 06.03.13. Осложнение: догоспитальный кардиогенный коллапс от 06.03.13. ХСН IIa стадии (III ФК). Сопутствующий: состояние после хирургического лечения заболевания толстого кишечника, колостома (1983 год).

Расчетное количество баллов по шкале риска TIMI 41 %, риск кровотечений по шкале CRUSADE – 18,6 % (64 балла).

С учетом сохранения болевого приступа пациентка в течение 30 минут поднята в рентгеноперационную. При проведении КАГ установлено многососудистое поражение. ПМЖА: проксимальный сегмент – 98–99 % с кровотоком TIMI 1–2 балла; ПМЖА: средний сегмент – 79 %, дистальный – 64 %. ОА: средний сегмент – 64 %. ПКА: проксимальный сегмент – 72 %, средний – 64 %. Введен бивалирудин в расчетной дозе 37,5 мг болюсом, затем внутривенная инфузия 212,6 мг препарата со скоростью инфузии 8,2 мл/час, что соответствовало 1,75 мг/кг/час. Выполнены тромбаспирация из ПМЖА, получены тромботические массы белого цвета. В зоне стеноза ПМЖА после баллонной вазодилатации позиционирован и имплантирован стент. На контрольной коронарограмме раскрытие стента полное, кровоток по ПМЖА TIMI 3 балла, ангиографических признаков дистальной эмболии не отмечено.

В послеоперационном периоде состояние пациентки стабилизировалось, ангинозные боли не беспокоили, сохранялись явления дисциркуляторной энцефалопатии, пациентка была переведена из реанимационных палат в палаты интенсивной терапии. Проводилась адекватная терапия согласно тяжести состояния, установленному диагнозу. Однако на 6-е сутки состояние резко ухудшилось, на 8-е сутки пребывания в стационаре развилась остановка кровообращения, реанимационные мероприятия в полном объеме безуспешны, констатирована биологическая смерть. Установлен заключительный диагноз: ИБС. Переднелатеральный

Q + инфаркт миокарда от 06.03.13. Первичное ЧКВ: тромбаспирация и стентирование проксимального отдела ПМЖА от 06.03.13. Осложнение: догоспитальный кардиогенный коллапс от 06.03.13. Острая аневризма левого желудочка. Острая гипоксическая энцефалопатия. Сопутствующий: состояние после хирургического лечения заболевания толстого кишечника, колостома (1983 год).

На основании письменного заявления родственников согласно ст. 67 323-ФЗ тело пациентки Ц.Т.М. 86 лет отдано без патолого-анатомического исследования.

Проведена оценка риска летального исхода у пациентки Ц.Т.М. с учетом типа реперфузионной терапии (рис. 5.10), а также типа антитромботической терапии (рис. 5.11), вероятность летального исхода в течение стационарного этапа составила 73 и 95 % соответственно.

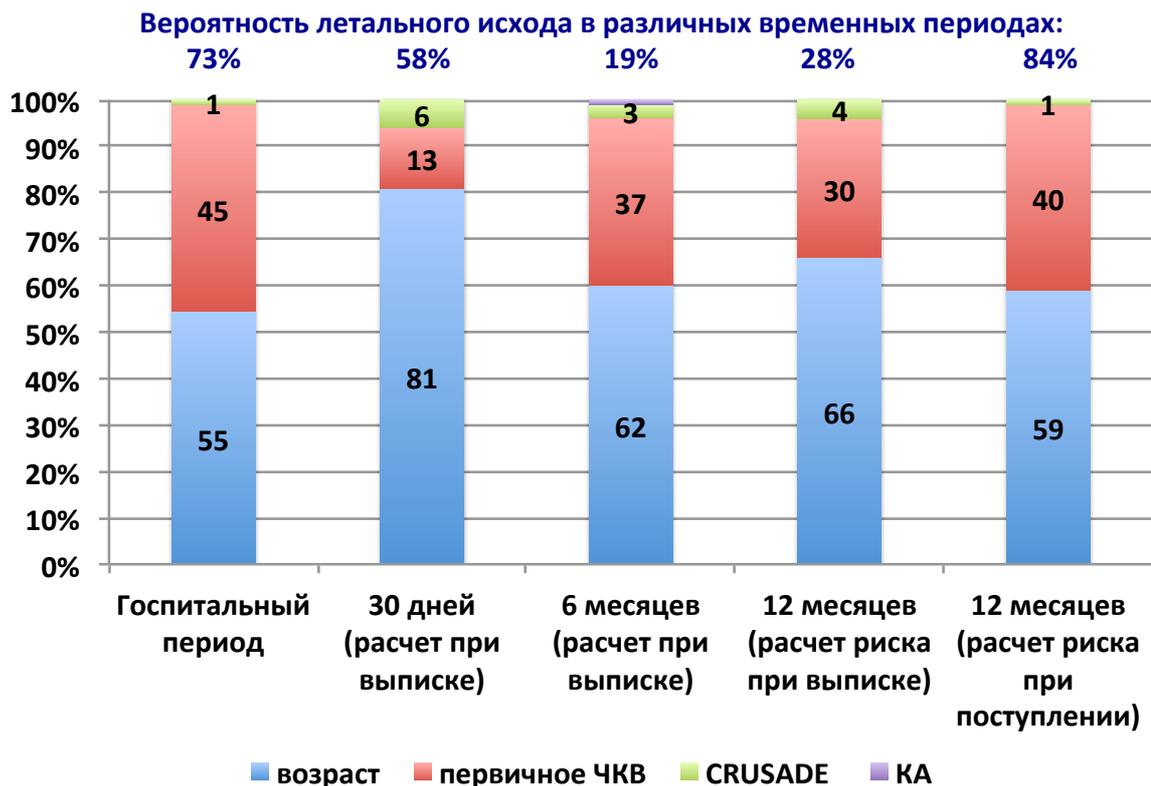


Рисунок 5.10 – Расчет вероятности летального исхода у пациентки Ц.Т.М. (клинический пример 3) на основании модели «реперфузионная терапия – тип лечения»

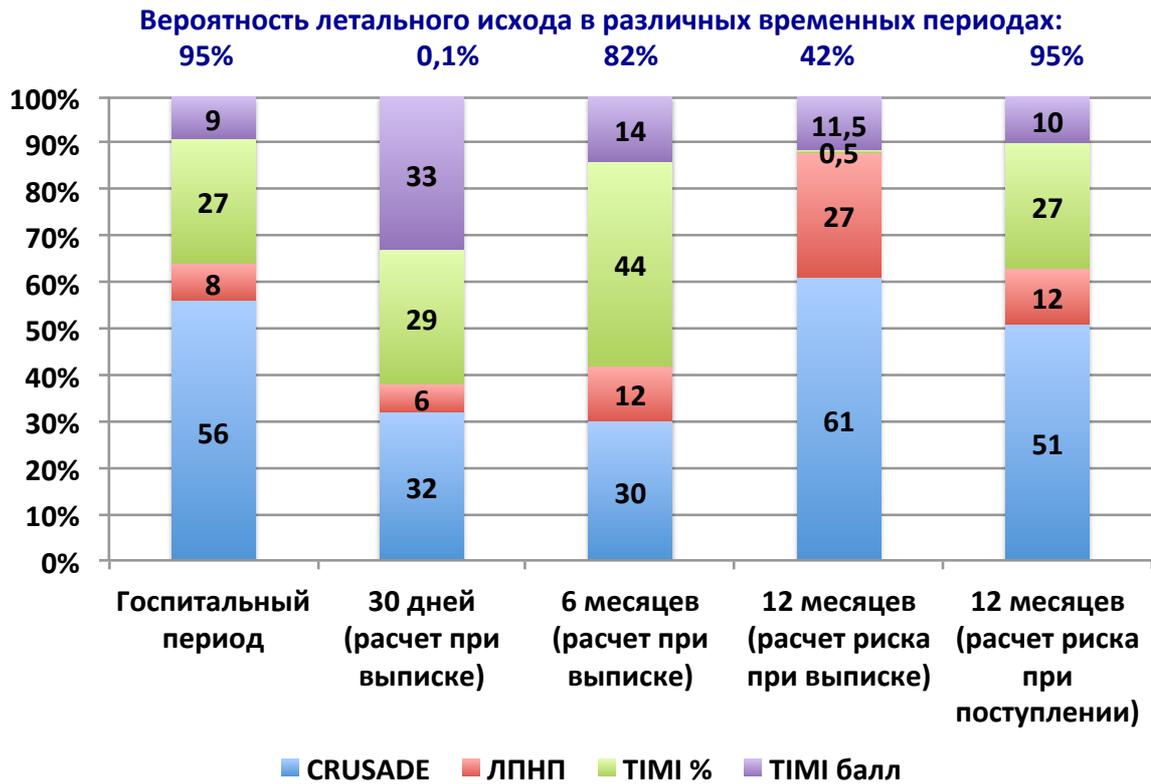


Рисунок 5.111 – Расчет вероятности летального исхода у пациентки Ц.Т.М. (клинический пример 3) на основании модели «инвазивная стратегия – тип антитромботической терапии»

