

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST,

F. Van de Werf (председатель), D. Ardissino, A. Betriu, D. Cokkinos, E. Falk, K. Fox, D. Julian, M. Lengyel, F.J. Neumann, W. Ruzyllo, C. Thygesen, R. Underwood, A. Vahanian, F. Verheugt, W. Wijns

* Контактное лицо: Prof. dr. F. Van de Werf, Cardiology, Gasthuisberg University Hospital, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium.

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и опубликован в European Heart Journal, 2003;24:28-66

© 2003 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к лечению острого инфаркта миокарда продолжают меняться на основании результатов адекватно спланированных клинических исследований. Учитывая рост числа таких исследований и появление новых методов диагностики, Европейское общество кардиологов приняло решение пересмотреть рекомендации 1996 г. и сформировало специальную рабочую группу. Необходимо подчеркнуть, что даже результаты прекрасных клинических исследований могут интерпретироваться по-разному, а подходы к лечению нередко ограничиваются имеющимися средствами. Соответственно, при выборе стратегии ведения больного все большее значение приобретает эффективность затрат на лечение.

При подготовке новых рекомендаций члены рабочей группы попытались оценить пользу или эффективность стандартных методов лечения, а также качество данных, которые их обосновывают. Были выделены следующие классы рекомендаций.

Класс I – польза или эффективность соответствующего метода лечения доказаны и/или общеприняты.

Класс II – данные о пользе/эффективности метода лечения противоречивы и/или мнения экспертов расходятся.

IIa – больше доказательств пользы/эффективности лечения.

IIб – польза/эффективность убедительно не установлены.

Класс III – доказаны бесполезность/неэффективность метода лечения или в некоторых случаях его вред.

Кроме того, выделены 3 уровня доказательств.

A – результаты по крайней мере двух рандомизированных клинических исследований.

B – результаты одного рандомизированного клинического исследования и/или мета-анализа или нерандомизированных исследований.

C – мнение экспертов, базирующееся на результатах исследований или собственном опыте.

Предлагаемые рекомендации, как и любые подобные документы, не являются обязательными. Выбирать лечение следует с учетом индивидуальных различий пациентов, а также с учетом клинического опыта и здравого смысла.

Определение острого инфаркта миокарда

Дать определение инфаркту миокарда можно на основании клинических, электрокардиографических, биохимических и морфологических характеристик [1]. Общепринято, что термин "инфаркт миокарда" отражает некроз сердечных миоцитов, вызванный длительной ишемией.

На ЭКГ могут быть выявлены признаки ишемии миокарда (изменения ST-T) и некроза (изменения комплекса QRS). Выделены рабочие критерии формирующегося инфаркта миокарда при наличии соответствующих клинических симптомов: (1) впервые выявленный подъем сегмента ST (в точке J $\geq 0,2$ мВ в отведениях V_{1-3} и $\geq 0,1$ мм в других отведениях) и (2) депрессия сегмента ST или изменения зубца T. Признаками сформированного инфаркта миокарда служат любой зубец Q в отведениях V_{1-3} или широ-

кий зубец Q $\geq 0,03$ с в отведениях I, II, aVL, aVF, V₄₋₆. Инфаркт миокарда может быть диагностирован при повышении уровня биомаркеров в сыворотке крови на фоне клинических признаков острой ишемии миокарда. Предпочтительным показателем повреждения миокарда является сердечный тропонин (I или T), который характеризуется почти абсолютной специфичностью и высокой чувствительностью. Альтернативой может служить активность MB-фракции КФК, которая по тканевой специфичности уступает сердечному тропонину, но позволяет надежно подтвердить наличие необратимого поражения миокарда. Уровни сердечного тропонина или MB-КФК считаются повышенными, если они превышают 99-й перцентиль в соответствующей выборке.

В настоящих рекомендациях обсуждается ведение больных, у которых имеются симптомы ишемии и стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ. У большинства таких больных отмечается типичный рост уровней маркеров некроза миокарда и развивается инфаркт с зубцом Q. Специальной рабочей группой Европейского общества кардиологов разработаны рекомендации по лечению больных с симптомами ишемии миокарда, но без стойкого подъема сегмента ST.

Патогенез острого инфаркта миокарда

Причиной острого коронарного синдрома практически всегда является внезапное ухудшение коронарного кровотока в результате тромбоза на фоне атеросклероза, который может сопровождаться или не сопровождаться вазоспазмом [3]. Клиническая картина и исходы заболевания зависят от локализации окклюзии и длительности ишемии миокарда. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST обычно наблюдается стойкая и полная окклюзия коронарной артерии тромбом. В 2/3 – 3/4 случаев развитию фатального коронарного тромбоза предшествует внезапный разрыв "уязвимой" бляшки (критериями уязвимости считают воспаление, наличие большого числа липидов или тонкой фиброзной оболочки бляшки) [4]. В остальных случаях причиной тромбоза служат другие менее изученные механизмы, такие как эрозия бляшки. Почти в 3/4 случаев тромб развивается в области бляшки небольшого размера, которая вызывает легкое или умеренное сужение коронарной артерии [4]. Тем не менее, при выраженному стенозе риск развития инфаркта миокарда выше, чем при легком [5]. При полной окклюзии коронарной артерии инфаркт миокарда развивается через 15-30 минут после начала ишемии (при отсутствии коллатерального кровотока). Он начинается с субэндокарда и постепенно переходит на субэпикард. Реперфузия, в том числе открытие коллатералей, позволяют избежать некроза миокарда, в то время как сохранение

небольшого остаточного кровотока защищает миокард до завершения реперфузии.

Тромбообразование при разрыве бляшки является динамичным процессом. Тромбоз и тромболизис, часто сопровождающиеся вазоспазмом, начинаются одновременно и вызывают интермиттирующую обструкцию кровотока и эмболизацию дистальных участков артерии [3,6]. Последняя может привести к окклюзии микрососудов, которая препятствует успешной реперфузии миокарда несмотря на восстановление проходимости эпикардиальной инфаркт-связанной артерии [7]. При коронарном тромбозе первоначальной причиной обструкции кровотока обычно служит агрегация тромбоцитов, в то время как позднее образуется фибрин, вызывающий стабилизацию хрупких тромбоцитарных тромбов [6]. Таким образом, важную роль в процессе образования тромбов в коронарных артериях играют как тромбоциты, так и фибрин.

Естественное течение острого инфаркта миокарда

Оценить истинное естественное течение острого инфаркта миокарда сложно по ряду причин: возможность скрытого инфаркта, высокая частота острой коронарной смерти вне стационара и различие методов диагностики этого состояния. В популяционных исследованиях [8,9] смертность в течение первого месяца после инфаркта миокарда составляла 30-50%, а примерно половину случаев смерти регистрировали в первые 2 ч. Высокая ранняя смертность мало изменилась на протяжении последних 30 лет [10]. Напротив, госпитальная смертность значительно снизилась. До появления отделений интенсивной терапии в 60-х годах она составляла в среднем 25-30% [11]. При систематизированном анализе результатов изучения смертности до внедрения тромболизиса в середине 80-х годов было показано, что она в среднем равнялась 18% [12]. Широкое использование тромболитических средств, аспирина и вмешательств на коронарных артериях привело к снижению общей смертности в течение первого месяца до 6-7%, по крайней мере у больных, принимавших участие в крупномасштабных клинических исследованиях. По данным недавно опубликованного исследования European Heart Survey, смертность в течение 1 месяца у больных с острым коронарным синдромом, сопровождавшимся подъемом сегмента ST, составила 8,4% [13]. В эпидемиологическом исследовании WHO-MONICA было убедительно доказано, что внедрение новых методов лечения ИБС ассоциируется со снижением частоты коронарных осложнений и 28-дневной летальности [9].

Еще много лет назад было установлено, что определенные факторы риска позволяют предсказать вероятность летального исхода у больных, госпитализированных с инфарктом миокарда [11]. Наиболее важное значение имели возраст, медицинский анамнез (сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда), распространность инфаркта миокарда и его локализация (передний или задний), низкое АД, тяжесть состояния по классификации Killip и степень ишемии миокарда (подъем и/или депрессия сегмента ST на ЭКГ). Эти факторы сохраняют свое значение и сегодня [14].

Цели лечения

Хотя главной целью лечения является профилактика смерти, у больных инфарктом миокарда не менее важно свести к минимуму дискомфорт и дистресс и ограничить распространение поражения миокарда. Выделяют 4 фазы лечения.

1. Неотложное лечение, когда необходимо быстро установить диагноз и оценить риск, купировать боль и предупредить остановку сердца.

2. Острая фаза – следует как можно быстрее провести реперфузию, чтобы ограничить распространение инфаркта миокарда, и бороться с острыми осложнениями, такими как острая сердечная недостаточность, шок и угрожающие жизни аритмии.

3. Подострая фаза – проводится лечение по поводу более поздних осложнений.

4. Оценка риска и меры профилактики прогрессирования коронарного атеросклероза, развития повторного инфаркта, сердечной недостаточности и смерти.

Эти фазы соответствуют лечению на догоспитальном этапе, в отделении интенсивной терапии и кардиологическом (общетерапевтическом) отделении, хотя между ними существует значительный перекрест, а выделение указанных фаз весьма условно.

НЕОТЛОЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и оценка риска

Быстрое установление диагноза и ранняя оценка риска у больных с острой болью в груди имеют важное значение для идентификации пациентов, у которых неотложные вмешательства могут улучшить прогноз. С другой стороны, если исключен диагноз острого инфаркта миокарда, то можно сосредоточиться на диагностике других кардиальных и некардиальных причин имеющихся симптомов.

Рабочий диагноз инфаркта миокарда обычно устанавливают на основании наличия интенсивной боли в груди, продолжающейся в течение 20 минут и более и не отвечающей на прием нитроглицерина. Ключами к диагнозу могут служить анамнез коронар-

ной болезни сердца и иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. Боль в сердце может быть нерезкой. Нередко пациенты, особенно пожилого возраста, жалуются на утомление, одышку и обмороки. Специфических физических признаков инфаркта миокарда нет, однако у большинства больных определяются симптомы активации вегетативной нервной системы (бледность, потливость) и артериальная гипотония или низкое пульсовое давление. Кроме того, могут быть выявлены нарушения ритма сердца, брадикардия или тахикардия, III тон и хрипы в нижних отделах легких.

