

ЛИТЕРАТУРА

1. Boshkov L.K. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies / Boshkov L.K., Warkentin T.E., Hayward C.P., [et al.] // Br. J. Haematol. – 1993 – № 84. – P. 322-328.
2. Gilorami B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study/ Gilorami B., Prandoni P., Stefani P.M., et al // Blood. – 2003. – № 101. – P. 2955-2959.
3. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunological type and the immunological type are closely linked in their pathogenesis. // Semin Thromb Hemost. – 1995. – № 21. – P. 106-116.
4. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen // Greinacher A., Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – 1994. – № 71. – P. 247-51.
5. Harenberg J. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options / Harenberg J., Jorg I., Fenyvess T. // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2002. – № 32. – P.289-294.
6. Hong A.P. Central venous catheter and upper extremity deep vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia / Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. // Blood. – 2003. – № 101. – P.3049-3051.
7. Ling E. Intraoperative heparin flashes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia // Ling E., Warkentin N.E. // Anesthesiology. – 1998. – № 89. – P.1567-1569.
8. Mar A.W. Skin necrosis following subcutaneous heparin injection // Mar A.W., Dixon D., Ibrahim K., Parkin J.D. // Australas J. Dermatol. – 1995. – № 36. – P.201-203.
9. Newman P.M. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation / Newman P.M., Chong B.H. // Blood. – 2000. – № 96. – P. 182-187.
10. Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage / Silver D., Kapsh D.N., Tsoi E.K. // Ann Surg. – 1993. – № 198. – P. 301-306.
11. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen / Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – № 71. – P.247-251.
12. Verma A.K. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients / Verma A.K., Levine M., Shalansky S.J., [et al.] // Pharmacotherapy. – 2003. – № 23. – P.745-753.
13. Visentin G.P. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes / Visentin G.P., Malic M., Cyganiak K.A., Aster R.H. // J. Lab. Clin. Med. – 1996. – № 128. – P.376-83.
14. Walegna J.M. Newer insights on the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. / Walegna J.M., Jeske W.P., Prechel M.M., Bakhos M. // Semin Thromb Hemost. – 2004. – № 30 (Suppl). – P. 57-67.
15. Askari A.T. Management Strategies in Antithrombotic Therapy/ Askari A.T., Messerli A.W., Lincoff A.M. – England, Wiley, 2007. – 350 p.
16. Warkentin T. E . Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis / Warkentin T. E ., Kelton J. G. // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 135. – P. 502-506.
17. Warkentin T. E . Temporal aspects of heparin – induced thrombocytopenia / Warkentin T. E ., Kelton J. G // N. Eng J. Med. – 2001. – № 344. – P. 1286-1292.
18. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 1330-1335.
19. Wester J.P. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients / Wester J.P., Haas F.J., Biesma D.H., [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – № 30. – P. 1927-1934.
20. Yirsh J . Heparin and low – molecular weight heparin: mechanism of action , pharmacokinetics , dosing , monitoring , efficacy , and safety / Yirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G. [[et al.]] // Chest. – 2001. – № 119. – P. 64 S -94 S.

© Копиця М.П., Литвин О.І., 2009

УДК: 616-005.8-085.273.55

ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.П. Копиця, Н.В. Титаренко, Н.В. Белая

Институт терапии имени Л.Т.Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

В обзорной статье представлены данные последних клинических исследований, регистров и практические рекомендации относительно реперфузионной терапии у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме. Оценены роль и место перкутанных коронарных вмешательств и догоспитальной тромболитической терапии в системе оказания помощи больным. Проведение догоспитального тромболитического является на сегодняшний день методом выбора в условиях нашей страны, который должен дополняться системным или спасательным перкутанным коронарным вмешательством.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: догоспитальная тромболитическая терапия, инфаркт миокарда

ДОГОСПИТАЛЬНИЙ ТРОМБОЛІЗІС: СТАН ПРОБЛЕМИ

М.П. Копиця, Н.В. Титаренко, Н.В. Біла

Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України, м. Харків, Україна

В оглядовій статті представлені дані останніх клінічних досліджень, реєстрів та практичні рекомендації стосовно реперфузійної терапії у хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегменту ST на електрокардіограмі. Проведена оцінка ролі та місця перкутанних коронарних втручань та догоспітальної тромболітичної терапії в системі оказання допомоги хворим. Проведення догоспітального тромболізу є на теперішній день методом вибору в межах нашої країни, який повинен доповнюватися системним або врятовуючим перкутанним коронарним втручанням.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: догоспітальна тромболітична терапія, інфаркт міокарду

PRE-HOSPITAL THROMBOLYSIS: STATUS OF PROBLEM

N.P. Kopytsa, N.V. Tytarenko, N.V. Belaya

Institution of therapy named L.T.Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

The article summarizes the available data of clinical trials, registries and current guidelines about reperfusion therapy in patients with acute coronary syndromes with ST-segment elevation on electrocardiogram. There were considered the role and place percutaneous coronary procedures and pre-hospital thrombolysis in medical care system in such patients. Pre-hospital thrombolysis can be considered as method of choice in our country and it must be supplemented with system or rescue percutaneous coronary intervention.