Таким образом, примеры демонстрируют возможность применения разработанных моделей по оценке риска летального исхода у пациентов с ИМспST в зависимости от варианта реперфузионной терапии при выполнении инвазивного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Росстата, за период с 2002 по 2012 год произошло снижение летальности от болезней системы кровообращения на 18,7 %, от ИБС на 8,3 %, но летальность от ИМ увеличилась на 7,3 % [98]. Однако развитие в РФ четырехуровневой системы оказания медицинской помощи больным ОКС (национальный проект «Здоровье») позволило к 2015 году снизить стандартизованные показатели летальности от острого и повторного ИМ на 13,9 % по сравнению с 2006 годом [4].

С 2002 по 2012 год отмечено снижение заболеваемости первичным ИМ на 10,8 %, что в первую очередь связывают с улучшением работы стационарного звена, на фоне роста заболеваемости повторным ИМ на 14,9 % [9]. Данное снижение реализовано преимущественно за счет снижения летальности от острого ИМ в группе мужчин –17,2 против –12,1 % в группе женщин. При этом следует отметить, что в течение последних 10 лет отмечается тенденция к снижению распространенности ИМспST при увеличении доли лиц с ИМ без подъема сегмента ST [7, 34, 47, 99].

Несмотря на позитивную тенденцию, проблема ИМспST сохраняет свою актуальность. Наряду с острым нарушением мозгового кровообращения, ИМ вносит значимый вклад в экономическое бремя, определяя неуклонный рост финансовых трат на уровне государства, равных от 30 [35] до 70 млрд рублей в год [28, 46]. С другой стороны, регистры, охватывающие различные страны Европы и Россию, продемонстрировали, что распространенность ИМспST колеблется на уровнях от 43 до 144 в год на 100 тыс. населения [151]. При этом как заболеваемость, так и летальность от ИМ в РФ значимо выше показателей европейских государств, США [34, 64, 120, 151], что требует исследования причин и совершенствования системы оказания медицинской помощи в РФ.

Ключевым моментом лечения ИМспST является восстановление кровотока по ИЗА посредством реперфузионной терапии [22, 34, 64], которая включает первичное ЧКВ, ТЛТ, а также ФИС.

Первичное ЧКВ со стентированием ИЗА при условии, что оно будет выполнено опытным оператором в первые 60 минут от момента ПМК (класс рекомендаций I A), без сомнения, является предпочтительным [12, 15, 22, 64]. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в пределах «терапевтического окна» единственным альтернативным методом реперфузии миокарда при ИМспСТ является ТЛТ, которая должна проводиться в первые 12 часов от начала заболевания.

С учетом географических особенностей РФ, наличия удаленных районов, длительной доставки пациентов в ЧКВ-центры выполнение ТЛТ с последующим облегченным ЧКВ сохраняет свою актуальность в сравнении с такими «компактными» странами Европы, как Германия, Швейцария, Словения и Чехия [12]. Применение ФИС ставит вопросы соотношения риска геморрагических осложнений при выполнении у пациентов после ТЛТ интервенционного вмешательства, назначения агрессивной антитромботической терапии, включающей наряду с антикоагулянтной и двойной антитромбоцитарной терапией назначение ингибиторов рецепторов тромбоцитов П₂/Уа [22, 64].

Несмотря на значительный объем рандомизированных клинических исследований [14, 55, 78, 117, 121, 148, 162], посвященных проблеме реперфузионной терапии, ряд вопросов сохраняет свою актуальность, а именно оптимальный временной интервал для выполнения КАГ у пациентов после ТЛТ, необходимость ориентироваться на неинвазивные критерии эффективности ТЛТ в условиях опытного ЧКВ-центра, информативность неинвазивных клинических и ЭКГ-критериев успешного тромболиза. Применительно к выбору безопасного и эффективного антитромботического сопровождения интервенционного вмешательства важными являются вопросы эффективности и безопасности препаратов, а также у какой категории пациентов использование бивалирудина может опровергнуть тезис «не настолько хорош, насколько дорог», возможность его применения у пациентов после ТЛТ альтеплазой или тенектеплазой.

С другой стороны, представляет интерес патоморфоз течения ИБС в условиях применения современных методов лечения ИМ, в том числе попытка дать ответ на вопрос о причинах увеличения доли лиц с повторным ИМ. Насколько

общепринятые критерии неблагоприятного прогноза сохраняют свою предикативность в условиях современных методов лечения. Также перспективным направлением кардиологии является персонализация терапии на основании расчета рисков развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергнутых реперфузионной терапии.

Изложенное выше определило цель исследования – представить комплексную сравнительную оценку вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у пациентов с ИМсПСТ с оценкой прогностической значимости данных режимов.

При подготовке работы сформулирован перечень задач, которые определили дизайн исследования. Критериям включения соответствовал пациент с ИМсПСТ, верифицированным согласно критериям диагноза [53], не имеющий противопоказаний к выполнению реперфузионной терапии. Включение пациентов, которые в экстренном порядке доставлены в кардиологическое отделение ГАУЗ ПК ГKB № 4 в период с 2012 по 2014 год, осуществлялось по принципу сплошной выборки. При догоспитальном выполнении ТЛТ использованы альтеплаза или тенектеплаза с расчетом дозы согласно инструкции к препарату. После получения согласия на участие в исследовании выполнялась КАГ, по результатам которой были установлены показания для ЧКВ на ИЗА в виде стентирования (98 %) или транслюминальной баллонной ангиопластики (2 %). В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON.

Таким образом, распределение пациентов в зависимости от варианта реперфузионной терапии: первичное ЧКВ – 50 %, ФИС – 41 %, изолированная ТЛТ – 9,0 % – отражало соотношение вариантов реперфузионной терапии в условиях клинической практики Пермского края в 2012–2014 годах. При этом среди пациентов с выполненным догоспитальным тромболизисом восстановление кровотока по ИЗА произошло в 18,75 % случаев, что определило отсутствие показаний для выполнения ЧКВ.

С учетом времени набора пациентов в исследование (2012–2014 годы) на догоспитальном этапе все пациенты получали ДАТТ в нагрузочной дозе в виде сочетания аспирина и клопидогрела. В настоящее время в составе ДАТТ преимущество сохраняют более эффективные, но менее безопасные ингибиторы P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов тикагрелор, прасугрель [64, 112]. Однако клопидогрел рассматривается как препарат выбора у пациентов высокого геморрагического риска, в том числе после проведения ТЛТ [112]. При этом современные сравнительные исследования клопидогрела с тикагрелором не выявили явных преимуществ между ингибиторами P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов [91, 171]. Так, у пациентов при имплантировании стентов с лекарственным покрытием 2-го и 3-го поколений в исследовании CHANGE DAPT группы клопидогрела и тикагрелора имели сопоставимый риск ишемических событий при значимом снижении риска геморрагических осложнений в группе клопидогрела [91]. Исследование TREAT пациентов с ИМспСТ после ТЛТ не выявило преимуществ тикагрелора перед клопидогрелом [171]. Таким образом, применение ингибитора P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов у пациентов с ИМспСТ – клопидогрела, используемого в представляемой работе, сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

На основании проведенной работы представлена сравнительная характеристика групп в зависимости от варианта реперфузионной терапии, установлены следующие особенности. ФИС применяется чаще у мужчин (76 %) работоспособного возраста, с неотягощенным кардиологическим анамнезом. Группа первичного ЧКВ представлена пациентами старших возрастных категорий, с увеличением доли лиц женского пола (36 %), имеющих отягощенный кардиологический анамнез, сахарный диабет, сниженную СКФ, что определяет неблагоприятный прогноз согласно шкале риска TIMI. Максимальное значение индекса TIMI зафиксировано в группе женщин, подвергшихся ЧКВ, что соответствовало риску летального исхода в течение 14 дней с медианой, равной 16,1 % (Q1–Q3 : 12,4–26,2). Закономерно данное различие обусловлено увеличением доли противопоказаний для проведения ТЛТ у лиц старшего возраста.