Как можно быстрее следует зарегистрировать ЭКГ. Даже на ранней стадии она редко оказывается нормальной [15, 16]. В случае подъема сегмента ST или развития блокады левой ножки пучка Гиса необходимо провести реперфузционную терапию. Соответствующие меры целесообразно принимать как можно быстрее. Однако в острой фазе результаты ЭКГ часто оказываются неоднозначными, и даже у больных с подтвержденным инфарктом миокарда могут отсутствовать классические признаки в виде подъема сегмента ST и зубца Q. Электрокардиографию следует проводить повторно и оценивать ее динамику. В отдельных случаях для установления диагноза (истинного инфаркта задней стенки) может потребоваться регистрация ЭКГ в дополнительных отведениях, например, V₇ и V₈. Для выявления угрожающих жизни аритмий всем больным следует как можно раньше начать мониторирование ЭКГ.

В острую фазу инфаркта миокарда производится забор крови для определения сывороточных маркеров некроза, однако реперфузию не следует откладывать в ожидании результатов этих тестов. Повышение уровней маркеров некроза миокарда может быть полезным при решении вопроса о реперфузии, например, при наличии блокады левой ножки пучка Гиса.

В настоящее время стало возможным выполнение двухмерной эхокардиографии у больных с острой болью в груди. Нарушения региональной сократимости миокарда возникают в течение нескольких секунд после коронарной окклюзии еще до развития некроза [17]. Однако подобные изменения не являются специфическими признаками острого инфаркта миокарда и могут быть следствием ишемии или перенесенного ранее инфаркта. Двухмерная эхокардиография наиболее информативна в дифференциальной диагностике других причин боли в груди, таких как расслоение стенки аорты, перикардиальный выпот и массивная тромбоэмболия легочной артерии [18]. Отсутствие нарушений сократимости миокарда позволяет исключить обширный инфаркт миокарда. В сложных случаях может оказаться полезной коронароангиография.

Больным с острой болью в груди может быть проведена сцинтиграфия миокарда, хотя этот метод используется не часто [19,20]. Отсутствие изменений на сцинтиграммах миокарда с технецием-99m дает возможность исключить обширный инфаркт миокарда. Однако наличие изменений не может служить признаком острого инфаркта миокарда, за исключением тех случаях, когда известно, что они ранее отсутствовали. Тем не менее, подобные изменения указывают на наличие коронарной болезни сердца и необходимость дополнительного обследования.

Если острый инфаркт миокарда был исключен на основании анамнеза, ЭКГ и биохимических тестов, то может быть выполнена пробы с физической нагрузкой с целью диагностики коронарной болезни сердца.

Ранняя диагностика острого инфаркта миокарда

- Боль/дискомфорт в сердце.
- Подъем сегмента ST или развитие блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ при поступлении. Часто необходима регистрация ЭКГ в динамике.
- Повышение уровней маркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонины). Реперфузию не следует откладывать в ожидании результатов этих тестов.
- Двухмерная эхокардиография и сцинтиграфия миокарда помогают исключить острый инфаркт миокарда.

Купирование боли, одышки и тревоги

Купирование боли имеет очень важное значение не только с точки зрения облегчения состояния больного. Боль сопровождается активацией симпатической нервной системы, которая вызывает вазоконстрикцию и повышает нагрузку на сердце. Чаще всего применяют опиоиды внутривенно (например, морфин 4-8 мг, а затем по 2 мг каждые 5 мин, пока боль не пройдет). Внутримышечных инъекций следует избегать. Больным может потребоваться повторное введение анальгетиков. Побочные эффекты включают в себя тошноту и рвоту, гипотонию с брадикардией и подавление системы дыхания. Одновременно с опиоидами могут быть введены противорвотные средства. Артериальная гипотония и опиоиды обычно отвечают на введение атропина, а депрессия функции дыхания – на наркозон, который необходимо всегда иметь под рукой. Если повторное введение опиоидов не позволяет купировать боль, то иногда оказывается эффективной внутривенная инфузия бета-блокаторов или нитратов. Необходимо начать ингаляцию кислорода (2-4 л/мин) с помощью маски или трубы, особенно при наличии одышки и признаков сердечной недостаточности или шока. При решении вопроса о необходимости оксигенотерапии или в тяжелых случаях вентиляционной поддержки помогает неинвазивное мониторирование насыщения крови кислородом.

Естественной реакцией на боль и обстоятельства, сопровождающие сердечный приступ, является тревога. В связи с этим пациента необходимо постараться успокоить. При наличии выраженной тревоги может быть введен транквилизатор, хотя обычно достаточно применения опиоидов.

Купирование боли, одышки и тревоги

- Внутривенное введение опиоидов (морфин 4-8 мг; при необходимости повторно каждые 5 мин по 2 мг).
- Кислород (2-4 л/мин) при наличии одышки или сердечной недостаточности.
- Внутривенное введение бета-блокаторов или нитратов, если опиоиды не позволяют купировать боль.
- При необходимости транквилизатор.

Остановка сердца

Люди, не имеющие необходимых навыков и оборудования, должны начать первичные реанимационные мероприятия в соответствии с международными рекомендациями 2000 г [21]. Обученные парамедики и другие медицинские работники обязаны проводить специальные реанимационные мероприятия в соответствии с существующими рекомендациями [22].

ЛЕЧЕНИЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ И В СТАЦИОНАРЕ

Восстановление коронарного кровотока и реперфузия миокарда

У больных с клиническими признаками инфаркта миокарда и стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса при отсутствии явных противопоказаний следует выполнить механическую или фармакологическую реперфузию миокарда.

Фибринолитическая терапия

Доказательства эффективности

В рандомизированных клинических исследованиях тромболитические средства сравнивали с контролем или друг с другом более чем у 150 000 больных [23-25]. Эти исследования убедительно доказали пользу тромболизиса, начатого в первые 12 ч после появления симптомов инфаркта.

По данным анализа, выполненного Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT), тромболитическая терапия, начатая в первые 6 ч и через 7-12 ч у больных с подъ-

емом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса, позволяет предупредить соответственно 30 и 20 случаев смерти на 1000 больных. Польза тромболизиса, проведенного более чем через 12 ч после начала инфаркта, убедительно не доказана [23]. При мета-анализе не были специаль-но уточнены степень подъема сегмента ST и тип блокады левой ножки пучка Гиса. Однако в большинстве исследований критериями включения служили подъем сегмента $ST \geq 1$ мм или впервые развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование ISIS-2 [24] продемонстрировало эффективность аспирина, сочетание которого с тромболизисом позволяет предупредить развитие примерно 50 случаев смерти на 1000 больных. Польза терапии была сопоставимой в различных подгруппах больных, выделенных в соответствии с протоколом. Абсолютный эффект был максимальным при наличии самого высокого риска, хотя относительная польза лечения могла быть сопоставимой.

По данным FTT, у больных старше 75 лет, которым тромболизис проводили в течение 24 ч после появления симптомов, увеличение выживаемости было небольшим и не достигло статистической значимости [22]. В двух последних исследованиях (регистрах) [36,37] была подвергнута сомнению польза фибринолитической терапии у пожилых людей; в одном исследовании вред даже превосходил пользу [36]. Однако при повторном анализе, проведенном FTT, было показано, что примерно у 3300 больных в возрасте старше 75 лет, у которых определялись подъем сегмента ST или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, фибринолитическая терапия, начатая в первые 12 ч, привела к достоверному снижению смертности с 29,4 до 26% ($p=0,03$) [38].

Срок до начала терапии

Наибольшую пользу приносит тромболизис, начатый в кратчайшие сроки после появления симптомов. При анализе результатов рандомизированных исследований более чем у 6000 больных, которым тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном и госпитальном этапах, было установлено, что догоспитальный тромболизис приводит к достоверному снижению ранней смертности (на 15-20%) [39-41]. Задержка лечения на каждый час сопровождалась увеличением смертности на 1,6 случая на 1000 больных [23]. При мета-анализе 22 исследований [42] было выявлено более выраженное снижение смертности у больных, которым тромболизис проводили в первые 2 ч (на 44% против 20% при более позднем лечении). Результаты этих исследований, которые не предполагали рандомизацию больных с учетом сроков тромболитической терапии, сле-

дует интерпретировать осторожно. Тем не менее, они могут служить дополнительным непрямым подтверждением пользы догоспитального тромболизиса. Появление новых фибринолитических агентов, которые можно вводить в виде болюса, облегчает его выполнение.

Опасность тромболизиса

Тромболитическая терапия сопровождается небольшим, но достоверным увеличением риска инсульта (+3,9 на 1000 больных) [23] в первый день после начала лечения. Ранний инсульт является в основном следствием церебрального кровоизлияния, в то время как поздний инсульт чаще имеет тромботическое или эмболическое происхождение. В более поздние сроки у больных, получавших тромболитические средства, выявлена недостоверная тенденция к снижению частоты тромбоэмболического инсульта. Частично дополнительные случаи инсульта регистрируются у больных, которые в конечном итоге умирают. В целом на 1000 больных, получающих тромболитическую терапию, отмечается примерно два нефатальных инсульта. В половине случаев инсульт является средне-тяжелым или тяжелым. Предикторами внутричерепного кровотечения могут служить пожилой возраст, более низкая масса тела, цереброваскулярные заболевания или артериальная гипертония в анамнезе, повышение систолического и диастолического АД при поступлении [43-45]. Большие кровотечения другой локализации (требующие трансфузии крови или угрожающие жизни) развиваются у 4-13% больных [33,46]. Основными причинами геморрагических осложнений являются инвазивные вмешательства. Независимыми предикторами нецеребральных кровотечений служат пожилой возраст, более низкая масса тела и женский пол (как и у больных, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях).

Введение стрептокиназы и анистреплазы может привести к артериальной гипотонии, в то время как тяжелые аллергические реакции встречаются редко. Рутинное применение гидрокортизона не показано. При развитии гипотонии инфузию следует временно прекратить; пациент должен лежать с приподнятыми ногами. Иногда необходимо введение атропина или плазмозаменителей.