KEY WORDS: pre-hospital thrombolysis therapy, heart attack of myocardium

Во всем мире повсеместно регистрируется увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и особенно от самой опасной патологии – инфаркта миокарда (ИМ). На Украине в 2008 году зафиксировано 50326 ИМ (по данным Коваленко В.Н. [2]), тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 4707, из них догоспитально – у немногим более 100, ангиопластика со стентированием была проведена у 433 пациентов. Согласно приведенным статистическим данным, реперфузионную терапию получили всего лишь около 10% больных, что свидетельствует о неудовлетворительной системе оказания помощи больным с ИМ в нашей стране, не позволяет улучшить выживаемость больных и диктует необходимость пересмотра существующей тактики ведения больных в ранние часы. На выбор метода и исход реперфузии влияют множество факторов, но для того, чтобы получить самый лучший результат из возможных, должны быть стандартизованы руководства по неотложной помощи и дальнейшему ведению пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Основной проблемой в проектировании терапевтического протокола является расхождение в данных, полученных из реєстрів и рандомизированных клинических исследований (РКИ), и вопрос, как внедрить идеальные стратегии лечения в реальную клиническую практику. В данной статье суммируются данные относительно реперфузионной терапии – госпитальной и догоспитальной ТЛТ и перкутанних коронарних втручань (ПКВ) у пациентов с острым

ИМ с элевацией сегмента ST.

Настоящие рекомендации

Все имеющиеся руководства базируются на результатах РКИ, сравнивающих проведение первичных ПКВ и ТЛТ, так же как и на данных из реєстрів [4, 31]. Так как большинство руководств были опубликованы несколько лет назад, наиболее свежие результаты, очевидно, не были приняты во внимание. Все эксперты единогласны в том, что фактор времени является ключевым и реперфузионная терапия должна быть начата настолько рано, насколько это возможно. Американская Ассоциация сердца (ААС) и Американский колледж кардиологов (АКК) отдают предпочтение проведению догоспитального тромболитизиса перед ПКВ, подчеркивая этим, что время начала терапии важнее метода реперфузии. В рекомендациях ААС и АКК отмечено, что догоспитальный тромболитизис может быть проведен в случае, если получено подтверждение ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ, интерпретированной врачом на месте или переданной специалисту. Далее целесообразно заполнить реперфузионный проверочный лист, чтобы убедиться, что у пациента нет противопоказаний к проведению такой терапии, и для того, чтобы выявить пациентов высокого риска, которые получают больше преимуществ от проведения первичного ПКВ. **Догоспитальный тромболитизис необходимо провести в течение 30 мин с момента прибытия бригады скорой помощи к пациенту. Если фибринолитический препарат невозможно ввести на догоспитальном этапе и**

пациента транспортируют в госпиталь, в котором нет возможности проведения ПКВ, время дверь-игла (от прибытия в госпиталь до введения тромболитика) не должно превышать 30 мин. Однако, если в госпитале есть возможности для проведения ПКВ, время дверь-баллон (от прибытия в госпиталь до раздувания баллона в катетерной лаборатории) не должно превышать 90 мин [4]. В недавнем обновлении руководства АСС/АКК [4] эксперты настаивают на том, что пациентам, поступающим в госпиталь с возможностями проведения ПКВ, вмешательство должно быть начато в течение 90 мин от первого медицинского контакта с пациентом (приезда бригады скорой медицинской помощи) (уровень доказательности А). Если пациент поступает в центр, неоснащенный возможностью проведения ПКВ, и не может быть транспортирован в другой госпиталь и ему невозможно провести ПКВ в течение 90 мин от первого медицинского контакта, тромболитическая терапия должна быть начата не позднее 30 мин от поступления в госпиталь, если нет противопоказаний (уровень доказательности В). Целью организации системы помощи больным является интервал общего «ишемического времени» на этапах оказания помощи, не превышающий 120 мин. Целью для каждого шага лечения является следующее:

- время от начала симптомов до вызова скорой медицинской помощи – 5 мин;
- передача вызова диспетчером СМП бригаде СМП – 1 мин;
- прибытие бригады СМП на место вызова – 8 мин;
- проведение ЭКГ и решение вопроса о догоспитальной фибринолитической терапии, если это возможно, и время до проведения ТЛТ будет менее 30 мин;
- если решено доставить пациента в госпиталь без возможности проведения ПКВ, время «дверь-игла» должно быть менее 30 мин;
- если принято решение доставить пациента в госпиталь с возможностью проведения ПКВ, время от вызова СМП до начала введения баллона должно быть менее 90 мин (если пациент доставлен своим транспортом – время «дверь-баллон» не должно превышать 90 мин).

В последнем руководстве Европейского общества кардиологов [31] рекомендовано проведение реперфузии путем ПКВ, если вмешательство проводится опытным опера-

тором в течение 120 мин от первого медицинского контакта (вызова СМП) или в течение 90 мин от первого медицинского контакта, если пациент обратился в течение 2 часов от начала симптомов и имеет значительную площадь миокарда в зоне риска и низкий риск кровотечений. Первичное ПКВ целесообразно применять у пациентов с противопоказаниями к ТЛТ, так же этот метод реперфузии предпочтителен у пациентов с кардиогенным шоком. В других случаях, ТЛТ должна быть проведена так быстро, как только это возможно.