С учетом вероятного более раннего открытия артерии в рамках ФИС в условиях реальной клинической практики мы ожидали получить достоверные различия по количеству случаев «прерванного» ИМ. Однако анализ данных ЭКГ выявил только недостоверную тенденцию по частоте формирования патологического зубца Q 93,3 % (120/130) против 96,3 % (154/160) в группах ФИС и первичного ЧКВ, при этом доли лиц с отсутствием зон гипо- и акинезии по результатам ЭхоКГ были сопоставимы – 20,7 % случаев (27/130) против 21,8 % (35/160) соответственно.

Частота ранних тромбозов стентов составила 1,4 % (4/290), из них 1,5 % (2/130) в группе ФИС и 1,25 % (2/160) в группе первичного ЧКВ. Получение таких результатов отражает адекватную антитромботическую поддержку в группе первичного ЧКВ, согласно клиническим рекомендациям, и согласуется с данными других авторов [54, 125, 160].

Госпитальная частота больших и малых геморрагических осложнений в общей группе составила 7,1 % (23/320), среди пациентов, подвергнутых ЧКВ, – 7,6 % (22/290). Важно отметить, что в группе ФИС больших геморрагических осложнений не зарегистрировано, а частота малых составила 6,9 % (9/130). В группе первичного ЧКВ количество малых геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерии, равнялось 6,3 % (10/160), больших – 1,9 % (3/160).

Госпитальная летальность в общей группе составила 8,75 % (28/320), в группе изолированной ТЛТ – 3,33 %, ФИС – 3,85 %, первичного ЧКВ – 13,75 %. В нашей работе летальность в группе инвазивного лечения (9,1 % (27/290)) была выше, чем показатель, равный 6,1 %, в регистре РЕКОРД-3 [10]. Объяснением данному фактору может являться более активная тактика ведения тяжелых пациентов с клиникой ОЛЖН в нашем учреждении с выполнением им спасительного ЧКВ. По данным регистра РЕКОРД-3, летальность в группе консервативного лечения составила 22,3 % (37/165). С другой стороны, данное различие определяет необходимость совершенствования работы РСЦ в виде минимизации временных промежутков до момента выполнения КАГ, использования лучевого доступа, применения тикагрелора в составе ДАТТ, что и выполняется в настоящее время.

Сонаправленные различия между группами по выживаемости пациентов продемонстрированы при дальнейшем наблюдении. Так, выживаемость в группах ФИС и первичного инвазивного лечения на 30-й день, через 6 и 12 месяцев с момента развития ИМ составила 96,0/85,4 %; 92,9/82,9 % и 92,9/79,1 % соответственно. Выживаемость в группе ТЛТ ($n = 30$) к 1-му, 6-му и 12-му месяцам равнялась 96,7/93,3/90 %. Полученные данные о летальности в группе первичного ЧКВ отражают спасительный характер вмешательства из-за позднего обращения за медицинской помощью в 58 % случаев, а также преобладание старческой возрастной категории пациентов (76,8 (9,6) г.), что ассоциировано с увеличением количества противопоказаний для выполнения ТЛТ.

Необходимо отметить, что летальность среди пациентов, подвергнутых ЧКВ с нарастающим итогом на 6-м месяце наблюдения, составила 9,8 %, через 12 месяцев после индексного события – 14,8 %. Данный показатель представляется достаточно высоким и, в свою очередь, определяет неблагоприятные показатели смертности в Пермском крае по сравнению с РФ [3]. Так, в работе авторов из Санкт-Петербурга при 5-летнем наблюдении за 51 пациентом с ИМ (68,6 % – пациенты с ИМспСТ) летальность составила 9,8 % [23].

Анализ неблагоприятного прогноза в группе инвазивного лечения по данным литературы позволил установить следующее. Одной из причин, определяющих данный показатель, является низкая приверженность пациентов к рекомендованной терапии, что демонстрирует регистр РЕКОРД-3 [58, 60]. К примеру, через 6 месяцев после перенесенного события ДАТТ продолжают принимать 50 % пациентов, гиполипидемическую терапию – 66 % [58]. С другой стороны, можно предположить недостаточную догоспитальную профилактику сосудистого события у пациентов высокого ишемического риска, что характерно для всех регионов Российской Федерации – от Хабаровского края [2] до Московской области [1]. По данным регистров больных с ОКС ЛИС-3 и ПРОФИЛЬ-ИМ, догоспитальная терапия среди пациентов, уже имеющих признаки ИБС, представлена антиагрегантами в 32,0–45,5 %, статинами 12,5–19,1 % случаев [1]. Первичная профилактика приема гиполипидемической терапии в этих же регистрах не превышала

6,3 %. В другом регистре ОКС [2] до референсного события частота приема статинов составила 13,7 %, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – 29,3 %, ацетилсалициловой кислоты – 28,7 %. В задачи нашей работы не входила оценка догоспитальной терапии, однако, учитывая выраженный характер многососудистого поражения по данным КАГ (наличие гемодинамически значимого стеноза в 3,6 (1,9) КА), можно утверждать, что исходная профилактика сосудистого события была неэффективной.

Важность и эффективность профилактической составляющей, в первую очередь первичной профилактики, продемонстрирована в большом количестве работ [21, 34, 61, 62] и рекомендаций [17, 40, 44, 64, 113, 114, 127] и требует широкого освещения в средствах массовой информации, принятия государственных мер для повышения приверженности пациентов к немедикаментозной и медикаментозной терапии.

С другой стороны, необходимо продолжение исследования региональной специфики течения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии от факторов риска до клинически манифестированных форм [42, 47]. Межрегиональные различия обусловлены ресурсными и экономическими особенностями [38], климатическими условиями [19, 43]. Не исключено, что климатические особенности Пермского края в виде продолжительной и низкотемпературной зимы, длительных периодов короткого светового дня вносят вклад в увеличение риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии и ИМ. Так, на популяции Ивановской области выявлена избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимнее время, в том числе и ИМ [19].

При анализе данных из 78 анализируемых в работе признаков отобрано 15 для создания математической модели прогнозирования риска летального исхода в течение 1, 6 месяцев и 1 года с момента индексного события. Для пациентов с ИМспST, подвергнутых реперфузионной терапии ($n = 320$), выполнена разработка прогностической модели. Тип реперфузионной терапии как интегральный показатель, взаимосвязанный с определенными половозрастными характеристиками, определяет прогноз пациента в ближайшем и отдаленном периодах. Построение

комплексной модели у пациентов исследуемой группы, из 15 признаков выявило следующее сочетание наиболее значимых интегральных факторов, которые определяют риск летального исхода: возраст, тип реперфузионной терапии (ТЛТ/ФИС/первичное ЧКВ), расчетное количество риска кровотечений по шкале CRUSADE и количество сегментов коронарных артерий, имеющих гемодинамически значимое поражение. Анализ сочетания данных признаков позволил разработать прогностическую модель оценки риска госпитальной, 30-дневной, 6- и 12-месячной летальности со значением коэффициента детерминации, равным 0,38; 0,53; 0,18 и 0,39 соответственно. Модель позволяет рассчитать вклад каждого из этих факторов с возможностью индивидуального подхода во вторичной профилактике и максимального снижения риска кровотечений, при его высоких значениях. Данная модель позволяет выполнить динамическую оценку риска летального исхода как при поступлении пациента в стационар, так и в момент его выписки.