Сравнение

тромболитических агентов

В исследованиях GISSI-2 [27] и ISIS-3 [25] не было выявлено разницы в показателях смертности при применении стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена или анистреплазы. Добавление гепарина подкожно не приводило к дополнительному

снижению смертности. Однако в исследовании GUSTO [28] вместо стандартной схемы введения тканевого активатора плазминогена (3 ч) была использована ускоренная схема (90 мин). Ее применение в сочетании с внутривенной инфузией гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) позволяло избежать дополнительно 10 случаев смерти на 1000 больных. Риск инсульта при введении тканевого активатора плазминогена или анистреплазы выше, чем при инфузии стрептокиназы [24, 28]. В исследовании GUSTO при ускоренной инфузии тканевого активатора плазминогена в сочетании с гепарином зарегистрировано 3 дополнительных случая инсульта на 1000 больных по сравнению с инфузией стрептокиназы в сочетании с подкожным введением гепарина [28]. При оценке конечного эффекта необходимо принимать во внимание этот факт с учетом снижения смертности у больных, получавших тканевый активатор плазминогена. Изучались несколько схем применения этого препарата. Введение рекомбинантного активатора плазминогена (ретеплазы) не имеет преимуществ перед ускоренной инфузией тканевого активатора плазминогена, за исключением более простой схемы применения. Введение тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной с учетом массы тела, по влиянию на 30-дневную летальность сопоставимо с ускоренной инфузией тканевого активатора плазминогена и сопровождается меньшей частотой нецеребральных кровотечений и уменьшением потребности в трансфузиях крови. Использование тромболитических средств в виде болюса позволяет быстрее начать лечение на догоспитальном и госпитальном этапах и снижает риск ошибок при дозировании. Выбор тромболитического агента зависит от соотношения пользы и риска, а также доступности и стоимости [45]. При поздней терапии препараты, оказывающие более специфическое действие на фибрин, могут быть более эффективными [30, 33, 48].

Клиническое применение

Результаты клинических исследований убедительно доказали, что своевременный тромболизис и аспирин оказывают аддитивное благоприятное действие на риск осложнений и летальность у больных острым инфарктом миокарда. При наличии клинических признаков инфаркта миокарда и подъема сегмента ST или впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ тромболитическую терапию по возможности следует начинать на догоспитальном этапе.

Если отсутствуют четкие противопоказания, то лечение аспирином и фибринолитическими агентами у больных с клиническими симптомами инфаркта и

подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса целесообразно начинать как можно раньше. Реалистичная цель предполагает начало тромболизиса в течение 90 мин после вызова скорой помощи или в течение 30 мин после поступления в стационар. Если инфаркт миокарда развивается медленно, то диагноз должен быть подтвержден путем регистрации ЭКГ в динамике и повторного определения сывороточных маркеров некроза миокарда.

Тромболитическую терапию не следует начинать более чем через 12 ч после развития инфаркта миокарда, за исключением тех случаев, когда имеются признаки сохраняющейся ишемии миокарда и электрокардиографические показания к тромболизису. При отсутствии противопоказаний пожилым больным следует назначать тромболитические средства, если нельзя своевременно выполнить механическую реперфузию миокарда.

Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные и относительные противопоказания к тромболизису приведены в табл. 1. Следует отметить, что сахарный диабет и диабетическая ретинопатия не являются противопоказаниями к тромболитической терапии. Хотя травматичные реанимационные мероприятия считают относительным противопоказанием к этому методу лечения, тем не менее тромболизис на догоспитальном этапе может улучшить исходы у больных, у которых стандартные реанимационные меры оказались неэффективными [49].

Схемы тромболитической терапии

Дозы современных тромболитических средств приведены в табл. 2, в которой указана также необходимость в гепаринотерапии.

Повторное введение тромболитических средств

При наличии признаков реокклюзии или повторного инфаркта с подъемом сегмента ST или блокадой ножки пучка Гиса целесообразно провести повторный тромболизис, если нельзя выполнить механическую реваскуляризацию коронарной артерии [50]. Стрептокиназу и анистреплазу не следует вводить повторно, так как в течение по крайней мере 10 лет после их применения в крови циркулируют антитела к стрептокиназе, которые вызывают снижение активности этого препарата [51]. Альтеплаза (тканевый активатор плазминогена) и ее аналоги не вызывают образования антител. Повторное введение тромболитических агентов может привести к выраженным геморрагическим осложнениям.

Таблица 1. Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные противопоказания

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения
- ишемический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев
- повреждение или опухоль ЦНС
- обширная травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3 недель
- желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца
- кровоточивость
- расслоение стенки аорты

Относительные противопоказания

- транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев
- терапия пероральными антикоагулянтами
- беременность или первый месяц после родов
- травматические реанимационные мероприятия
- рефрактерная гипертония (sistолическое АД > 180 мм рт. ст.)
- тяжелое заболевание печени
- инфекционный эндокардит
- обострение язвенной болезни

Вспомогательная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия

Как уже указывалось, аспирин и тромболитики оказывают независимое аддитивное действие. Неясно, связан ли благоприятный эффект аспирина с усилением фибринолиза, профилактикой реокклюзии или подавлением микрососудистых последствий активации тромбоцитов. При поздней реокклюзии коронарной артерии аспирин снижал риск коронарных осложнений и в меньшей степени влиял на проходимость сосуда [52]. Первую дозу аспирина (150-325 мг) следует разжевать (назначать препарат с кишечнорастворимой оболочкой нецелесообразно). В последующем его применяют по 75-160 мг/сут. Если прием внутрь невозможен, то аспирин можно вводить внутривенно (250 мг).

Аспирин только частично подавляет агрегацию тромбоцитов, что послужило основанием для разработки блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибирующих конечный этап этого процесса. В ангиографических исследованиях [53-57] установлено, что применение этих препаратов в сочетании с пониженными дозами тромболитиков (половина дозы) и гепарина обеспечивает сопоставимое или более выраженное улучшение коронарного кровотока, чем терапия фибринолитиками в стандартных дозах, и сопровождается более полным снижением сегмента ST, что может указывать на улучшение реперфузии

Таблица 2. Схемы тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда

Препарат	Схема	Гепаринотерапия	Специфические противопоказания
Стрептокиназа	1,5 млн Ед в 100 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% физиологического раствора в течение 30-60 мин	Нет или гепарин в/в в течение 24-48 ч	Терапия стрептокиназой или анистреплазой в анамнезе
Альтеплаза (тканевой активатор плазминогена)	15 мг в/в в виде болюса 0,75 мг/кг в течение 30 мин, затем 0,5 мг/кг в течение 60 мин в/в. Суммарная доза не должна превышать 100 мг	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	
Ретеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена)	10 Ед + 10 Ед в виде болюса с интервалом 30 мин	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	
Тенектеплаза	Однократно в виде болюса в/в 30 мг – если масса тела <60 кг 35 мг – если масса тела 60-<70 кг 40 мг – если масса тела 70-<80 кг 45 мг – если масса тела 80-<90 кг 50 мг – если масса тела ≥ 90 кг	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	

В таблице указаны часто используемые схемы терапии. Всем больным при отсутствии противопоказаний назначают аспирин.

тканей. Клиническая эффективность и безопасность подобных комбинаций изучались в двух крупных исследованиях [58,59]. Снижения 30-дневной летальности или частоты внутричерепных кровотечений выявлено не было. Отмечено снижение частоты повторных инфарктов миокарда на госпитальном этапе лечения, но ценой увеличения частоты нецеребральных кровотечений (чаще всего спонтанных), особенно у пожилых людей. В связи с этим широкое применение тромболитиков в сниженной дозе в сочетании с абциксимабом или другими блокаторами GP IIb/IIIa не рекомендуется. Вопрос об эффективности комбинированной терапии в определенных подгруппах больных (например, у пациентов высокого риска или больных, которым может быть выполнено раннее чрескожное вмешательство на коронарных артериях) нуждается в дополнительном изучении.

Гепарин широко использовался во время и после тромболизиса, особенно в сочетании с тканевым активатором плазминогена. Гепарин внутривенно не улучшает лизис тромба [60], но способствует сохранению проходимости коронарной артерии в течение нескольких часов или дней после тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена [61,62]. Разницы проходимости коронарных артерий у больных, получавших стрептокиназу в сочетании с гепарином подкожно или внутривенно, выявлено не было [63]. Длительная внутривенная инфузия гепарина предупреждала реокклюзию после успешного тромболизиса, подтвержденного при ангиографии [64]. Инфузию гепарина, начатую после введения тканевого активатора плазминогена, можно прекратить через 24-48 ч. Внутривенное введение гепарина следует проводить под тщательным контролем; увеличение АЧТВ более 70 с ассоциируется с более высоким риском смерти, кровотечения и повторного инфаркта [65]. В последних нерандомизированных исследованиях было показано, что более частое мониторирование АЧТВ и подбор дозы гепарина могут способствовать снижению риска нецеребральных геморрагических осложнений [59,66].

Низкомолекулярные гепарины представляют собой фракции обычного гепарина. Они имеют ряд теоретических преимуществ перед стандартным гепарином: более эффективное подавление образования тромбина за счет более выраженной анти-Ха активности, предсказуемая фармакокинетика, менее значительное связывание с белками, меньшая активация тромбоцитов, низкий риск развития тромбозитопении и отсутствие необходимости в мониторировании АЧТВ. Низкомолекулярные гепарины изучались в крупных исследованиях у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Лишь недавно были начаты исследования с

целью оценки их эффективности в комбинации с тромболитическими агентами. В двух клинических исследованиях дальтепарин по сравнению с нефракционированным гепарином снижал риск рецидивирующей ишемии миокарда [67] и образования тромба в желудочке, но при более высокой частоте кровотечений [68]. В трех ангиографических исследованиях [69-71] при применении эноксапарина и дальтепарина была выявлена тенденция к уменьшению частоты реокклюзии и/или позднему восстановлению проходимости инфарктсвязанной артерии. В первом крупном исследовании ASSENT-3 низкомолекулярный гепарин эноксапарин (30 мг в/в в виде болюса и 1 мг/кг каждые 12 ч в течение максимум 7 дней) в сочетании с тенектеплазой [59] снижал риск развития повторного инфаркта или рефрактерной ишемии на госпитальном этапе по сравнению с гепарином. Частота внутричерепных кровотечений не увеличилась, в то время как частота нецеребральных геморрагических осложнений повысилась незначительно по сравнению с обычным гепарином. Кроме того, выявлена тенденция к снижению 30-дневной летальности в группе эноксапарина. Однако в исследовании ASSENT-3 PLUS [71a] применение эноксапарина в той же дозе на догоспитальном этапе привело к значительному увеличению частоты внутричерепных кровотечений по сравнению с таковой при введении нефракционированного гепарина. Этот неблагоприятный эффект отмечался только у больных в возрасте ≥ 75 лет. Прежде чем рекомендовать применение эноксапарина или других низкомолекулярных гепаринов в сочетании с тромболитическими агентами, необходимо провести более крупные исследования, особенно у пожилых людей.