Если ТЛТ была безуспешна рекомендовано проведение спасательного ПКВ с обоснованной временной задержкой (до 12 часов от начала симптомов). Если тромболитическая терапия была успешна (снижение сегмента ST более, чем на 70% через 60-90 мин, реперфузионные аритмии, исчезновение боли в грудной клетке), проведение коронаронангиографии и ПКВ рекомендовано в отсутствие противопоказаний во временной промежуток 3-24 часа для того, чтобы избежать риска кровотечений и минимизировать риск реокклюзии коронарного сосуда [31]. Напротив, применение «облегченного» ПКВ (использование фибринолизиса или блокаторов гликопротеиновых рецепторов П₂-П₃ перед ангиопластикой не рекомендовано).

Институт NICE в Великобритании поддерживает проведение реперфузии путем проведения ТЛТ, рекомендуя для догоспитального тромболитического лечения новейшие агенты – ретеплазу и тенектеплазу. Назначение тромболитиков болюсом облегчает их применение, однако ни один из них не показал преимуществ перед альтеплазой в отношении долгосрочного прогноза. В исследовании GUSTO III, включившем 15060 пациентов, применение ретеплазы в сравнении с тенектеплазой не различалось во влиянии на 30-дневную летальность (7,47% в сравнении 7,24%) и кумулятивную частоту наступления смерти и инвалидизирующего инсульта (7,89% в сравнении с 7,91%). В исследовании ASSENT II, которое включило более 17000 пациентов, применение тенектеплазы оказало сопоставимое влияние на 30-дневную летальность (6,18% в сравнении с 6,15%) и комбинированную точку: смерти и нефатального инсульта (7,11% в сравнении с 7,04%) и частоту геморрагических инсультов (0,93% в сравнении с 0,94%). Фактор времени также является здесь решающим и терапия должна быть начата в течение 12 часов от начала симптомов.

Европейский Институт по реанимации заявляет: тромболитическая терапия показана в отсутствие противопоказаний, если ПКВ невозможно

провести в течение 90 мин, или если продолжительность симптомов менее 3 часов и время до проведения ПКВ более 60 мин.

ПКВ показано, если его возможно провести в течение 90 мин, если тромболизис противопоказан, у пациентов с кардиогенным шоком, тяжелой сердечной недостаточностью или у поступивших позднее 3 часов от начала симптомов [6].

Сравнение тромболизиса с перкутанными коронарными вмешательствами у пациентов по данным рандомизированных клинических исследований

РКИ показали, что первичные ПКВ более эффективны, чем фибринолизис у больных с ИМ с элевацией сегмента ST, когда проводятся опытной бригадой в течение 90 мин от первого медицинского контакта [23]. Keely с соавт. оценивали 23 исследования, сравнивающие первичные ПКВ с ТЛТ с использованием стрептокиназы или фибринспецифического агента. Независимо от тромболитического препарата, первичное ПКВ было более эффективным [23]. Однако, как отмечено в мета-анализе 6 рандомизированных исследований, проведение догоспитального тромболизиса имело преимущество над его выполнением в условиях госпиталя в отношении больничной летальности и проведение его возможно было осуществить на 45 мин раньше, что потенциально могло сохранить больший объем миокарда и улучшить исходы, его применение ассоциируется со значительным 17% снижением госпитальной летальности по сравнению с лечением, начатым в госпитале [25]. Это особенно важно для стран и регионов, где вообще нет возможности для проведения ПКВ или нет возможности проведения инвазивных вмешательств круглосуточно.

Только одно исследование CAPTIM напрямую сравнивало проведение догоспитального тромболизиса и первичного ПКВ. У пациентов, которым был проведен тромболизис в течение 2 часов от начала симптомов, была отмечена строгая тенденция к снижению 30-дневной смертности, по сравнению с теми, которые подверглись первичному ПКВ. Во временном промежутке свыше 2 часов от начала симптомов различие между группами изменялось в сторону преимущества первичного ПКВ [29].

Результаты исследования CAPTIM согласуются с данными PRAGUE-2, которое показало, что если лечение было начато в течение 3 часов от начала симптомов, частота летальных исходов была идентичной, но если пациенты были рандомизированы позднее 3 часов от начала симптомов, летальность в группе тромболизиса была значи-

тельно выше [32]. Исследователи сделали вывод, что, если пациенты с ИМ с элевацией сегмента ST могут быть транспортированы в госпиталь с возможностью проведения ПКВ в течение 20-30 мин, их следует подвергнуть ПКВ. Если ПКВ невозможно провести в течение 60 мин, тромболитическая терапия должна проводиться вплоть до 3 часов от начала симптомов. ТЛТ не следует использовать, если от начала болевого синдрома прошло более 3 часов и тогда пациента необходимо направить в госпиталь для проведения ПКВ. Интересно отметить, что в мета-анализе исследований PCAT 30-дневная летальность была вдвое выше в группе фибринолизиса, если временная задержка проведения терапии увеличивалась с 1 часа до промежутка более 6 часов [9]. Частота реинфарктов также была выше в этой группе пропорционально времени отсрочки терапии, в группе ПКВ такой зависимости не регистрировали. Таким образом, временная задержка до проведения реперфузии остается центральным моментом в выборе реперфузионной стратегии [9].