В представляемой работе продемонстрированы гендерные особенности ИМспСТ, влияющие на своевременность оказания медицинской помощи, выбор реперфузионной терапии. Так, в группе женщин отмечено удлинение времени вызова «03» до 120 минут (Q1–Q3 : 65–191) по сравнению с группой мужчин – 98 минут (Q1–Q3 : 60–156) ($p = 0,01$). Позднее обращение лиц женского пола за медицинской помощью обусловлено высокой долей атипичного проявления болевого синдрома [56, 141, 156], психологическими особенностями [13, 51]. Полученные данные определяют необходимость усиления работы по информированию именно лиц женского пола о первых признаках сосудистой катастрофы и важности своевременного обращения за медицинской помощью. Наши данные несколько отличаются от данных регистра РЕКОРД-3 [33], по результатам которого женщины с ОКС с подъемом сегмента ST также имели старший возраст, неблагоприятный исходный соматический фон и прогноз для жизни (летальность 17,5 % против 6,3 % в группе мужчин). Однако половых различий по времени от начала болевого синдрома до госпитализации в стационар, в отличие от нашей работы, в регистре РЕКОРД-3 не установлено.

Эффективная ТЛТ, оцениваемая как успешная при количестве баллов 2–3 по шкале TIMI, зарегистрирована в 62,0 % случаев, что сопоставимо с результатами исследований TIMI-1, GUSTO-1, ASSENT 1 и 2 [57, 73]. Однако с учетом того, что только полное восстановление кровотока TIMI-3 ассоциировано с максимальным снижением летальности [158], нами проведен анализ с выделением трех подгрупп TIMI 0–1, TIMI-2 и TIMI-3. При этом «идеальное» восстановление кровотока зафиксировано в 36,2 % (58/160) случаев, что значительно ниже данных, представленных в литературе 50 % [57]. Столь низкая частота эффективной ТЛТ, с нашей точки зрения, может быть объяснена поздним обращением пациентов за медицинской помощью, так медиана времени «симптом – ПМК» в группе составила 97,5 (Q1–Q3 : 60–156,3) минуты, а времени «симптом – игла» – 120 (Q1–Q3 : 78,3–196,3) минут. Полученные данные в очередной раз отражают важность информирования пациентов о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью, так как наибольшая результативность ТЛТ наблюдается у пациентов высокого риска, включая пожилых, и когда терапия начинается ранее 2 часов от начала симптомов [88].

Одна из задач нашей работы включала оценку чувствительности и специфичности неинвазивных критериев догоспитальной ТЛТ. Так, проведение немедленной КАГ с последующим спасительным ЧКВ необходимо в случае наличия критериев неэффективного тромболиза (отсутствие снижения степени элевации сегмента ST < 50 % через 60–90 минут после ТЛТ), гемодинамической или электрической нестабильности, усугубления ишемии, сохраняющегося болевого синдрома [32]. В европейских рекомендациях 2017 года по лечению ИМспST имеется указание, что рутинное раннее проведение КАГ показано во всех остальных случаях [64]. Однако на усмотрение кардиокоманды остается достаточно расплывчатым временной интервал проведения КАГ от 2 до 24 часов, в этом случае определяющими являются неинвазивные критерии оценки ТЛТ.

У обследованных пациентов догоспитальная ТЛТ была эффективна в виде купирования болевого синдрома у 81 % больных, у 55 % пациентов отмечена динамика снижения сегмента ST, реперфузионная аритмия регистрировалась в 26 %

случаев. Выявлено, что купирование болевого синдрома – малочувствительный, развитие реперфузионной аритмии – малоспецифичный признак эффективной ТЛТ. Динамика сегмента ST на догоспитальном этапе, несмотря на ее созависимость со степенью обструкции ИЗА, динамикой кардиоспецифических ферментов, также не может рассматриваться в качестве критерия эффективности ТЛТ в связи с ее низкими чувствительностью и специфичностью, не превышающими 50 %.

В нашей работе установлено, что неинвазивные критерии эффективности ТЛТ не могут использоваться в качестве маркера восстановления кровотока в ИЗА. Так, сочетание трех неинвазивных критериев, свидетельствующих об эффективности ТЛТ, у 17 % пациентов ассоциировано с отсутствием кровотока по ИЗА, а в 57 % случаев сопровождалось неадекватным кровотоком в ней (TIMI 2 балла). При этом раннее выполнение КАГ в рамках ФИС, по нашим данным, не ассоциировано со значимым увеличением количества геморрагических осложнений. Полученные нами результаты стратегически согласуются с данными других авторов [77, 167] о том, что проведение ранней рутинной КАГ с последующим обоснованным выполнением ЧКВ сопряжено со снижением количества реинфарктов и реишемии в ближайшем и отдаленном периодах в сравнении с выжидательной стратегией и не сопровождается увеличением количества инсультов и больших кровотечений [71].

Материалы нашей работы не могут подтвердить или опровергнуть итоги исследования ASSSENT-4, по результатам которого выполнение КАГ и ЧКВ в интервал менее 100 минут с момента введения тромболитика ассоциировано с ухудшением прогноза как по развитию геморрагических, так и ишемических событий [74]. Противоречивые результаты данной работы объяснены увеличением риска кровоизлияний в атеросклеротическую бляшку при раннем ЧКВ, а также неадекватностью подбора дозы абцексимаба, что привело к проявлению протромбогенного эффекта ТЛТ [50]. Однако результаты исследования ASSSENT-4 определили минимальный порог для проведения ЧКВ – не ранее чем через 100 минут с момента введения тромболитика (тенектеплазы). Безопасность и эффективность

проведения ФИС также продемонстрированы в исследованиях TRANSFER-AMI [54] и GRACIA-2 [142], в которых после успешной ТЛТ выполнение ЧКВ улучшало прогноз, если временной интервал между этими двумя вмешательствами составлял от 2 до 12 ч.

С учетом полученных нами данных в сочетании с анализом работ других авторов [74, 153] считаем необходимым внесение уточнений в алгоритм оказания медицинской помощи больным с ИМспСТ [64] с указанием временных промежутков для выполнения КАГ в рамках ФИС. В зависимости от времени доставки пациента в стационар, и незанятой рентеноперационной рассматривать оптимальное временное окно в течение 4 часов с момента выполнения ТЛТ, с максимальной задержкой по времени выполнения КАГ/ЧКВ до 24 часов (см. рис. 4.1, ГЛАВА 4).

При выполнении ЧКВ возможны различные варианты парентеральной гипокоагуляционной поддержки ЧКВ, в том числе назначение НФГ, эноксапарина, бивалирудина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша [31]. Рекомендации по применению НФГ при выполнении ЧКВ базируются на значительном клиническом опыте применения гепарина во всем мире [64]. При этом НФГ является препаратом сравнения в абсолютном большинстве клинических исследований [69, 78, 117, 124, 148, 154, 162, 163]. Ранее в сочетании с ТЛТ стрептокиназой назначение бивалирудина продемонстрировало положительный результат [106]. При этом действие бивалирудина не исследовалось на фоне применения фибринспецифичных тромболитиков, что, однако, представляется перспективным с учетом высокоуправляемого гипокоагуляционного эффекта бивалирудина в группе повышенного геморрагического риска.

В нашей работе осуществлена сравнительная оценка трех медикаментозных режимов антитромботической терапии у больных ИМспСТ при проведении ЧКВ, в том числе и при проведении ФИС с использованием альтеплазы или тенектеплазы, также выполнено исследование риска развития геморрагических осложнений, влияния на госпитальный и отдаленный прогноз. Суммарно в группе инвазивной стратегии ($n = 290$) применялись три варианта антитромботической терапии с использованием избирательного, обратимого, прямого ингибитора тромбина – бива-

лирудина (группа А ($n = 83$)), аргинин-глицин-аспартат-миметика и обратимого ингибитора агрегации тромбоцитов – эптифибатида (группа В ($n = 104$)), а также антикоагулянта прямого действия – гепарина натрия (группа С ($n = 103$)). При этом в группе пациентов ФИС ($n = 130$) дополнительная антитромботическая терапия представлена применением гепарина/бивалирудина/эптифибатида в 20,7/31,5/44,6 % без различий в зависимости от типа тромболитика.