В первых исследованиях прямые ингибиторы тромбина (гирудин, бивалирудин и аргатробан) обеспечивали улучшение результатов тромболизиса и снижение частоты кровотечений по сравнению с гепарином [72-74]. Однако в двух крупных клинических исследованиях гирудин не имел явных клинических преимуществ перед гепарином у больных, получающих тромболитические агенты [75,76]. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором бивалирудин применяли в комбинации со стрептокиназой [77]. Снижения 30-

Таблица 3. Дозы гепарина при тромболизисе

Гепарин	Болюс в/в: 60 Ед/кг (максимум 4000 Ед) в/в инфузия: 12 Ед/кг в течение 24-48 ч (максимум 1000 Ед/ч); целевое АЧТВ 50-70 с АЧТВ следует мониторировать через 3, 6, 12, 24 ч после начала лечения
---------	--

дневной летальности по сравнению с гепарином внутривенно выявлено не было. При применении бивалирудина в течение 48 ч отмечено значительное снижение частоты повторного инфаркта и недостоверное увеличение риска нецеребральных геморрагических осложнений. Бивалирудин не зарегистрирован в Европе. Рекомендуемые дозы гепарина приведены в табл. 3.

Чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Выделяют несколько вариантов чрескожных вмешательств на коронарных артериях в первые часы после развития инфаркта миокарда: первичное вмешательство, вмешательство в сочетании с фармакологическим тромболизисом и вмешательство при неэффективности фармакологической реперфузии.

Первичное вмешательство на коронарных артериях

Ангиопластика и/или стентирование без тромболитической терапии является методом выбора, если реваскуляризация может быть выполнена в течение 90 мин после обращения к врачу. Необходимым условием является наличие высококвалифициированного медицинского персонала. Это означает, что первичная реваскуляризация в острую фазу инфаркта может проводиться только в специализированных стационарах, которые имеют большой опыт вмешательств на коронарных артериях. В подобных центрах первичные вмешательства на коронарных артериях сопровождаются снижением летальности [78]. Если больной поступает в стационар, в котором отсутствуют условия для катетеризации коронарных артерий, то необходимо взвесить потенциальную пользу механической реваскуляризации и возможный риск (включая отсрочку в лечении) транспортировки пациента в ближайшую больницу, где может быть проведено вмешательство. Недавно в исследовании DANAMI-2 были сопоставлены результаты фармакологического тромболизиса и перевода больных в специализированный центр для первичного интракоронарного вмешательства [79]. В соответствии с протоколом время транспортировки не должно было превышать 3 ч после поступления. Медиана времени перевозки больного машиной скорой помощи была <32 мин, а медиана времени между поступлением в обычную больницу и началом интракоронарного вмешательства <2 ч. Инвазивное лечение привело к значительному снижению частоты комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инсульт и повторный инфаркт, в течение 30 дней (с 14,2 до 8,5%; $p<0,002$), в то время как снижение общей смертности оказалось недостоверным (с 8,6 до

6,5%; $p=0,20$). В исследовании CAPTIM при сравнении результатов тромболизиса на догоспитальном этапе (в машине скорой помощи) и первичного интракоронарного вмешательства не было выявлено разницы частоты этой комбинированной конечной точки (8,2 и 6,2% соответственно), а 30-дневная летальность была выше при инвазивном лечении (3,8 и 4,8%) [80].

Первичное чрескожное интракоронарное вмешательство обеспечивает эффективную реваскуляризацию и позволяет избежать риска кровотечений, характерного для тромболитической терапии. По данным рандомизированных клинических исследований, в высококвалифицированных центрах первичная механическая реваскуляризация сопровождалась более эффективным восстановлением коронарного кровотока, снижением частоты реокклюзии, улучшением остаточной функции левого желудочка и клинических исходов [81-87]. Стентирование коронарных артерий у больных инфарктом миокарда снижает необходимость в повторной реваскуляризации пораженного сосуда, но не приводит к достоверному снижению риска смерти или повторного инфаркта по сравнению с первичной ангиопластикой [88,89].

Наличие противопоказаний к тромболитическим средствам ассоциируется с увеличением риска осложнений и смертности [90]. У большинства таких больных может быть с успехом выполнена первичная механическая реваскуляризация коронарных артерий [91]. Она является также методом выбора у больных с шоком.

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях в сочетании с тромболизисом

В первых исследованиях чрескожные вмешательства после тромболизиса (проводили с целью улучшения реперфузии и снижения риска реокклюзии) сопровождались тенденцией к увеличению риска развития осложнений и смерти [92-94]. Накопление опыта и появление стентов и более мощных анти тромбоцитарных средств (блокаторов GP IIb/IIIa и тиенопиридинов) сделали подобные вмешательства эффективными и безопасными. В настоящее время изучается эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе и последующей механической реваскуляризации [95].

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях при неэффективности тромболизиса

Интракоронарное вмешательство может быть выполнено при сохранении окклюзии коронарной артерии после тромболитической терапии. В двух рандомизированных исследованиях [96,97] продемонст

Реперфузия миокарда

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательства
	I	IIa	IIb	III	
Реперфузия показана всем больным с болью/дискомфортом в груди <12 ч, сопровождающимися подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой ножки пучка Гиса на ЭКГ	X				A
Первичное вмешательство на коронарных артериях					
- метод выбора, если может быть выполнено в течение <90 мин квалифицированными специалистами	X				A
- показано при наличии шока и противопоказаний к тромболитическим средствам	X				C
- блокаторы GP IIb/III и первичное интракоронарное вмешательство без стентирования	X		X		A
стентирование					
Вмешательство на коронарных артериях при неэффективности тромболизиса					
- при неэффективности тромболизиса у больных с обширным инфарктом		X			B
Фибринолитическая терапия					
При отсутствии противопоказаний (см. табл. 1) и невозможности выполнения первичной механической реваскуляризации в течение 90 мин после обращения к врачу необходимо как можно быстрее начать тромболитическую терапию	X				A
- выбор тромболитика зависит от пользы и риска, доступности и стоимости		X			B
если симптомы сохраняются более 4 ч, то предпочтительное применение более специфичных средств, таких как тенектеплаза и альтеплаза	X				B
Дозы фибринолитиков и гепарина см. в табл. 2 и 3		X			B
- если возможно, тромболизис следует начинать на догоспитальном этапе	X				A
- при реокклюзии повторно применяют тромболитики, не обладающие иммуногенными свойствами	X				B
- если пациент не получает аспирин, то ему следует разжевать этот препарат (150-325 мг) (нечелесообразно использовать таблетки с кишечнорастворимой оболочкой)		X			B
- в сочетании с альтеплазой и ретеплазой назначают гепарин в дозе, подобранной в соответствии с массой тела, под контролем АЧТВ					
- сочетать гепарин со стрептокиназой не обязательно					

рирован определенный эффект ангиопластики инфарктсвязанной артерии. Хотя эффективность этого метода лечения высокая, тем не менее, нерешенной остается проблема отсутствия надежных неинвазивных методов оценки проходимости пораженной коронарной артерии. Результаты ряда исследований продемонстрировали целесообразность перевода больных в специализированный стационар для экстренного вмешательства на коронарных артериях. Подобные вмешательства у больных, получавших тромболитики в полных дозах и блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, могут осложниться выраженнымми кровотечениями.

Оценка состояния миокарда после фибринолиза или интракоронарного вмешательства

Хотя перфузия сцинтиграфия миокарда не часто используется в клинической практике, тем не менее она является информативным методом, который позволяет оценить динамику зоны ишемии миокарда после тромболитической терапии или чрескожного вмешательства на коронарных артериях. Технекий 99-т вводят внутривенно до лечения. Размер зоны ишемии миокарда может быть оценен в течение до 6 ч. При повторной сцинтиграфии измеряют окончательный размер инфаркта, который сравнивают с размером ишемической зоны [85,99].

Блокаторы GP IIb/IIIa и раннее интракоронарное вмешательство

В последние годы в рандомизированных исследованиях изучалась эффективность абциксимаба, который назначали в дополнение к механической реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии [89,100-102]. В исследовании RAPPORT [102] было показано, что этот препарат улучшает ближайший прогноз (летальность, инфаркт миокарда и необходимость в неотложной реваскуляризации) и снижает необходимость в стентировании в связи с неэффективностью ангиопластики. Однако в группе абциксимаба отмечено значительное увеличение частоты геморрагических осложнений, что, вероятно, было следствием достаточно высоких доз гепарина. Кроме того, применение абциксимаба не привело к достоверному снижению частоты комбинированной конечной точки (смерть, повторный инфаркт миокарда и реваскуляризация) в течение 6 мес. Роль абциксимаба при первичном чрескожном вмешательстве на коронарных артериях дополнительно изучалась в исследованиях ISAR-2, CADILLAC и ADMIRAL. В исследовании ISAR-2 [101] применение абциксимаба и гепарина в сниженной дозе при первичном стентировании сопровождалось значительным снижением суммарной частоты смерти, повторного инфаркта миокарда и реваскуляризации пораженной артерии через 30 дней, но не повлияло на частоту рестеноза, подтвержденного при ангиографии. В исследовании ADMIRAL абциксимаб, который вводили перед катетеризацией, улучшал ангиографические и клинические результаты первичного стентирования [100]. В наиболее крупном исследовании CADILLAC благоприятный эффект абциксимаба проявлялся только при первичной ангиопластике, но не стентировании [89].

Таким образом, результаты клинических исследований обосновывают применение абциксимаба в сочетании с гепарином в низкой дозе при первичной ангиопластике. Вопрос о целесообразности широкого применения этого препарата при первичном стентировании остается спорным.

Аортокоронарное шунтирование

Число больных, которые нуждаются в аортокоронарном шунтировании в острую фазу инфаркта миокарда, ограничено. Шунтирование показано при неэффективности чрескожного вмешательства на коронарных артериях, внезапной окклюзии коронарной артерии во время катетеризации, невозможности выполнения ангиопластики, кардиогенном шоке (у части больных), а также во время операций по поводу дефекта межжелудочковой перегородки или митральной регургитации, связанной с дисфункцией

или разрывом папиллярной мышцы.

Сердечная недостаточность и шок

Левожелудочковая недостаточность в острую фазу инфаркта миокарда ассоциируется с ухудшением ближайшего и отдаленного прогноза [103]. К клиническим проявлениям относятся одышка, синусовая тахикардия, III тон и хрипы в легких, которые первоначально выслушиваются в базальных отделах легких, однако затем могут распространяться на другие отделы. Выраженный застой крови в легких может не сопровождаться аускультативными изменениями. В острую фазу инфаркта миокарда необходимо регулярно проводить аускультацию сердца и легких, а также контролировать другие показатели жизнедеятельности.