Другим важным ключевым моментом является роль последующей ПКВ после догоспитального тромболизиса. В исследовании CAPTIM, 70% пациентов из группы тромболизиса подверглись ПКВ в течение месяца, 26% пациентам было проведено спасательное ПКВ. Следовательно, в этом исследовании реально сравнивали проведение первичного ПКВ и догоспитального тромболизиса с последующим ПКВ, если тромболизис был безуспешен [29]. Более того, роль проведения ПКВ в течение 24 часов после фибринолизиса была проверена в исследованиях GRACIA-1 [19] и CARESS-in-AMI [17]. В обоих примерах применение ПКВ после тромболизиса дает лучшие результаты, чем консервативное лечение. Исследование WEST расширило эту концепцию и сравнило применение тенектеплазы с назначением тенектеплазы и последующим обязательным ПКВ в течение 24 часов и первичное ПКВ с нагрузочной дозой клопидогреля. По результатам исследования был сделан вывод, что быстро проведенная фармакологическая реперфузия с последующим спасательным или рутинным ПКВ в течение 24 часов сопоставима с первичным ПКВ [5].

Данные крупных регистров

Критерии включения и исключения в РКИ лекарственных препаратов подразумевают, что в них представлены только идеальные случаи. Данные регистров предоставляют более реалистичский взгляд на стратегию терапии и исходы в общей популяции. Следовательно, результаты регистров

и РКИ часто не совпадают. Bjorkland et al. продемонстрировали, что годовая летальность у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, пролеченных тромболитиками в РКИ составила 8,8% по сравнению с 20,3% у пациентов, не включенных в РКИ, но леченных в госпитале, в котором проводят РКИ и 19,0% для пациентов, пролеченных в госпитале, в котором не проводят РКИ ($p < 0.001$ для обоих случаев). Таким образом, понятно, что более «легкие» пациенты отбираются для РКИ [8].

Французский регистр.

Первый национальный французский регистр в 1995 году показал эквивалентные результаты по годичной летальности у пациентов при использовании ТЛТ и первичных ПКВ. Однако, догоспитальный и госпитальный тромболитизис не анализировали отдельно, так как догоспитальный тромболитизис редко использовали в то время во Франции [15]. В регистре USIC 2000, метод реперфузионной терапии выбирали по определенным критериям, включая время до поступления в катетеризационную лабораторию и доступность бригады специалистов. В противоположность РКИ, результаты USIC 2000 показали преимущество догоспитального тромболитизиса [12].

Венский регистр.

Результаты регистра Вены пациентов с элевацией сегмента ST, который включил 1053 пациента с ОИМ, были подобны результатам исследования CAPTIM [22, 29]. Догоспитальный тромболитизис, если его начинали в течение 2 часов от начала симптомов, показал статистически недостоверную тенденцию к снижению летальности по сравнению с первичным ПКВ. Только небольшое количество пациентов подверглось первичным ПКВ в течение первых 2 часов. Как и в других регистрах и в исследовании CAPTIM, преимущество догоспитального тромболитизиса терялось, если время до его назначения увеличивалось. В общем, применение первичного ПКВ ассоциировалось с увеличением выживаемости по сравнению с догоспитальным тромболитизисом. Однако, хотя 91% пациентов подверглись коронарной интервенции (спасательной или рутинной), пока находились в госпитале, результаты не показали преимущество именно догоспитального тромболитизиса, скорее комбинации тромболитизиса и ангиографии с применением или без механических интервенций. Выводы отражают результаты РКИ: в течение 2 часов от начала симптомов, фибринолитическая терапия должна быть проведена, предпочтительнее на догоспитальном этапе, если первичное ПКВ невозможно провести в

течение 90 мин от первого медицинского контакта [22].

Шведский регистр.

В крупном регистре RIKS-HIA, применение догоспитального тромболитизиса показало лучшие исходы, чем использование госпитального тромболитизиса, но у пациентов, которые подверглись первичным ПКВ, отмечена более низкая летальность и частота реинфарктов и короче был госпитальный период [30]. Однако, несколько месяцев спустя та же группа исследователей доложила результаты тромболитической терапии у пациентов, леченных в машине скорой помощи до поступления в госпиталь [8]. В этой группе больных, средний возраст больных был сопоставим с возрастом пациентов, леченных с использованием первичного ПКВ. Интересно, что при сравнении 30-дневных и годовых результатов между группой пациентов, леченных догоспитально в машине скорой помощи, и группы первичной ангиопластики оказалось, что оба реперфузионных метода приводили к аналогичным результатам по уровню летальности: 5,4% против 4,9% через 30 дней и 7,2% против 7,6% через 1 год, соответственно [8, 30].