Установлено, что в клинической практике назначение бивалирудина преобладает у лиц женского пола, после выполнения ТЛТ, что, в свою очередь, определяет превалирование расчетного геморрагического риска частоты летальных исходов в данной группе. Причиной данного факта является клиническое мнение о более высокой управляемости гипокоагуляции вследствие короткого периода полувыведения бивалирудина [45, 84]. Важно отметить, что, несмотря на достоверное увеличение расчетного риска кровотечений по шкале CRUSADE, (7,6 балла против 5,6 и 5,7 в группах эптифибатида и гепарина), в группе бивалирудина увеличения частоты больших и малых кровотечений не зафиксировано. В то же время среди всех включенных пациентов раннего тромбоза стента не зафиксировано. На жизненный прогноз в группе инвазивной стратегии с учетом поправки на пол и возраст характер антитромботической терапии не оказал значимого влияния: так, по госпитальному, 6-месячному прогнозу группы бивалирудина, эптифибатида и гепарина сопоставимы.

На основании полученных нами данных установлено, что в рамках ФИС соотношение эффективность/безопасность/экономичность финансовых затрат наиболее оптимальны по нашим данным у НФГ. Наша работа отчасти противоречит данным регистра РЕКОРД-3, в котором назначение НФГ в стационаре ассоциировано с неблагоприятным 6-месячным исходом у больных с ОКС (ОР 2,07; ДИ – 1,06–4,08; $p = 0,034$) [58]. Данное противоречие может быть объяснено меньшей эффективностью подкожного введения НФГ у пациентов в общей группе ОКС, в то время как его внутривенное введение как сопровождение ЧКВ у больных ИМспST не оказывает негативного влияния на прогноз.

Вероятно, в условиях достаточного финансирования применение бивалирудина может быть рассмотрено у пациентов при высоком геморрагическом риске, тромбоцитопении [115] с целью снижения частоты послеоперационных и геморрагических осложнений. Выбор данной тактики, с нашей точки зрения, наиболее обоснован у лиц женского пола при подборе ФИС, в том числе и с использованием фибринспецифичных тромболитиков – альтеплазы или тенектеплазы.

Избирательно для группы инвазивного лечения ИМспST ($n = 290$) применительно к отобранным 15 признакам создана математическая модель прогнозирования риска летального исхода в ближайшем (госпитальный период, 30 дней, 6 месяцев) и отдаленном (1 год) периодах.

Оценка количества баллов по шкале риска летального исхода TIMI имела хорошую предсказательную ценность применительно к госпитальному этапу ($p = 0,001$, $R_2 = 0,36$). Однако в рассматриваемой группе инвазивного лечения ИМспST ее 6-месячная и 12-месячная предсказательная ценность значительно снижалась ($p_6 = 0,01$, $R_{2_6} = 0,17$ и $p_{12} = 0,001$, $R_{2_{12}} = 0,31$).

При построении комплексной модели у пациентов с инвазивной стратегией лечения четыре интегральных фактора оказались наиболее значимыми в оценке прогноза по 4 временным точкам (госпитальная, 30-дневная, 6-месячная и 12-месячная летальность с нарастающим итогом) – оценка риска кровотечений по шкале CRUSADE и риска летальных событий TIMI, оценка кровотока в ИЗА по шкале TIMI и уровень ЛПНП, оцененный в течение госпитального этапа. Данная модель имеет максимальную предсказательную ценность для госпитального этапа: $R_{2_{\text{госпит}}} = 0,58$; $R_{2_{30\text{-дней}}} = 0,4$; $R_{2_{6\text{месяцев}}} = 0,36$; $R_{2_{12\text{месяцев}}} = 0,43$.

Таким образом, в процессе проведенной работы решена актуальная задача кардиологии – представлены клинические и прогностические характеристики вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у больных с ИМспST в условиях реальной клинической практики. ФИС сохраняет свою актуальность, определяет сопоставимый с первичным ЧКВ риск геморрагических осложнений, госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %. При этом в группе первичного ЧКВ госпитальная летальность составила 13,8 % при

выживаемости через 1 год 78,8 %. Неблагоприятный прогноз в группе первичного ЧКВ является следствием спасительного характера вмешательства, преобладания лиц старших возрастных категорий. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ не отражают восстановление кровотока по ИЗА и не могут рассматриваться в качестве маркера для решения вопроса о срочности проведения КАГ, выполнение которой оптимально в интервале до 4 часов с момента введения тромболитика. При инвазивной стратегии лечения ИМспСТ, в том числе у пациентов после ТЛТ (альтеплаза или тенектеплаза) режимы антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида, гепарина одинаково эффективны и безопасны в течение госпитального периода. Современные методы реперфузионного лечения ИМ определяют динамическое изменение вклада традиционных факторов риска неблагоприятного исхода, а предложенные математические модели являются информативными инструментами для оценки риска летального исхода, особенно у пациентов с инвазивным лечением ИМспСТ.

ВЫВОДЫ

1. Фармакоинвазивная стратегия лечения с использованием альтеплазы или тенектеплазы у больных с ИМспST в сравнении с первичным ЧКВ в клинической практике применяется чаще у мужчин (75,4 %), лиц работоспособного возраста, с неотягощенным кардиологическим и соматическим анамнезом, что ассоциировано с низким риском ТИМІ. ФИС имеет сопоставимый риск геморрагических осложнений, определяет госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ, такие как купирование болевого синдрома, положительная ЭКГ-динамика сегмента ST, развитие на фоне введения тромболитика реперфузионной аритмии, не отражают восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии. В 18 % случаев при наличии всех трех неинвазивных признаков эффективного ТЛТ по данным коронарографии кровотока по инфарктзависимой артерии отсутствует. Проведение КАГ и ЧКВ в течение первых 4 часов с момента введения тромболитика не сопровождается достоверным ростом геморрагических осложнений.

3. При инвазивной стратегии лечения ИМспST все три режима антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида, гепарина одинаково эффективны и безопасны, а пациенты имеют сопоставимые летальность и выживаемость в течение госпитального и ближайшего (6 месяцев) периодов.

4. Современные методы реперфузионного лечения ИМспST определяют динамическое изменение вклада традиционных факторов риска неблагоприятного исхода. У пациентов с ИМспST модели, разработанные на выборке пациентов с реперфузионной и инвазивной терапией, позволяют определить риск летального исхода в ближайшем и отдаленном (12 месяцев) периодах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИМспST применение ФИС с использованием альтеплазы или тенектеплазы в сравнении с первичным ЧКВ имеет сопоставимые эффективность и риск геморрагических осложнений, что определяет актуальность ее применения при невозможности выполнения чрескожного вмешательства в течение ближайших 60–120 минут с момента первого медицинского контакта.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ не отражают восстановление кровотока по ИЗА, что обуславливает необходимость раннего рутинного выполнения КАГ у пациентов с ИМспST после выполнения ТЛТ альтеплазой или тенектеплазой.

3. У пациентов с ИМспST при выполнении ЧКВ, в том числе и в рамках ФИС с применением альтеплазы или тенектеплазы, применение всех трех вариантов антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида, гепарина эффективно и безопасно.