К общим мерам относятся мониторирование сердечного ритма, контроль электролитного баланса и выявление сопутствующих заболеваний, таких как дисфункция клапанов или поражение легких. Застой крови в малом круге можно выявить с помощью портативного рентгеновского аппарата. Информативным методом оценки распространенности поражения миокарда, механической функции левого желудочка и диагностики дефекта межжелудочковой перегородки является эхокардиография. У больных тяжелой сердечной недостаточностью или шоком чрескожная или оперативная реваскуляризация может улучшить прогноз.

Степень сердечной недостаточности оценивают по классификации Киллипа [104]: класс I – отсутствие хрипов в легких или III тона; класс II – хрипы в легких (менее 50% легочных полей) или III тон; класс III – распространенные хрипы в легких (более 50% легочных полей); класс IV – шок.

Легкая и средне-тяжелая сердечная недостаточность

Необходимо быстро начать оксигенотерапию с помощью маски или интраназальной трубы. При этом следует соблюдать осторожность при наличии хронического заболевания легких. Рекомендуется мониторирование насыщения крови кислородом.

Легкая сердечная недостаточность часто быстро отвечает на введение диуретиков, например, фуросемид, который вводят медленно внутривенно в дозе 20-40 мг (при необходимости каждые 1-4 ч). При отсутствии необходимого эффекта показано внутривенное введение нитроглицерина или прием нитратов внутрь. Дозу титруют под контролем АД, чтобы избежать артериальной гипотонии. При отсутствии низкого АД, гиповолемии или выраженной почечной недостаточности в течение 48 ч следует начать лечение ингибиторами АПФ.

Тяжелая сердечная недостаточность и шок

Необходимо вводить кислород и петлевые диуретики (см. выше). При отсутствии артериальной гипотонии начинают внутривенную инфузию нитроглицерина по 0,25 мкг/кг·мин. Дозу увеличивают каждые 5 мин, пока АД не снизится на 15 мм рт.ст. или систолическое АД не достигнет 90 мм рт.ст. Следует обсудить возможность измерения давления в легочной артерии и заклинивающего давления в легочных капиллярах, а также сердечного индекса с помощью баллонного флотирующего катетера. Необходимо добиваться заклинивающего давления менее 20 мм рт.ст. и повышения сердечного индекса более 2 л/мин·м².

При наличии артериальной гипотонии эффективны инотропные средства. Если имеются признаки гипоперfusionи почек, рекомендуется внутривенное введение допамина в дозе 2,5-5,0 мкг/кг·мин. При преобладании застойных явлений в легких средством выбора является добутамин в дозе 2,5 мкг/кг·мин. Дозу можно постепенно увеличивать каждые 5-10 мин до 10 мкг/кг·мин; увеличение дозы прекращают при улучшении гемодинамики.

Следует контролировать газы крови. Интубация трахеи и вентиляционная поддержка показаны, если введение чистого кислорода со скоростью 8-10 л/мин с помощью маски и применение бронходилататоров не позволяют поддерживать напряжение кислорода на уровне 60 мм рт.ст. Причиной острой сердечной недостаточности может быть оглушение миокарда (замедленное восстановление сократимости после реинфаркта) или гипоперfusionия жизнеспособного миокарда. В случае гипоперfusionии реваскуляризация может привести к улучшению функции желудочка.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок – это клинический синдром, характеризующийся снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст. и увеличением центрального венозного давления более 20 мм рт. ст. или снижением сердечного индекса менее 1,8 л/мин·м². Шок также диагностируют, если для поддержания систолического АД (>90 мм рт. ст.) и сердечного индекса (>1,8 л/мин·м²) требуется внутривенное введение ино-

Сердечная недостаточность и шок

- Диагноз: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, катетеризация правых камер сердца
- Лечение легкой и средне-тяжелой сердечной недостаточности: кислород, фуросемид (20-40 мг внутривенно; при необходимости повторно каждые 1-4 ч), нитраты (при отсутствии гипотонии), ингибиторы АПФ (при отсутствии гипотонии, гиповолемии и почечной недостаточности)
- Лечение тяжелой сердечной недостаточности: кислород, фуросемид, нитраты (при отсутствии гипотонии), инотропные средства (допамин и/или добутамин), катетеризация сердца для измерения гемодинамики, вентиляционная поддержка при низком напряжении кислорода, обсудить возможность ранней реваскуляризации
- Лечение шока: кислород, измерение гемодинамики с помощью катетера, инотропные средства (допамин и/или добутамин), вентиляционная поддержка при низком напряжении кислорода, внутриаортальная баллонная контрпульсация, обсудить возможность ранней реваскуляризации и использования механических насосов

Таблица 4. Варианты нарушения гемодинамики при инфаркте миокарда и их лечение

Норма	Нормальные АД, частота сердечных сокращений и дыхания, адекватный периферический кровоток
Гиперкинетический синдром	Тахикардия, громкие тоны сердца, адекватный периферический кровоток. Показаны бета-блокаторы.
Брадикардия-гипотония	"Теплая гипотония", брадикардия, дилатация вен, нормальное давление в яремных венах, снижение перфузии тканей. Обычно наблюдается при нижнем инфаркте миокарда, однако может быть вызвана опиатами. Отвечает на лечение атропином или стимуляцию.
Гиповолемия	Сужение вен, низкое давление в яремных венах, низкая перфузия тканей. Эффективна инфузия жидкости.
Инфаркт правого желудочка	Высокое давление в яремных венах, низкая перфузия тканей или шок, брадикардия, гипотония. См. текст.
Насосная недостаточность	Тахикардия, частое дыхание, низкое пульсовое давление, низкая перфузия тканей, гипоксемия, отек легких. См. текст.
Кардиогенный шок	Очень плохая перфузия тканей, олигурия, тяжелая гипотония, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких. См. текст.

тропных средств или интрааортальная баллонная контрпульсация. Ранний тромболизис снижает частоту кардиогенного шока.

Диагноз кардиогенного шока устанавливают, если исключены другие причины гипотонии, такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочные эффекты лекарственных средств или аритмии. Шок обычно развивается на фоне распространенного некроза левого желудочка, хотя он встречается при инфаркте правого желудочка. Функцию левого желудочка и механические осложнения оценивают с помощью двухмерной допплерэхокардиографии. Обычно проводят катетеризацию для определения показателей гемодинамики. Давление заполнения (заклинивающее) должно составлять по крайней мере 15 мм рт.ст., а сердечный индекс – 2 л/кг·мин. Для улучшения функции почек может быть использован допамин в низкой дозе (2,5-5 мкг/кг·мин). Целесообразно обсудить возможность дополнительного применения добумина в дозе 5-10 мг/кг·мин.

Кардиогенный шок сопровождается ацидозом. Коррекция его имеет важное значение, так как катехоламины мало эффективны в кислой среде. В ожидании оперативного лечения показана баллонная контрпульсация.

Неотложное вмешательство на коронарных артериях или аорто-коронарное шунтирование могут спасти жизнь больного, поэтому их необходимо обсуждать на ранней стадии [105,106]. Если быстро выполнить вмешательство невозможно, следует вводить тромболитические средства.

Механические осложнения: разрыв сердца и митральная регургитация

Разрыв стенки сердца

Острый разрыв свободной стенки

Сопровождается сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией (сохранение электрической активности при отсутствии сердечного выброса и пульса). Обычно заканчивается смертью в течение нескольких минут. Стандартные реанимационные мероприятия неэффективны. Хирургическое вмешательство удается выполнить в редких случаях.

Подострый разрыв свободной стенки

Примерно в 25% случаев небольшое количество крови попадает в перикардиальную полость и вызывает прогрессирующее ухудшение гемодинамики [107,108]. Клиническая картина может напоминать повторный инфаркт – возобновление боли и подъем

сегмента ST, однако чаще отмечается внезапное нарушение гемодинамики с преходящей или стойкой гипотонией. Могут наблюдаться клинические признаки тампонады сердца, которую подтверждают с помощью эхокардиографии. Хотя ультразвуковое исследование обычно не позволяет визуализировать разрыв стенки, оно демонстрирует наличие жидкости в перикарде в сочетании с признаками тампонады или без них. Перикардиальный выпот сам по себе не может служить основанием для диагностики подострого разрыва свободной стенки, так как он достаточно часто определяется после острого инфаркта миокарда. Типичный симптом – появление эхоплотной массы в перикардиальной сумке, отражающей наличие тромба (гемоперикард). С учетом клинического состояния больного следует обсудить вопрос о неотложном хирургическом вмешательстве. При наличии картины шока ликвидировать признаки тампонады сердца перед операцией можно с помощью перикардиоцентеза [109].

Разрыв межжелудочковой перегородки

Частота разрыва межжелудочковой перегородки в острую фазу инфаркта миокарда составляет около 1-2% [110]. Если не проводится операция, летальность в течение первой недели составляет 54%, а в течение первого года – 92% [111]. Диагноз следует предполагать при резком ухудшении состояния больного и появлении громкого систолического шума. Он может быть подтвержден с помощью эхокардиографии. Шум иногда оказывается мягким или отсутствует. При ультразвуковом исследовании определяют локализацию и размер дефекта межжелудочковой перегородки; наличие шунтирования крови слева-направо оценивают с помощью цветной допплерэхокардиографии. Количественный анализ проводится с помощью пульсодопплерографии. Пиковая скорость кровотока через отверстие в перегородке может быть использована для оценки систолического давления в правом желудочке (легочной артерии).

При отсутствии картины кардиогенного шока применение вазодилататоров, например, внутривенное введение нитроглицерина, может привести к некоторому улучшению, однако наиболее эффективным методом лечения в ожидании операции является интрааортальная баллонная контрпульсация. При большом дефекте межжелудочковой перегородки, сопровождающемся кардиогенным шоком, единственным методом лечения, позволяющим сохранить жизнь больному, является неотложное хирургическое вмешательство [112,113]. Оно показано даже при отсутствии нестабильности гемодинамики, так как дефект может увеличиться [114]. Описаны слу-

чаи чрепокожного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки, однако этот метод лечения нуждается в дополнительном изучении.