Временная задержка начала реперфузионной терапии оказалась очень важным фактором в группе тромболитизиса, так как при проведении его свыше 2 часов от начала болевого синдрома летальность резко возрастает. Различие было менее существенно в группе первичного ПКВ. В целом, временная задержка была ключевым моментом в преимуществе, получаемом от любого типа реперфузионной терапии, но потеря преимущества с увеличением временной задержки менее отчетливая в группе первичного ПКВ. Таким образом, авторы делают вывод, что в течение 2 часов от начала симптомов, пациенты должны подвергнуться догоспитальному тромболитизису, если первичное ПКВ невозможно провести в течение 4 часов [8]. Этот вывод, однако, не принимает в расчет результаты догоспитального тромболитизиса в машине скорой помощи

Американский регистр: Национальный регистр инфаркта миокарда (NRM1)

В Национальном регистре инфаркта миокарда изучали влияние различий во временной задержке между назначением тромболитизиса и первичных ПКВ у 192509 пациентов. В целом, применение первичного ПКВ показало более благоприятные результаты результаты, чем ТЛТ, но увеличение времени «дверь-баллон» минус «дверь-игла» ассоциировалось с увеличением смертности [24]. Временная точка, при которой ПКВ теряет свое преимущество по влиянию на смерт-

ность по сравнению с фибринолизом значительно варьирует в различных подгруппах: от 40 мин у пациентов менее 65 лет с передней локализацией инфаркта, поступивших в течение 2 часов от начала симптомов, до 179 мин у пациентов старше 65 лет с непередней локализацией инфаркта миокарда, поступивших позже 2 часов от начала симптомов. Успешность ТЛТ выше у пациентов, имеющих большой размер инфаркта, короткую продолжительность симптомов и низкий риск кровотечений. При пролонгации временного окна начала терапии ПКВ выигрывает у пациентов пожилого возраста, которые, по-видимому, имеют высокий риск внутрисерпного кровоизлияния [24, 31].

Международный регистр GRACE.

В регистре GRACE наблюдали 44372 пациентов с ИМ в период с 1999 по 2005 гг., ожидая увидеть улучшение исходов, когда следовали принципам медицины, основанной на доказательствах [20]. Пропорция пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которые подходили для любого типа реперфузионной терапии значительно не изменилась за время периода исследования, но пропорция лиц, подвергнутых ПКВ увеличилась на 37%, в то время как количество фармакологических реперфузий снизилось на 22%. Соответственно, снизилась частота внутрибольничной летальности и количество случаев кардиогенного шока. Использование рекомендуемой адреновантной фармакологической терапии за время наблюдения увеличилось. Таким образом, снижение летальности может быть объяснено увеличением опыта в применении инвазивных стратегий и более эффективным догоспитальным лечением, а также улучшением методов адреновантной терапии [20]. Результаты регистра GRACE показывают, что внедрение рекомендаций в клиническую терапию занимает основное место в улучшении помощи пациентам с ИМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Временной фактор

Не вызывает сомнений и логически понятно, что, чем короче временной интервал до проведения реперфузии, тем он чаще ассоциируется с благоприятными исходами [7, 9, 24]. Однако до сих пор продолжают дискуссии за и против использования тромболитика перед первичным ПКВ в первые 2 часа от начала симптомов. Данные некоторых исследований, включая результаты исследования CAPTIM и регистра USIC, показали, что догоспитальный тромболитик может быть предпочтительнее, если использовать его в первые 2 часа от начала симпто-

мов [12, 29]. Другие исследования показали, что применение первичного ПКВ лучше, независимо от времени назначения [9]; третьи – что только пациенты высокого риска получают преимущества от раннего применения тромболитика.

Успешность реперфузионной терапии при ИМ с элевацией сегмента ST зависит от времени назначения [24]. Тем не менее, данные регистров показали, что время 30 мин «дверь–игла» и 90 мин «дверь–баллон» вероятно трудно достичь [4]. Время «дверь–баллон» часто существенно выше в реальной клинической практике, чем в РКИ, в связи с, например, транспортировкой больных в госпиталь с возможностями проведения ПКВ, местными факторами (погода, удаленность, наличие персонала.) [26] Анализ 75% данных регистра NRM1 свидетельствует, что только у 4,2% пациентов, подвергшихся ПКВ, удастся достичь времени «дверь–баллон» менее 90 мин [26]. Этот факт свидетельствует о том, что существуют резервы улучшения оказания помощи таким больным, однако эта задача выглядит крайне сложной в свете недавних результатов исследования регистра GRACE: время до начала проведения ПКВ в период с 2000 по 2005 годы не изменилось [18].

Догоспитальный тромболитик: преимущества и ограничения

Догоспитальный тромболитик один из главных факторов, позволяющих уменьшить временную задержку при назначении реперфузионной терапии. Однако, его проведение ставит перед собой несколько организационных проблем, которые могут быть по-разному решены в различных странах и регионах. Значительное количество барьеров могут ограничивать реальное использование догоспитального тромболитика. Остается дискуссионным вопрос оптимальной организации догоспитальной помощи пациентом с инфарктом миокарда, когда ее оказывает бригада с врачом или же парамедики без участия врача. В исследовании 641 пациентов с ИМ, проводившемся в Финляндии, было установлено, что клинические результаты были лучше, когда пациента осматривал врач на этапе оказания первичной медицинской помощи в сравнении с аналогичными результатами, когда пациенту оказывали помощь парамедики.