4. Применение разработанной прогностической модели у пациентов с инвазивным лечением ИМспST позволяет определить риск летального исхода в течение 12 месяцев после индексного события.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
- ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЗА – инфарктзависимая артерия
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коронарная артерия
- КАГ – коронароангиография
- КДР – конечный диастолический размер
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОА – огибающая артерия
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
- ПКА – правая коронарная артерия
- ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
- ПМК – первый медицинский контакт
- ПСО – первичное сосудистое отделение
- РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера

РСЦ – региональный сосудистый центр

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

ТЛТ – тромболитическая терапия

ФВ – фракция выброса

ФГ – фибриноген

ФИС – фармакоинвазивная стратегия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

IQR – интерквартильный размах от 25-го до 74-го перцентиля

Me – медиана, 50-й перцентиль, второй квартиль

Q1 – первый квартиль, 25-й перцентиль

Q3 – второй квартиль, 75-й перцентиль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные регистра о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3 / Н.П. Кутишенко, Е.П. Калайджян, Д.П. Сичинава, В.А. Евдаков, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 88–93.
2. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2 / Л.Н. Малай, С.Ю. Марцевич, Л.В. Солохина, Ю.М. Бухонкина, К.Е. Пошатаев, Н.В. Гараева, А.Я. Лецкий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 55–62.
3. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов кровообращения: материалы расширенной коллегии Министерства здравоохранения Пермского края. – Пермь: Перспектива, 2016. – 28 с.
4. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, М.А. Старинская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – 11 (151). – С. 22–26.
5. Бломбек М., Антонович Й. Нарушение свертывания крови: практические рекомендации по диагностике и лечению: пер. с англ. – М.: Мед. лит., 2014. – 208 с.
6. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5–13.
7. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 годах // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 11–16.
8. Болезни сердца и сосудов: Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серриуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.

9. Бубнова С.С., Усачева е. В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – 1. – С. 3.
10. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3 / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, А.М. Кочергина, В.О. Леонова, А.Д. Эрлих // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 6–13.
11. Газарян Г.А., Захаров И.В., Голиков А.П. Чрескожные коронарные вмешательства у больных острым инфарктом миокарда после безуспешного тромболизиса // Кардиология. – 2011. – 1. – С. 50–54.
12. Ганюков В.И. Доказательная база приоритетной роли первичного чрескожного коронарного вмешательства в реваскуляризации больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 1. – С. 24–34.
13. Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова, З.Т. Раджапова, С.Ю. Мухтаренко // Клиницист. – 2016. – 10(3). – С. 58–63. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-58-63.
14. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Преимущества фармакоинвазивного подхода с использованием тенектеплазы в лечении больных с острым коронарным синдромом // Трудный пациент. – 2015. – 10. – С. 5–11.
15. ГОСТ Р 7.0.11-2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. – М.: Стандартинформ, 2012.
16. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. – М., 2014. – 103 с.
17. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: Нац. клинические рекомендации. – СПб., 2017. – 164 с.

18. Динамика лечения и госпитальных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в «неинвазивных» стационарах (данные регистров серии «РЕКОРД») / Л.В. Васильева, И.И. Шевченко, А.Д. Эрлих, В.А. Будяк, Р.Р. Исламов // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 5–10.

19. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009–2013 гг. / А.В. Концевая, Ю.А. Баланова, М.М. Лукьянов, М.Б. Худяков, О.А. Белова, С.В. Романчук // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – 11 (5). – С. 450–458.

20. Инструкция к альтеплазе [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7742.htm. (дата обращения: 21.02.2018).

21. Калинина А.М., Концевая А.М. Первичная профилактика инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста (15-летнее наблюдение): клинико-экономические аспекты проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10 (2). – С. 134–146.

22. Кардиология: Нац. руководство. Краткое издание / под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 816 с.

23. Костенкова В.А., Скородумова Е.А., Фёдорова А.Н. Результаты стентирования коронарной артерии в первые сутки инфаркта миокарда через 5 лет // Скорая медицинская помощь. – 2014. – № 1. – С. 64–66.

24. Кук-Суп Со. Клиническая интерпретация ЭКГ. Введение в электрокардиографию: пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 248 с.

25. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2016. – 480 с.

26. Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – Томск: STT, 2011. – 148 с.

27. Марченко С.П., Шихвердиев Н.Н., Хабулава Г.Г. Лечение пациентов кардиологического профиля. Современные хирургические возможности. Раздел 3. Ишемическая болезнь сердца и ее хирургическое лечение. – СПб., 2011. – 147 с.

28. Моделирование экономического эффекта увеличения объемов чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме в Самарской области / С.М. Хохлунов, А.В. Концевая, Д.В. Дупляков, И.А. Русов // Неотложная кардиология. – 2014. – № 1. – С. 18–25.

29. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в Российской популяции: методологические аспекты / А.В. Концевая, С.А. Шальнова, Е.И. Суворова [и др.] // Кардиология. – 2016. – 56 (12). – С. 54–62.

30. Неуспешное чрескожное коронарное вмешательство с последующим тромболизисом – есть ли место такому подходу в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST? / М.В. Позднякова, Т.В. Кислухин, И.А. Осадчий, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов // Неотложная кардиология. – 2016. – Т. 3. – С. 18–23.

31. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 года № 918н (Зарегистрировано в Минюсте 29.12.2012 № 26483) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7742.htm. (дата обращения: 12.02.2018).

32. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы): Приказ от 01 июля 2015 № 404ан (Зарегистрировано в Минюсте 20.07.2015 № 38092) [Электронный ресурс]. – URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/15396>. (дата обращения: 12.02.2018).

33. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3» / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 122–131.

34. Острый коронарный синдром/инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: учеб. пособие / С.М. Хохлунов, Д.В. Дупляков, Т.В. Павлова, И.С. Явелов; Самарск. гос. мед. ун-т. – Самара: Научно-технический центр, 2018. – 199 с.

35. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути к ее снижению // Кардиология. – 2009. – 2. – С. 63–70.

36. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре / А.Д. Эрлих, С.Т. Мацкеплишвили, Н.А. Грацианский, Ю.И. Бузиашвили // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 12. – С. 4–13.

37. Подгорная Е.М., Маркова Л.И., Теблосев К.И. Неинвазивная оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Лечащий врач. – 2016. – 2. – С. 36–39.

38. Потерянные годы потенциальной жизни, условия жизни. Ресурсные показатели системы здравоохранения и экономические показатели: сравнительная оценка регионов / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.Ю. Семенов, В.А. Выгодин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – 25 (3). – С. 132–138.

39. Резник Е.В., Генделин Г.Е., Сторожаков Г.И. Эхокардиография в практике кардиолога. – М.: Практика, 2013. – 212 с.

40. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_ostryim_infarktom_miokarda_s_podemom_segmenta_st_ekg/ (дата обращения 04.10.2014).

41. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах: Настольный справочник. – М.: Видар-М, 2010. – 228 с.

42. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. // Профилактическая медицина. – 2018. – 21 (1). – С. 32–38.

43. Самородская И.В., Семенов В.Ю., Бойцов С.А. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: факторы окружающей сре-

ды // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – 25 (5). – С. 260–265.

44. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции: Нац. рекомендации Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 8 (112). – С. 7–37.

45. Совет экспертов. Текущая позиция по бивалирдину // Российский кардиологический журнал. – 2015. – 2 (118). – С. 100–102.

46. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – 7 (2). – С. 158–166.

47. Сравнение регионов Российской Федерации по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006 и 2016 гг. / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2–2. – С. 98–99.

48. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, Е.М. Андреев, О.В. Заратьянц, О.Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 53–59.

49. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «Рекорд-2») / А.Д. Эрлих, М.С. Харченко, О.Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 14–22.

50. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – 9 (6). – С. 640–649.

51. Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В., Зубарев М.А. Депрессия и инфаркт миокарда: группы риска, диагностика, прогноз // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 5. – С. 60–66.

52. Тип тромболитического препарата и частота острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда / М.В. Мензоров, А.М. Шутов, В.А. Серов, Ю.В. Саненко, И.Ю. Гришенькин // Кардиология. – 2015. – 2. – С. 16–20.
53. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2013. – 2 (100), приложение 1. – С. 1–16.
54. Тромбоз стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца: классификация, причины и методы лечения. Систематический обзор / О. Тайманулы, И.Е. Сагатов, Е.С. Утеулиев, А.О. Мазыгулова, Т.В. Маслов // Вестник КазНМУ. – 2017. – 4. – С. 52–56.
55. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболитизиса / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, И.П. Зырянов, Н.А. Мусихина, С.С. Сапожников, А.Г. Такканд, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 2016. – 56 (2). – С. 5–10.
56. Шамес А.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. – М.: БИНОМ, 2013. – 178 с.
57. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 376 с.
58. Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11(151). – С. 8–14.
59. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // Кардиология. – 2016. – 56 (4). – С. 16–24.
60. Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Грацианский Н.А. Лечение и исходы острого коронарного синдрома, сочетающегося с фибрилляцией предсердий в «неинвазивном стационаре» // Российский кардиологический журнал. – 2017. – 1(141). – С. 89–94.
61. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и

других странах (часть 1) / Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов, С.А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2017. – 57 (S1). – С. 333–344.

62. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах (часть 2) / Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов, С.А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2017. – 57 (S3). – С. 5–16.

63. Явелов И.С. Тенектеплаза при признаках остро возникшей окклюзии коронарной артерии // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 30. – С. 2158–2163.

64. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – Aug 26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

65. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial) / J.P. Collet, K. Huber, M. Cohen [et al.] // Am J Cardiol. – 2013. – 112 (9). – P. 1367–1372.

66. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O’Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim [et al.] // Circulation. – 2013. – 127. – P. e362–e425.

67. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – 352 (12). – P. 1179–1189.

68. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: a randomized placebo-controlled trial / Z.M. Chen, L.X. Jiang, Y.P. Chen [et al.] // Lancet. – 2005. – 366. – P. 1607–1621.

69. An early invasive strategy versus ischemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of con-

temporary randomized controlled trials / H.C. Wijeyesundera, J.J. You, B.K. Nallamothu [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – 156. – P. 564–572.

70. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / The GUSTO Investigators // *N Engl J Med.* – 1993. – 329. – P. 673–682.

71. Armstrong P.W. 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 // *Eur Heart J.* – 2006. – 27. – P. 1530–1538.

72. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet.* – 2001. – 358 (9282). – P. 605–613.

73. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA / F. Van de Werf, H.V. Barron, P.W. Armstrong [et al.] // *Eur Heart J.* – 2001. – 22 (24). – P. 2253–2261.

74. 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. – 367. – P. 569–578.

75. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary per-cutaneous coronary intervention / T.Y. Wang, B.K. Nallamothu, H.M. Krumholz [et al.] // *JAMA.* – 2011. – 305 (24). – P. 2540–2547.

76. Bates E.R., Jacobs A.K. Time to treatment in patients with STEMI // *N Engl J Med.* – 2013. – 369 (10). – P. 889–892.

77. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction / B. Scheller, B. Hennen, B. Hammer [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – 42. – P. 634–41.

78. Benefit of transferring ST-segmentelevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Clinical perspective / D.S. Pinto, P.D. Frederick, A.K. Chakrabarti [et al.] // *Circulation*. – 2011. – 124. – P. 2512–2521.

79. Berwanger O., Nicolau J.C., Carvalho A.C. [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2018. – March 11. DOI:10.1001/jamacardio.2018.0612.

80. Betriu A., Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis // *Am J Cardiol*. – 2005. – 95 (1). – P. 100–101.

81. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes / M. Valgimigli, E. Frigoli, S. Leonardi [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – 373 (11). – P. 997–1009.

82. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial / S. Leonardi, E. Frigoli, M. Rothenbuhler [et al.] // *BMJ*. – 2016. – 354. – i4935.

83. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials / D. Capodanno, G. Gargiulo, P. Capranzano, R. Mehran, C. Tamburino, G.W. Stone // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2016. – 5 (3). – P. 253–262.

84. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality / G. Ndrepepa, S. Schulz, D. Keta [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2010. – 105 (2). – P. 163–167.

85. Boersma E. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients // *Eur Heart J*. – 2006. – 27 (7). – P. 779–788.

86. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T / E. Giannitsis, H. Steen, K. Kurz [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – 51. – P. 307–314.

87. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – 37 (42). – P. 3232–3245.

88. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction / M.D. Miedema, M.C. Newell, S. Duval [et al.] // *Circulation.* – 2011. – 124. – P. 1636–1644

89. Clinical outcomes in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomized trial / M. Sabate, S. Brugaletta, A. Cequier [et al.] // *Lancet.* – 2016. – 387 (10016). – P. 357–366.

90. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.J. Nordmann, P. Hengstler, T. Harr, J. Young, H.C. Bucher // *Am J Med.* – 2004. – 116 (4). – P. 253–262.

91. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT / P. Zocca, L.C. van der Heijden, M.M. Kok [et al.] // *EuroIntervention.* – 2017; Epub ahead of print.

92. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction / M.R. Le May, G.A. Wells, M. Labinaz [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – 46. – P. 417–424.

93. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolyse plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / H. Thiele, L. Engelmann, K. Elsner [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – 26. – P. 1956–1963.

94. 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. – 30. – P. 1598–1606.

95. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronaryintervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction:data from the French registry on acute ST-elevation myo-

cardial infarction (FAST-MI) / N. Danchin, P. Coste, J. Ferrieres [et al.] // *Circulation*. – 2008. – 118. – P. 268–276.

96. Consistency of benefit from an early invasive strategy after fibrinolysis: a patient-level meta-analysis / H. Abdel-Qadir, A.T. Yan, M. Tan [et al.] // *Heart*. – 2015. – 101(19). – P. 1554–1561.

97. Danchin N., Durand E., Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective // *Eur Heart J*. – 2008. – 29. – P. 2835–2842.

98. Demographic Yearbook of Russia – 2014: stat. sb. – M.: Rosstat, 2014.

99. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011 / T. Sugiyama, K. Hasegawa, Y. Kobayashi [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2015. – 4(3). – e001445.

100. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial / S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom [et al.] // *Lancet*. – 2010. – 376 (9748). – P. 1233–1243.

101. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery diseases / K.H. Bonaa, J. Mannsverk, R. Wiseth [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – 375 (13). – P. 1242–1252.

102. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C.P. Maas, J.W. Deckers, M.L. Simoons // *Lancet*. – 1996. – 348 (9030). – P. 771–775.

103. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data / P.G. Steg, D.L. Bhatt, C.W. Hamm [et al.] // *Lancet*. – 2013. – 382 (9909). – P. 1981–1992.

104. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome / J.M. Ten Berg, A.W. van 't Hof, T. Dill [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – 55 (22). – P. 2446–2455.

105. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events / D.L. Bhatt, G.W. Stone, K.W. Mahaffey [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – 368 (14). – P. 1303–1313.

106. Effectiveness of the transradial approach to reduce bleedings in patients undergoing urgent coronary angioplasty with GPIIb/IIIa inhibitors for acute coronary syndromes / M. De Carlo, G. Borelli, R. Gistri [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2009. – 74. – P. 408–415.

107. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial / S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius [et al.] // *JAMA.* – 2006. – 295 (13). – P. 1519–1530.

108. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered pre-hospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial / U. Zeymer, H.R. Arntz, B. Mark [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2012. – 101 (4). – P. 305–312.

109. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis / J. Silvain, F. Beygui, O. Barthelemy [et al.] // *BMJ.* – 2012. – 344. – P. e553.

110. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction also treated with clopidogrel / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, A. Dalby [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – 49. – P. 2256–63.

111. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for STElevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25 / H.D. White, E. Braunwald, S.A. Murphy [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – 28 (9). – P. 1066–1071.

112. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal.* – 2017. – 1–48. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.

113. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2015. – 32. – P. 2999–3054.

114. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – 33. – P. 2569–2619.

115. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [Электронный ресурс]. – URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/37/2541.full.pdf>. (дата обращения: 05.10.2014).

116. 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. – 358. – P. 2205–2217.

117. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction / P.W. Armstrong, A.H. Gershlick, P. Goldstein [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – 368. – P. 1379–1387.

118. Five-year survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy. The French registry on acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) 2005 cohort / N. Danchin, E. Puymirat, G. Steg [et al.] // *Circulation.* – 2014. – 129. – P. 1629–1636.

119. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes / V. Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, E. Prescott [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – 37 (1). – P. 24–34.

120. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 / G.A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – 70. – P. 1–25.

121. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation infarction: implication when selecting a reperfusion strategy / D.S. Pinto, A.J. Kirtane, B.K. Nallamothu [et al.] // *Circulation.* – 2006. – 114 (9). – P. 2019–2025.

122. 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, randomized multicenter trial / C.D. Mario, D. Dudek, F. Piscione [et al.] // *Lancet.* – 2008. – 371. – P. 559–568.

123. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales / R.M. West, B.A. Cattle, M. Bouyssie [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – 32 (6). – P. 706–711.

124. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty – Data from the CAPTIM randomized clinical trial / G. Steg, E. Bonnefoy, S. Chabaud [et al.] // *Circulation*. – 2003. – 108. – P. 2851–2856.

125. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses / F. D'Ascenzo, M. Bollati, F. Clementi [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – 167. – P. 575–584.

126. 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. – 343 (8893). – P. 311–322.

127. Katriotis D.G., Gersh B.J., Camm A.J. *Clinical cardiology. Current practice guidelines*. – Oxford: Oxford University Press, 2013. – 737 p.

128. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. – 2003. – 361. – P. 13–20.

129. Kyto V., Sipila J., Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients) // *Am J Cardiol*. – 2015. – 115(3). – P. 303–306.

130. Left ventricular function and infarct size 20 months after primary angioplasty for acute myocardial infarction / S. Halvorsen, C. Muller, B. Bendz, J. Eritsland, M. Brekke, A. Mangschau // *Scand Cardiovasc J*. – 2001. – 35. – P. 379–84.

131. 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. – 24 (1). – P. 94–104.

132. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – 29. – P. 2909–2945.

133. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction / A. Kastrati, A. Dibra, C. Spaulding [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – 28(22). – P. 2706–2713.

134. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis / L.J. Morrison, P.R. Verbeek, A.C. McDonald, B.V. Sawadsky, D.J. Cook // *JAMA.* – 2000. – 283. – P. 2686–2692.

135. Nallamothu B.K., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? // *Am J Cardiol.* – 2003. – 92 (7). – P. 824–826.

136. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2016. – 387 (10014). – P. 127–135.

137. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of future? / B.J. Gersh, G.W. Stone, H.D. White, D.R. Holmes Jr. // *JAMA.* – 2005. – 293. – P. 979–986.

138. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization / M.T. Roe, P.W. Armstrong, K.A. Fox [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – 367 (14). – P. 1297–1309.

139. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. – 357 (20). – P. 2001–2015.

140. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction / G. Montalescot, A.W. van't Hof, F. Lapostolle [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – 371 (11). – P. 1016–1027.

141. Prevalence of angina in woman versus men: a systematic review and meta-analysis international variation across 31 countries / H. Hemigway, C. Langenberg, J. Damant [et al.] // *Circulation.* – 2008. – 117. – P. 1526–1536.

142. Primary angioplasty vs. early routine postfibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, ran-

domized, controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, G. Pena [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – 28(8). – P. 949–960.

143. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE) / U. Zeymer, T. Hohlfeld, J. Vom Dahl [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – 117 (3). – P. 625–635.

144. Quantitative evaluation of myocardial single-photon emission tomographic imaging: application to the measurement of perfusion defect size and severity / T. Benoit, D. Vivegnis, J. Foulon, P. Rigo // *Eur J Nucl Med.* – 1996. – 23. – P. 1603–1612.

145. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 / ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* – 1988. – 2 (8607). – P. 349–360.

146. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – 372 (15). – P. 1389–1398.

147. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials / M. Madan, S. Halvorsen, C. Di Mario [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – 8 (1 Pt B). – P. 166–174.

148. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events / B. Nallamothu, K.A. Fox, B.M. Kennelly [et al.] // *Heart.* – 2007. – 93. – P. 1552–1555.

149. Reperfusion therapy for STEMI: is still a role for thrombolysis in era of primary percutaneous coronary intervention? / A.H. Gershlick, A.P. Banning, A. Myat, F.W. Verheugt, B.J. Gersh // *Lancet.* – 2013. – 382 (9892). – P. 624–632.

150. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in ESC countries / S.D. Kristensen, K.G. Laut, J. Fajadet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – 35. – P. 1957–1970

151. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – 31 (8). – P. 943–957.

152. 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. – 353(26). – P. 2758–2768.

153. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRA-CIA-3 randomized clinical trial / P.L. Sanchez, F. Gimeno, P. Ancillo [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – 3 (4). – P. 297–307.

154. Routine Early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction / W. Cantor, D. Fitchett, B. Borgundvaag [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – 360 (26). – P. 2705–2718.

155. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, A. Castro-Beiras [et al.] // *Lance.* – 2004. – 364. – P. 1045–1053.

156. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review / E.M. Bucholz, N.M. Butala, S.S. Rathore [et al.] // *Circulation.* – 2014. – 130 (9). – P. 757–767.

157. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI / F. Pedersen, V. Butrymovich, H. Kelbaek [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – 64 (20). – P. 2101–2108.

158. Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in large randomized trial of myocardial perfusion/ Importance of early and complete infarct artery reperfusion / GUSTO-I Investigators // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 1905–1911.

159. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial / F. Van De Werf, J. Adgey, D. Ardissino [et al.] // *Lancet.* – 1999. – 354. – P. 716–722.

160. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective randomized PLATO trial / P.G. Steg, R.A. Harrington, H. Emanuelsson [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Jul 30.

161. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – 36(35). – P. 2364–2372.

162. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up / P.R. Sinnaeve, P.W. Armstrong, A.H. Gershlick [et al.] // *Circulation*. – 2014. – 130(14). – P. 1139–1145.

163. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention / C.J. Terkelsen, J.T. Sorensen, M. Maeng [et al.] // *JAMA*. – 2010. – 304. – P. 763–771.

164. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States / S. Khera, D. Kolte, T. Gupta [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – 66 (18). – P. 1961–1972.

165. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction / P. Kaul, P.W. Armstrong, S. Sookram, B.K. Leung, N. Brass, R.C. Welsh // *Am Heart J*. – 2011. – 161(1). – P. 91–97.

166. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WES / C.M. Westerhout, E. Bonnefoy, R.C. Welsh [et al.] // *Am Heart J*. – 2011. – 161. – P. 283–290.

167. The Norwegian study on district treatment of STElevation myocardial infarction (NORDISTEMI) / E. Bohmer, H. Arnesen, M. Abdelnoor, A. Mangschau, P. Hoffmann, S. Halvorsen // *Scand Cardiovasc J*. – 2007. – 41. – P. 32–38.

168. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial / R.J. Peters, C. Joyner, J.P. Bassand [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – 29 (3). – P. 324–331.

169. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction / O. Frobert, B. Lagerqvist, G.K. Olivecrona [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – 369 (17). – P. 1587–1597.

170. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration / S.S. Jolly, S. James, V. Dzavik [et al.] // *Circulation.* – 2017. – 135 (2). – P. 143–152.

171. Ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with pharmacological thrombolysis (TREAT) [Электронный ресурс]. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298088> (дата обращения: 12.03.2018).

172. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR) / C.P. Gale, V. Allan, B.A. Cattle [et al.] // *Heart.* – 2014. – 100 (7). – P. 582–589.

173. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009 / A. Hartley, D.C. Marshall, J.D. Saliccioli, M.B. Sikkell, M. Maruthappu, J. Shalhoub // *Circulation.* – 2016. – 133 (20). – P. 1916–1926.

174. Troponin T concentration 3 days after acute ST-elevation myocardial infarction predicts infarct size and cardiac function at 3 months / E. Bohmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor, I. Seljeflot, S. Halvorsen // *Cardiology.* – 2009. – 13. – С. 207–212.

175. Verheugt F.W.A., Gersh B.J., Armstrong P.W. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy // *Eur Heart J.* – 2006. – 27. – P. 901–904.

176. White H.D. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial // *Lancet.* – 2001. – 358 (9296). – P. 1855–1863.

177. White H.D. Thrombolytic therapy in the elderly // *Lancet.* – 2000. – 356 (9247). – P. 2028–2030.