Перед операцией следует провести коронарную ангиографию. При необходимости выполняют аортокоронарное шунтирование. Предикторами неблагоприятного исхода операции являются кардиогенный шок, задняя локализация инфаркта, дисфункция правого желудочка, возраст и значительный срок между разрывом и операцией [111,112]. Госпитальная летальность после операции составляет 25-60% [114,115]. У 95% больных, переживших это осложнение, сохраняется сердечная недостаточность I-II класса по NYHA [115].

Митральная регургитация

Острый инфаркт миокарда часто осложняется митральной недостаточностью. Выделяют три механизма ее развития: (1) расширение митрального отверстия при дилатации и дисфункции левого желудочка; (2) дисфункция папиллярной мышцы, которая обычно наблюдается при инфаркте нижней локализации; (3) разрыв папиллярной мышцы. Разрыв папиллярной мышцы в типичном случае проявляется внезапным ухудшением гемодинамики. При резком повышении давления в левом предсердии шум обычно мягкий. Тяжесть митральной регургитации оценивают с помощью цветной допплерэхокардиографии. Самой частой причиной частичного или тотального разрыва папиллярной мышцы является небольшой инфаркт в задне-медиальной ее части при поражении правой или огибающей коронарных артерий [117,118]. У некоторых больных для подтверждения диагноза требуется чреспищеводная эхокардиография.

Если митральная недостаточность сопровождается развитием кардиогенного шока и отека легких, показано неотложное хирургическое вмешательство. При подготовке к операции может проводиться интрааортальная баллонная контрпульсация [115]. Необходимо также провести коронарную ангиографию.

Методом выбора является протезирование клапана, хотя в отдельных случаях можно попытаться провести реконструктивную операцию [119]. При отсутствии разрыва папиллярной мышцы возможна механическая реваскуляризация инфарктсвязанной артерии.

Нарушения ритма и проводимости

Аритмии и нарушения проводимости особенно часто развиваются в первые часы острого инфаркта миокарда. Некоторые из них, например, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочеков и полная атриовентрикулярная блокада, угрожают жизни и тре-

буют неотложного восстановления ритма. Аритмии часто обусловлены серьезными причинами, такими как сохраняющаяся ишемия миокарда, насосная недостаточность левого желудочка, нарушение тонуса вегетативной нервной системы, гипоксия, нарушение электролитного баланса (например, гипокалиемия) и кислотно-щелочного равновесия. Необходимость в неотложном лечении определяется в основном гемодинамическими следствиями нарушений ритма.

Желудочковые аритмии

Желудочковая экстрасистолия

В первые сутки практически всегда развивается желудочковая экстрасистолия. Часто наблюдаются сложные нарушения ритма (политопные экстрасистолы, короткие пробежки желудочковой тахикардии и экстрасистолы R-на-T). Их роль как предикторов фибрилляции желудочеков спорная. Специальная терапия не требуется.

Желудочковая тахикардия

Короткие пароксизмы нестойкой желудочковой тахикардии иногда хорошо переносятся и не всегда требуются вмешательства. Более длительные эпизоды вызывают артериальную гипотонию и сердечную недостаточность и могут перейти в фибрилляцию желудочеков. Средствами выбора при отсутствии противопоказаний являются бетаблокаторы. Если имеется высокий расчетный риск фибрилляции желудочеков (повторной), назначают лидокаин. Его вводят в ударной дозе 1 мг/кг внутривенно; при необходимости каждые 8-10 мин препарат вводят в дозе 0,5 мг/кг (максимальная доза 4 мг/кг) или назначают непрерывную инфузию (1-3 мг/мин). Более эффективным, особенно у больных с рецидивирующими стойкой желудочковой тахикардией, требующей кардиоверсии, или фибрилляцией желудочеков, может быть внутривенное введение амиодарона (5 мг/кг в первые часы, а затем по 900-1200 мг/сут). Если желудочковая тахикардия сохраняется и сопровождается выраженным нарушением гемодинамики, показана дефибрилляция. При отсутствии дефибриллятора можно попытаться нанести удар по грудной клетке.

Истинную желудочковую тахикардию следует дифференцировать от ускоренного идиовентрикулярного ритма, который обычно осложняет реперфузию; при этом частота сердечных сокращений составляет менее 120 в минуту.

Фибрилляция желудочеков

Необходимо немедленно провести дефибрилляцию. В дальнейшем лечение проводят в соответствии

с международными рекомендациями 2000 г. [21, 22].

Наджелудочковые аритмии

Фибрилляция предсердий развивается у 15-20% больных острым инфарктом миокарда и часто сочетается с тяжелым поражением сердца и сердечной недостаточностью. Она обычно проходит самостоятельно. Пароксизмы аритмии продолжаются от нескольких минут до часов и обычно возникают повторно. Во многих случаях тахисистолия отсутствует, аритмия хорошо переносится, а лечение не требуется. Тахисистолическая форма фибрилляции желудочков осложнется сердечной недостаточностью. В таких случаях необходимо неотложное лечение. Замедлить ритм можно с помощью бета-блокаторов и дигоксина, в то время как амидарон позволяет восстановить синусовый ритм [120]. Может быть выполнена дефибрилляция, однако она целесообразна только при наличии абсолютных показаний, так как аритмия часто рецидивирует.

Другие наджелудочковые аритмии возникают редко и обычно проходят самостоятельно. Эффективным может быть массаж каротидного синуса. При отсутствии противопоказаний назначают бета-блокаторы, в то время как применение верапамила не рекомендуется. Если отсутствует трепетание предсердий, а состояние гемодинамики стабильное, то возможно введение аденоэзина под контролем ЭКГ. При нарушении гемодинамики проводят электроимпульсную терапию.

Синусовая брадикардия и блокада сердца

Синусовая брадикардия часто развивается в первые часы острого инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка. В некоторых случаях причиной ее является введение опиоидов. Брадикардия может сопровождаться выраженной гипотонией. В этом случае назначают атропин в дозе 0,3-0,5 мг (при необходимости его вводят повторно до суммарной дозы 1,5-2,0 мг). В более поздние сроки инфаркта брадикардия обычно является благоприятнымзнаком и не требует лечения. Однако иногда она осложняется гипотонией. В таких случаях применяют атропин, а при его неэффективности начинают электростимуляцию сердца.

Атриовентрикулярная блокада I степени лечения не требует

Атриовентрикулярная блокада II степени I типа (тип I по Мобицу или Венкенбаха) обычно развивается при инфаркте нижней стенки и в редких случаях

приводит к нарушению гемодинамики. Лечение начинают с введения атропина. При его неэффективности проводится электрокардиостимуляция.

Атриовентрикулярная блокада II степени II типа (тип II по Мобицу) и полная поперечная блокада являются показаниями к электрокардиостимуляции, особенно при наличии гипотонии или сердечной недостаточности. Развитие блокады ножки пучка Гиса указывает на распространенный инфаркт передней стенки. В этом случае существует угроза развития полной атриовентрикулярной блокады, а также сердечной недостаточности. Обоснована временная электрокардиостимуляция. При атриовентрикулярной блокаде, би- и трифасцикулярной блокаде возможно развитие асистолии. Если имплантирован электрод, то начинают электростимуляцию сердца. В противном случае проводят реанимационные мероприятия и трансторакальную стимуляцию.

При наличии выраженной атриовентрикулярной блокады, а также би- и трифасцикулярной блокады следует имплантировать электрод для электростимуляции. Некоторые кардиологи предпочитают вводить его через надключичную вену, однако этого доступа следует избегать после тромболизиса или на фоне антикоагулянтной терапии.

Стандартные профилактические меры в острую фазу

Аспирин

Эффективность аспирина была убедительно доказана в исследовании ISIS-2 [23], в котором продемонстрировано аддитивное действие антиагреганта и стрептокиназы.

Противопоказания к применению аспирина немногочисленны. Его не следует назначать при гиперчувствительности, кровоточащей язве желудка или двенадцатиперстной кишки, дискразии крови или тяжелого заболевания печени. У больных астмой аспирин иногда вызывает развитие бронхоспазма. В отличие от тромболитических средств, четкой зависимости эффекта аспирина от сроков его применения нет. Аспирин следует назначать всем больным острым инфарктом миокарда как можно быстрее после установления предполагаемого диагноза (примерно 85-95% больных).

Антиаритмические средства

Хотя лидокаин снижает частоту фибрилляции желудочков в острую фазу инфаркта миокарда [121, 122], тем не менее он повышает риск развития асистолии [122]. При мета-анализе 14 исследований у больных, получавших лидокаин, было выявлено не-

достоверное повышение летальности по сравнению с контролем [123]. Широкое профилактическое применение лидокаина нецелесообразно.

Бета-блокаторы

Эффективность внутривенного введения бета-блокаторов в острую фазу инфаркта миокарда изучалась в многочисленных исследованиях, так как эти препараты способны ограничить размер инфаркта, снизить частоту желудочковых аритмий и купировать боль. При объединении результатов 28 исследований [124] было установлено, что внутривенное введение бета-блокаторов вызывает снижение 7-дневной летальности с 4,3 до 3,7%, что эквивалентно спасению 6 жизней на 1000 больных. Эти исследования проводились до внедрения в клиническую практику тромболитических средств или первичных чрескожных вмешательств на коронарных артериях. После начала широкого применения тромболизиса были проведены два исследования, в которых изучалась эффективность внутривенного введения бета-блокаторов [125, 126]. Число неблагоприятных исходов в этих исследованиях было слишком мало, чтобы сделать окончательные выводы. Анализ post hoc результатов применения атенолола в исследовании GUSTO-I и систематизированный обзор не подтвердили целесообразность раннего внутривенного введения бета-блокаторов при инфаркте миокарда [127, 128]. Как указано ниже, во многих странах бета-блокаторы очень редко назначают в острую fazу инфаркта миокарда. Более широкое их применение (внутривенно) обосновано при наличии тахикардии (но при отсутствии сердечной недостаточности), относительной гипертонии или боли, рефрактерной к опиоидам. Лечение целесообразно начинать с препарата короткого действия, чтобы оценить реакцию больного. Однако большинству больных достаточно назначения пероральных бета-блокаторов.