Очевидно, что выбираемая система оказания помощи, вероятно, связана с процентным соотношением пациентов, которым тромболитик может быть проведен догоспитально. По данным французского регистра ИМ в 2005 году догоспитальный тромболитик был проведен 19% пациентам, составляя

2/3 всех случаев проведения тромболитической терапии [13]. Поэтому с практической точки зрения бригады неотложной помощи во Франции укомплектованы врачами и решение о назначении фибринолитиков принимает врач после оценки клинической картины и данных ЭКГ.

Комбинированная фармако-инвазивная стратегия

Одно из главных преимуществ первичных ПКВ над тромболитической терапией состоит в снижении риска повторного инфаркта. За последнее время в нескольких исследованиях активно изучается роль фармако-инвазивной стратегии (тромболизис с последующим выполнением коронароангиографии). Результаты исследований WEST и CARESS-in-AMI [5, 17] показали, что клинические результаты улучшались, если использовали тактику системного выполнения ПКВ после тромболитической терапии. В более позднем проекте TRANSFER-AMI у пациентов с ИМ умеренного или высокого риска, поступивших в госпитали без возможности проведения ПКВ, исследовали влияние немедленной транспортировки в центр для проведения коронарной ангиографии (в течение 6 часов от назначения тромболитика) в сравнении с более традиционной стратегией (немедленная транспортировка для пациентов только с безуспешным тромболизисом и выборочное проведение ПКВ после 24 часов для пациентов с успешным тромболизисом). В группе немедленной транспортировки ПКВ реально были выполнены 84% пациентам в сравнении с 62% пациентов в группе традиционной терапии. Количество достигнутых первичных конечных точек исследования (смерть, ре-инфаркт, застойная сердечная недостаточность, тяжелая возвратная ишемия или шок) было значительно ниже в фармако-инвазивной ветви, кроме того, у этих пациентов наблюдали явное снижение частоты повторных инфарктов и возвратной ишемии. По последним данным французского регистра 96% пациентов, которым был проведен тромболизис (2/3 из которых на догоспитальном этапе), подверглись коронарной ангиографии и 84% подверглись ПКВ во время госпитализации. Фармако-инвазивная стратегия привела к результатам, сопоставимым с первичным ПКВ, в отношении ранней и годичной летальности. Большинство ПКВ процедур были проведены в течение 24 часов от назначения тромболитической терапии. 30-дневная летальность была ниже у пациентов, которые подверглись ПКВ после тромболитического лечения (3,9% в сравнении с 9,2%, $p < 0,05$) [13]. Взятые вместе, эти результаты

свидетельствуют о том, что комбинированный фармако-инвазивный подход может быть лучшим выбором у пациентов, получивших тромболитическую терапию, по крайней мере, у пациентов с большим инфарктом миокарда.

Возраст

Трудности в оценке возможностей лечения у пожилых (75 лет и старше) происходят оттого, что эту возрастную категорию больных редко включают в РКИ. В исследовании FTT (5788 пациентов с ИМ старше 75 лет) продемонстрировано, что тромболизис снижал 35-дневную летальность с абсолютным снижением смертности 34 жизни на 1000 пациентов. Таким образом не следует отказываться от фибринолитической терапии у пожилых пациентов, однако у этих лиц выше риск смертности и внутричерепных кровотечений в сравнении с более молодыми больными. Поэтому каждый случай должен рассматриваться индивидуально, особое внимание нужно уделять оценке факторов риска и времени от начала болевого синдрома [1, 16].

Небольшое рандомизированное клиническое исследование показало, что проведение первичных ПКВ улучшает клинические исходы по сравнению с тромболизисом у пожилых пациентов [16], данные регистров также подтверждают этот вывод.

В целом, хотя ТЛТ может быть использована у пожилых пациентов тогда, когда она действительно показана, применение первичного ПКВ является предпочтительным решением в этой популяции больных.

Пол

В данных регистра USIC было показано, что все реперфузионные методики реже использовались у женщин, так же как и препараты адьювантной терапии. Среди пациентов младше 67 лет внутригоспитальная летальность была выше у женщин, чем у мужчин, не зависимо от использования реперфузионной терапии, в то время как не было различий в исходах между мужчинами и женщинами в возрасте старше 67 лет [28]. Аналогичные данные получены в исследовании RIKS-NIA для женщин младше 70 лет. Четкое объяснение этого факта отсутствует и дальнейшие исследования должны быть предприняты, чтобы выяснить ситуацию в этой области. В целом, нет доказательств, что эффективность тромболизиса и первичных ПКВ отличается у мужчин и женщин.

Локализация инфаркта миокарда

Локализация инфаркта миокарда – это еще один фактор, который влияет на исходы у пациентов с ИМ. В исследовании NRM1 пациенты с непередним инфарктом миокарда

да не имели преимуществ при проведении ПКВ перед догоспитальным тромболизисом по сравнению с пациентами с передним инфарктом миокарда.