Нитраты

При мета-анализе 10 исследований было показано, что внутривенное введение нитратов в острую fazу инфаркта у 2041 больного привело к снижению летальности примерно на 1/3 [129]. Все исследования были небольшими, в целом было зарегистрировано всего 329 летальных исходов. Хотя результаты являются высоко статистически значимыми, они имеют широкий доверительный интервал. В исследовании GISSI-3 [130] у 19 394 больных сравнивали две стратегии применения нитратов (все пациенты или больные, у которых сохранялась ишемия миокарда). Широкое применение препаратов этой группы не привело к достоверному снижению летальности. В исследовании ISIS-4 [131] также не была подтверж-

дена эффективность приема мононитрата внутрь, который применяли в течение первого месяца после развития инфаркта миокарда. Терапия молсидомином (донором оксида азота) в исследовании ESPRIM не приносила какой-либо пользы [132]. Таким образом, эффективность широкого применения нитратов в острую fazу инфаркта миокарда убедительно не доказана, поэтому оно не рекомендуется.

Анtagонисты кальция

При мета-анализе результатов применения антагонистов кальция в острую fazу инфаркта миокарда было выявлено недостоверное увеличение риска неблагоприятных исходов [133]. Профилактическое их назначение в подобных случаях нецелесообразно.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Установлено, что ингибиторы АПФ в острую fazу следует назначать больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердечной недостаточностью. В исследованиях GISSI-3 [130], ISIS-4 [131] и Chinese Study [134] лечение ингибиторами АПФ, начатое в первый день, вызывало небольшое, но статистически значимое снижение смертности. Однако в исследовании CONSENSUS II [135] не была подтверждена польза препаратов этой группы. Результаты этого исследования могли быть случайными или, возможно, отражали тот факт, что лечение начинали с внутривенного введения ингибитора АПФ. При мета-анализе результатов раннего применения ингибиторов АПФ при остром инфаркте миокарда было показано, что такая терапия безопасна, хорошо переносится и сопровождается небольшим, но статистически значимым снижением 30-дневной летальности (преимущественно в первую неделю) [131]. По общему мнению, при отсутствии противопоказаний лечение ингибиторами АПФ следует начинать в первые 48 ч после развития инфаркта [136]. Однако мнения экспертов расходятся по вопросу о том, целесообразно ли назначать их всем больным или только пациентам высокого риска.

Магний

При мета-анализе нескольких исследований был выявлен благоприятный эффект магния у больных острым инфарктом миокарда [137, 138], однако он не был подтвержден в крупном исследовании ISIS-4 [131]. Высказана гипотеза о том, что схема применения магния в этом исследовании была неоптимальной. Результаты недавно опубликованного исследования MAGIC продемонстрировали отсутствие пользы от применения магния [139].

Стандартные методы профилактики в острую фазу инфаркта миокарда

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательства
	I	IIa	IIb	III	
Аспирин 150-325 мг (таблетки с кишечнорастворимой оболочкой применять не следует)	X				A
Внутривенное введение бета-блокаторов: все больные при отсутствии противопоказаний			X		A
Бета-блокаторы внутрь		X			A
Ингибиторы АПФ: внутрь с первого дня всем больным при отсутствии противопоказаний	X				A
Больные высокого риска			X		A
Нитраты				X	A
Антагонисты кальция				X	A
Магний				X	A
Лидокаин					

Глюкоза-инсулин-калий

Имеются экспериментальные и ограниченные клинические данные, демонстрирующие благоприятное влияние поляризующей смеси на метаболизм ишемизированного миокарда. При мета-анализе результатов ее применения у 1928 больных было отмечено снижение госпитальной смертности на 28% (95% доверительный интервал 10-43%), что эквивалентно спасению 49 жизней на 1000 больных (95% доверительный интервал 14-83) [140]. Вопрос о более широком применении этого недорогого метода лечения будет зависеть от результатов продолжающегося крупного исследования, в котором изучается его влияние на смертность.

Лечение специфических вариантов инфаркта миокарда

Инфаркт правого желудочка

Распознавание инфаркта правого желудочка имеет важное значение, так как он может осложниться кардиогенным шоком. Стратегия лечения шока в таких случаях отличается от подходов к ведению больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка.

Инфаркт правого желудочка следует подозревать при наличии трех специфичных, но мало чувствительных признаков (артериальная гипотония, отсутствие изменений в легких и повышение давления в яремных венах) у больного с инфарктом нижней стенки [141]. Информативным признаком является подъем сегмента ST в V_{4R} [142]; ЭКГ в этом отведении следует регистрировать во всех случаях шока. Зубцы Q и подъем сегмента ST в V₁₋₃ также позволяют заподозрить диагноз инфаркта правого желудочка, который может быть подтвержден с помощью эхокардиографии (дилатация и гипокинезия/акинезия правого желудочка, расширение правого пред-

сердия, триkuspidальная недостаточность, связанная с расширением клапанного отверстия).

Если причиной гипотонии или шока является инфаркт правого желудочка, то необходимо поддерживать адекватную его преднагрузку. По возможности следует избегать применения вазодилататоров, таких как опиоиды, нитраты, диуретики и ингибиторы АПФ. Во многих случаях эффективно заместительное введение жидкости. Первоначально инфузию проводят быстро со скоростью 200 мл за 10 мин. В первые несколько часов может потребоваться введение 1-2 л изотонического физиологического раствора; затем инфузию продолжают по 200 мл/ч. При внутривенном введении жидкости необходимо тщательно контролировать показатели гемодинамики. Инфаркт правого желудочка часто осложняется фибрилляцией предсердий. Ее необходимо быстро купировать, учитывая важность вклада сокращения правого предсердия в наполнение желудочка. В случае развития блокады сердца начинают двухкамерную электрокардиостимуляцию, несмотря на повышенный риск развития фибрилляции желудочков при катетеризации. По поводу эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом правого желудочка высказывались сомнения [143], однако она представляется обоснованной при наличии артериальной гипотонии. Альтернативой может служить чрескожное вмешательство на коронарных артериях, которое приводит к быстрому улучшению гемодинамики [144].

Инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет имеется у 1/4 больных инфарктом миокарда; ожидается, что доля таких пациентов будет возрастать. У больных сахарным диабетом симптомы инфаркта могут быть атипичными, а частым

осложнением является сердечная недостаточность. Летальность при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием. Имеются указания на то, что у больных диабетом проводится менее активное лечение, предположительно из-за боязни осложнений. Сахарный диабет не является противопоказанием к тромболитической терапии, даже при наличии ретинопатии. Более того, терапия бета-блокаторами и ингибиторами АПФ у больных сахарным диабетом даже более эффективна, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом, а риск развития осложнений незначительный [145]. В острую фазу обычно отмечается ухудшение контроля метаболизма, а гипергликемию считают независимым предиктором летального исхода. Адекватный контроль гликемии путем инфузии инсулина/глюкозы и последующих многократных инъекций инсулина приводит к снижению летальности в отдаленном периоде [146,147].

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ПОДОСТРУЮ ФАЗУ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ведение больных на более поздних этапах госпитального периода зависит от распространенности некроза миокарда, демографических характеристик и наличия сопутствующих заболеваний. Если у больного исчезают симптомы и имеются минимальные изменения миокарда, то он может быть выписан домой через несколько дней, особенно если известна анатомия коронарных артерий, в то время как больным с выраженной дисфункцией левого желудочка и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений требуется более длительная госпитализация.

Мобилизация больных

Больные с распространенным поражением левого желудочка должны соблюдать постельный режим в течение первых 12-24 ч; за этот период можно оценить возможные осложнения инфаркта. При неосложненном его течении больной может присаживаться в конце первого дня и самостоятельно есть. На следующий день он может начать ходить (по ровному месту до 200 м). Через несколько дней больному разрешают подниматься по лестнице. Если инфаркт осложнился сердечной недостаточностью, шоком или серьезными аритмиями, то следует увеличить длительность постельного режима и повышать физическую активность постепенно в зависимости от клинических симптомов и тяжести поражения миокарда.

Лечение осложнений

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

В настоящее время эти осложнения при инфаркте

миокарда встречаются не часто (в основном у больных, соблюдающих постельный режим из-за сердечной недостаточности). В таких случаях для профилактики венозных тромбозов и легочных эмболий можно использовать низкомолекулярные гепарины. При наличии тромботических осложнений низкомолекулярные гепарины назначают в терапевтических дозах, а затем переводят больного на пероральные антикоагулянты (на 3-6 мес).

Внутрижелудочные тромбы и системные эмболии

При эхокардиографии могут быть выявлены внутрижелудочные тромбы, особенно у больных с обширным инфарктом передней стенки левого желудочка. Если тромбы подвижны, назначают нефракционированный гепарин внутривенно или низкомолекулярные гепарины, а затем продолжают терапию пероральными антикоагулянтами в течение по крайней мере 3-6 мес.

Перикардит

Инфаркт миокарда может осложниться острым перикардитом, который ухудшает прогноз. Перикардит сопровождается болью в груди, которая может имитировать повторный инфаркт или стенокардию. Особенностью боли являются острый характер и связь с положением тела или дыханием. Диагноз подтверждается наличием шума трения перикарда. Если боль вызывает сильное беспокойство, то назначают аспирин в высокой дозе внутрь или внутривенно, нестероидные противовоспалительные средства или кортикостероиды. Геморрагический выпот с тампонадой сердца встречается редко; риск его повышается на фоне антикоагулянтной терапии. Его обычно удается распознать при эхокардиографии. При нарушении гемодинамики проводят перикардиоцентез.

Поздние желудочные аритмии

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочек, возникающие в первый день, не позволяют предсказать развитие повторных нарушений ритма. Поздние аритмии часто рецидивируют и сопровождаются высоким риском смерти. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочек, наблюдающиеся в течение первой недели после инфаркта, ассоциируются с более тяжелым поражением миокарда. В таких случаях целесообразно исследовать анатомию коронарных сосудов и функцию желудочек. Если возможной причиной аритмии является ишемия миокарда, то показаны интракоронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование. Для борьбы с аритмиями могут быть использованы различные средства, эффективность которых пока недо-

стально изучена: бета-блокаторы, амиодарон, антиаритмическая терапия под контролем электрофизиологического исследования и/или имплантируемые кардиовертеры/дефибрилляторы.

Постинфарктная стенокардия и ишемия

Развитие стенокардии или наличие рецидивирующей или индуцируемой ишемии в раннем постинфарктном периоде требуют дополнительного исследования.