Стратегии лечения в свете современных рекомендаций

Каждый пациент с ИМ нуждается в оценке факторов риска и преимуществ доступных видов терапии, чтобы принять единственно правильное решение. Первичное ПКВ представляется методом выбора у пожилых пациентов, несмотря на недостаточное количество доказательств, полученных из РКИ, независимо от того, какое время прошло от начала болевого синдрома [33]. С другой стороны, хотя в руководствах рекомендуют первичное ПКВ как первоочередное мероприятие, время от начала болевого синдрома и другие факторы риска тоже должны быть рассмотрены. Тромболизис, в особенности на догоспитальном этапе и у более молодых пациентов, приводит к отличным результатам, если проводится в максимально ранние сроки, и может являться предпочтительным методом терапии, когда катетеризационная лаборатория не доступна круглосуточно. Если решено проводить ТЛТ, рекомендуют препарат, который можно вводить болюсом для упрощения процедуры введения. Последующая транспортировка в центр, где есть катетеризационная лаборатория выглядит предпочтительной, так как появляется больше доказательств преимущества выполнения ПКВ после проведения фибринолитической терапии [14, 17].

Поскольку во многих регионах временной интервал от первого медицинского контакта до введения баллона остается слишком длительным, представляется целесообразным ведение мониторинга потери времени, что,

по всей видимости, поможет улучшить исходы. Медицинский работник, который первым попал на место случая, должен уметь снимать ЭКГ портативным прибором и при необходимости передать в центр для расшифровки опытным специалистом, решение нужно принять, опираясь на предпочтительный в данной ситуации вид реперфузии и учитывая доступность проведения ПКВ бригадой интервенционистов [21].

Заключение

Если рассматривать вопрос в целом, неясных моментов в проведении реперфузионной терапии в настоящее время осталось не так уж много, есть четкие временные границы проведения того или иного вида терапии. Хотя первичное ПКВ является стратегией выбора, проведение этой процедуры часто недоступно в необходимое временное окно. В этом случае должен быть рассмотрен тромболизис как первый шаг лечения с возможностью проведения системного или спасательного ПКВ. В странах и регионах, где ПКВ не является доступным круглосуточно, тромболизис остается единственным средством и должен быть проведен так быстро, как только это возможно, предпочтительно на догоспитальном этапе. Самые свежие данные, полученные как из регистров, так и из РКИ, говорят о том, что фармако-инвазивная стратегия, вероятно, предпочтительная тактика у пациентов, получивших ТЛТ. В связи с этим, необходимо создать организованную сеть клинической оценки, лечения и транспортировки и адаптировать ее к местным условиям для оптимального ведения пациентов с ИМ элевацией сегмента ST с последующим мониторингом клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов С.М., Целуйко В.И., Колиушко Г.И., и др. Эффективность тромболитической терапии в остром периоде инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста / Карлов С.М., Целуйко В.И., Колиушко Г.И., и др. // <http://thrombolysis.org.ua/education/articles/thrombolytic-ami-eldery>
2. В.М. Коваленко. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко. // <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/373>
3. Andersen H. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / Andersen H., Nielsen T., Rasmussen K., [et al], for the DANAMI-2 Investigators // *New Engl J Med.* – 2003. – Vol.349 –P.733-742.
4. Antman E.M. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines, for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee/ Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., [et al] // *Circulation.* – 2008. –Vol.117. – P.296-329.
5. Armstrong P., WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study/ Armstrong P. // *Eur Heart J.* –2006. – Vol.27. –P.1530-1538.
6. Arntz H.R., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes / Arntz H.R., Bossaert L., Filippatos G.// *Resuscitation.* – 2005. –

- Vol. 6751 – P.587-596.
7. Bassand J.P. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology/ Bassand J.P., Danchin N., Filippatos G., [et al]. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol.26 – P.2733-2741.
 8. Bjorklund E. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction / Bjorklund E., Stenestrand U., Lindback J., et al on behalf of the RIKS-HIA Investigators // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27 – P.1146-1152.
 9. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction / Boersma E., the PCAT-2 Trialists' Collaborative Group // *Eur Heart J.* – 2006 – Vol.27 – P.779-788.
 10. Cambou J.P. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics / Cambou J.P., Simon T., Mulak G. [et al]. // *Arch Mai Coeur Vaiss.* – 2007. – Vol.100- P.524-534.
 11. Danchin N. Effect of reperfusion therapy on long-term outcome in patients >70 years of age / Danchin N., Angioi M., Demicheli T., [et al]. // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol.90 – P.1142-1145.
 12. Danchin N., Blanchard D., Steg P., et al, for the USIC Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome / Danchin N., Blanchard D., Steg P., [et al], for the USIC Investigators. // *Circulation.* – 2004 – Vol.110 – P.1909-1915.
 13. Danchin N. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) / Danchin N., Coste P., Fejrieries J., [et al], for the FAST-MI Investigators. // *Circulation.* – 2008 – Vol.118 – P. 268-276.
 14. Danchin N. Pre-hospital thrombolysis in perspective./ Danchin N., Durand E., Blanchard // *European Heart Journal.* -2008. – Vol.29, N.23. – P.2835-2842.
 15. Danchin N. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the 'real world': one-year results from a nationwide French survey/ Danchin N., Vaur L., Genes N., [et al] // *Circulation.* – 1999. – Vol.99 – P.2639-2644.
 16. de Boer M.J. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy / de Boer M.J., Otteranger J.P., van't Hof A.W.J., [et al.] / de Boer M.J., Otteranger J.P., van't Hof A.W.J., [et al]. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol.39 – P.1723-1728.
 17. Di Mario C. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial / Di Mario C., Dudek D., Piscione F., [et al], on behalf of the CARESS-in-AMI investigators. // *Lancet.* - 2008. – Vol.371 – P.559-568.
 18. Eagle K.A. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go / Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H., [et al]. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29 – P.609-617.
 19. Fernandez-Aviles F. 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 / Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Castro-Beiras A., [et al]. // *Lancet.* – 2004. – Vol.364. – P.1045-1053.
 20. Fox K. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006 / Fox K., Steg P., Eagle K., et al, for the GRACE Investigators. // *JAMA.* – 2007. – Vol.297. – P.1892-1900.
 21. Henry T.D. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / Henry T.D., Sharkey S.W., Burke N., [et al]. // *Circulation.* – 2007. – Vol.116- P.721-728.
 22. Kalla K. Implementation of guidelines improves the standard of care. The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry) / Kalla K., Christ G., Karnik R., et al, for the Vienna STEMI Registry Group. // *Circulation.* – 2006. – Vol.113- P.2398-2405.
 23. Keeley E. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / Keeley E., Boura J., Grines C. // *Lancet.* – 2003.-Vol.361 – P.13-20.
 24. McNamara R. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / McNamara R., Wang Y., Herrin J., [et al], for the NRMI Investigators. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol.47 – P.45-51.
 25. Morrison L. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis / Morrison L., Verbeek P., McDonald A., [et al]. // *JAMA.* – Vol. 2000. – Vol.283 – P.2686-2692.
 26. Nallamothu B. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States. National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 Analysis / Nallamothu B., Bates E., Herrin J., [et al], for the NRMI Investigators. // *Circulation.* – 2005. – Vol.111 – P.761-767.
 27. Price L. A quality study of paramedics' attitudes to providing prehospital thrombolysis / Price L., Keeling P., Brown G., [et al]. // *Emerg Med J.* – 2005. – Vol.22 – P.738-741.
 28. Simon T. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women. Results from the French nation-wide USIC registries / Simon T., Mary-Krause M., Cambou J.P., [et al], on behalf of the USIC Investigators. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P.1282-1288.
 29. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty / Steg G.,

- Bonnefoy E., Chabaud S., [et al], for the Comparison of Angioplasty Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators // Circulation. – 2003. -Vol.108 –P.2851-2856.
30. Stenestrand U. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction / Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L., for the RIKS-HIA Registry. // JAMA. – 2006. – Vol.296. – P.1749-1756.
 31. Van de Werf F. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / Van de Werf F., Bax J., Betriu A., [et al]. //EHJ.- 2008. –Vol.29. – P.2909-2945.
 32. Widimsky P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / Widimsky P., Budesmsky T., Vorac D., [et al], on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators // Eur Heart J. – 2003. – Vol.24. – P.94-104.
 33. Zahn R. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction registry and the myocardial infarction registry/ Zahn R., Schiele R., Schneider S., [et al], for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol.37. – P.1827-1835.

© Копиця М.П., Тутаренко Н.В., Біла Н.В., 2009

УДК: 616.12-008.313-073.7

ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

В.Л. Кулик, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Интервал QT, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда и, в конечном итоге, функцию изгнания желудочков, имеет ключевое значение для сердечной деятельности. В ответ на нарушение структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов, патологические состояния, действие лекарственных препаратов, QT может изменяться как в большую, так и в меньшую сторону. В обзоре анализируются накопленные данные по изменениям QT и его дисперсии при основных патологических состояниях и действиях различных групп лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продолжительность интервала QT, удлинение интервала QT, укорочение интервала QT, дисперсия интервала QT, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий

ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ

В.Л. Кулик, М.І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Интервал QT, що віддзеркалює процеси деполяризації та реполяризації міокарду та, в кінцевому підсумку, функцію вигнання шлуночків, має ключове значення для серцевої діяльності. У відповідь до порушення структури та функції іонних каналів кардіоміоцитів, патологічні стани, дію лікарняних засобів, QT може змінюватись як у більшу так і у меншу сторону. В огляді аналізуються накоплені дані по зміненням QT та його дисперсії при основних патологічних станах так дії різних груп лікарняних засобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тривалість інтервалу QT, подовження інтервалу QT, вкорочення інтервалу QT, дисперсія інтервалу QT, серцево-судинні захворювання, фібриляція передсердь

QT INTERVAL IN CARDIOLOGIC CLINICS

V.L. Kulyk, M.I. M.I. Iabluchanskyi

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

QT interval, reflecting depolarization and repolarization processes, and finally, ventricles ejection function has key value in cardiac activity. As response for structure and function abnormalities of cardiomyocytes ion channels, pathological states, drug effects, QT may change both prolongation and shortening. In review presented collected data on QT and its' dispersion changes in main pathological states and effects of various drug groups.

KEY WORDS: QT interval length, QT interval prolongation, QT interval shortening, QT interval dispersion, cardiac diseases, atrial fibrillation