В нескольких рандомизированных исследованиях сравнивали результаты инвазивного (плановое интракоронарное вмешательство после тромболизиса) и консервативного лечения [148-150]. Чрескожная реваскуляризация при отсутствии спонтанной или индуцируемой ишемии не улучшает функцию левого желудочка или выживаемость. В то же время польза чрескожного вмешательства или аортокоронарного шунтирования не вызывает сомнения при наличии стенокардии или ишемии миокарда, которые могут быть следствием реокклюзии или остаточного стеноза [151]. Кроме того, реваскуляризация может быть использована для борьбы с аритмиями, связанными с персистирующей ишемией миокарда. Хотя при анализе результаты нескольких исследований было установлено, что проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии указывает на благоприятный отдаленный прогноз, тем не менее не доказано, что поздняя реваскуляризация, которую проводят только с

целью восстановления проходимости этого сосуда, оказывает какое-либо влияние на риск развития осложнений в отдаленном периоде [152]. Этот вопрос в настоящее время изучается в рандомизированных исследованиях.

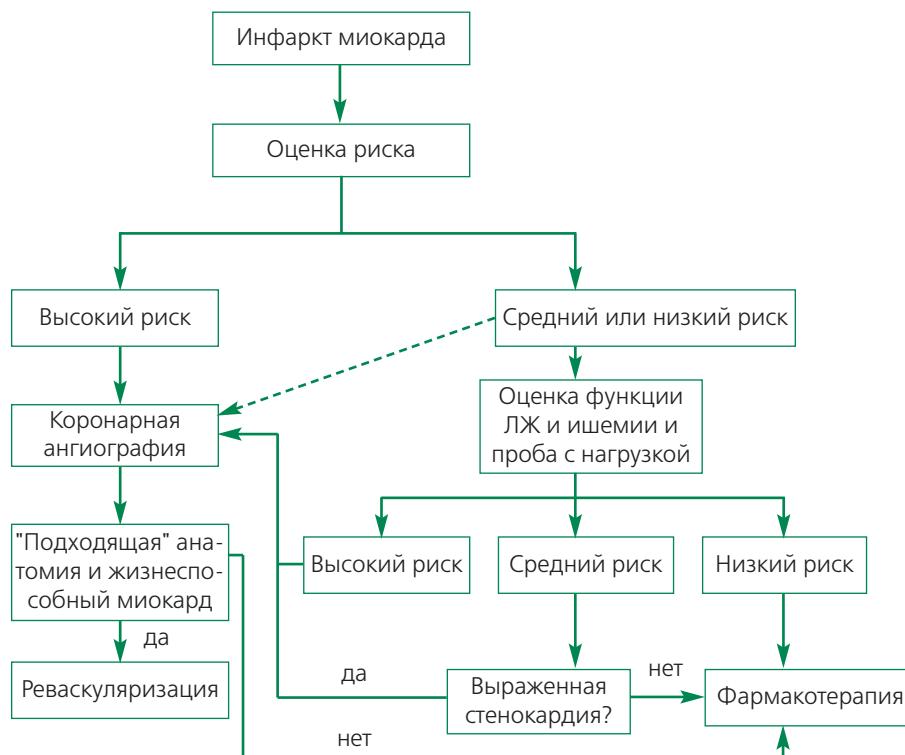
Аортокоронарное шунтирование показано, если консервативная терапия не позволяет контролировать симптомы, а при ангиографии обнаруживают изменения, такие как стеноз главного ствола левой коронарной артерии или стеноз 3 сосудов с дисфункцией левого желудочка, при которых оперативное лечение улучшает прогноз [153].

ОЦЕНКА РИСКА, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Оценка риска

После инфаркта миокарда важно принять меры для профилактики таких осложнений, как повторный инфаркт или смерть. Риск осложнений со временем снижается, поэтому желательно оценивать его на раннем этапе. В первые 24-48 ч определяют выраженность клинических симптомов, размер очага некроза и остаточную функцию левого желудочка, в то время как сроки других исследований зависят от возможностей лечебного учреждения. Традиционно в течение 6 недель выполняют пробу с физической нагрузкой с целью выявления ишемии миокарда. В последние годы для оценки риска стали шире использовать перфузионную сцинтиграфию с вазодилататорами и

Оценка риска, реабилитация и вторичная профилактика



стресс-эхокардиографию с добутамином. Они позволяют дифференцировать ишемию в участках миокарда, удаленных от зоны некроза, и жизнеспособном миокарде в области инфаркта. Перфузационная сцинтиграфия с аденоzinом и стресс-эхокардиография с вазодилататорами или добутамином могут быть выполнены примерно через 5 дней. Они помогают решить вопрос о необходимости коронарной ангиографии, возможности выписки из стационара и подобрать медикаментозную терапию [154].

Если больному проведено успешное интракоронарное шунтирование, то ранняя оценка риска имеет менее важное значение. В этой ситуации можно предположить, что состояние миокарда в зоне инфаркт-связанной артерии стабилизировано, а основное внимание уделяется диагностике ишемии в других участках сердца. Через 6 недель таким больным можно провести пробу с физической нагрузкой, сцинтиграфию миокарда или стресс-эхокардиографию.

Клиническая оценка и дополнительные исследования

На схеме изображен алгоритм оценки риска после острого инфаркта миокарда, а в табл. 6 обобщены показания к дополнительным исследованиям. В острую фазу факторами риска являются гипотония, сохраняющаяся сердечная недостаточность, злокачественные аритмии и стойкие боли в груди или ранняя стенокардия при минимальной нагрузке [155-158].

К группе высокого риска относятся пожилые пациенты с множественными факторами риска, перенесшие инфаркт миокарда. В таких случаях целесообразно обсудить вопрос о проведении коронарной ангиографии [159]. Если ангиография демонстрирует возможность вмешательства и имеются признаки жизнеспособного миокарда, то показана реваскуляризация.

Если неблагоприятные прогностические факторы отсутствуют, то риск развития осложнений ниже. Тем не менее, в этой группе имеются пациенты, у которых возможно развитие осложнений, поэтому целесообразно проводить дальнейшую стратификацию риска.

Хотя таким больным часто проводят коронарную ангиографию, особенно в специализированных лечебных учреждениях, можно ограничиться и неинвазивными тестами. Прогноз после острого инфаркта миокарда зависит от тяжести дисфункции левого желудочка и распространенности и степени остаточной ишемии миокарда. И те, и другие изменения можно объективно оценить с помощью перфузационной сцинтиграфии или эхокардиографии. Мощными предикторами летального исхода являются фракция выброса и конечный систолический объем левого желудочка. У больных с нарушенной функцией левого желудочка целесообразно в первую очередь проводить сцинтиграфию миокарда, так как ишемизированный, но жизнеспособный миокард может быть субстратом для развития последующих осложнений [160, 161].

К группе высокого риска относят больных, у которых фракция выброса левого желудочка составляет <35% или имеется распространенная или выраженная ишемия, поражающая более 50% жизнеспособного миокарда. Таким больным проводят коронарную ангиографию. Тактика их ведения соответствует тактике лечения больных, которые отнесены к группе высокого риска на основании клинических критериев.

В группу низкого риска могут быть включены больные с фракцией выброса >50% или ограниченной или легкой ишемией при нагрузке, захватывающей менее 20% жизнеспособного миокарда, особенно если она определяется в зоне инфаркта, а не других участках сердца. В таких случаях возможно консервативное лечение, если не требуется вмешательство для купирования симптомов.

Если пациентов нельзя отнести к группам высокого или низкого риска, то лечение проводится с учетом имеющихся симптомов. При сохранении стенокардии, не отвечающей на антиангинальную терапию, возможна коронарная ангиография для решения вопроса об инвазивном лечении. Если же симптомы минимально выражены или контролируются, то целесообразно продолжить консервативное лечение.

Таблица 5. Дозы ингибиторов АПФ в клинических исследованиях

Исследования	Стартовая доза	Целевая доза
CONSENSUS II – эналаприл [135]	1 мг в/в 2 часа, затем по 2-5 мг два раза в день (до 20 мг)	20 мг/сут
GISSI-3 – лизиноприл [130]	5 мг	10 мг/сут
ISIS-4 – каптоприл [131]	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч, 25 мг через 10-12 ч	50 мг два раза в день
CHINESE – каптоприл [134]	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч при переносимости	12,5 мг три раза в день
SMILE – зофеноприл [206]	7,5 мг, повторно через 12 ч, затем дозу последовательно удваивают	30 мг два раза в день
AIRE – рамиприл [205]	2,5 мг два раза в день, затем 5 мг два раза в день	5 мг два раза в день
SAVE – каптоприл [204]	6,25 мг, увеличивали до 25 мг три раза в день	50 мг три раза в день
TRACE – трандолаприл [207]	0,5 мг	4 мг/сут

Таблица 6. Показания к сцинтиграфии миокарда и стресс-эхокардиографии

	При поступлении	В течение 48 ч	Перед выпиской	После выписки ^a
Эхокардиография в покое	Если необходима для диагноза	Оценка функции ЛЖ и выявление тромбоза	Функция ЛЖ, сердечная недостаточность, шок или новый шум ^b	
Стресс-эхокардиография			Оценка жизнеспособного миокарда и ишемии	Если не выполнена перед выпиской ^c или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Сцинтиграфия миокарда в покое	Если необходима для диагноза			
Стресс-сцинтиграфия миокарда			Оценка жизнеспособного миокарда и ишемии ^c	Если не выполнена перед выпиской ^c или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Радионуклидная вентрикулография в покое, ЭКГ с нагрузкой			Альтернатива эхокардиографии – оценка функции ЛЖ и ишемии ^c	Если не выполнена перед выпиской ^c или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Коронарная ангиография	Если предполагается интракоронарное вмешательство	Если пациент относится к группе высокого риска	Если симптомы указывают на высокий риск, результаты дополнительных методов свидетельствуют о среднем риске или симптомы не поддаются лечению	

а – предпочтительна ранняя оценка риска;

б – при наличии сердечной недостаточности, шока или нового шума в сердце эхокардиография показана на любом этапе;

с – выбор метода зависит от возможностей лечебного учреждения, но предпочтительно использование сцинтиграфии или эхокардиографии.

У всех больных следует оценивать метаболические факторы риска, включая уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов натощак и глюкозы плазмы.

Оценка жизнеспособного миокарда, оглушения и гибернации

Для оценки жизнеспособности и ишемии миокарда используют одни и те же методы, так как ишемизируется только жизнеспособный миокард. Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда может быть следствием некроза, оглушения жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта, гибернации жизнеспособного миокарда или комбинации трех механизмов. В случае восстановления кровоснабжения оглушение проходит в течение 2 недель после острой ишемии миокарда. При сохранении ишемии оглушение может перейти в гибернацию. В этом случае для нормализации функции сердца не-

обходима реваскуляризация.

Оценка указанных изменений имеет наибольшее значение для больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, когда обсуждается возможность ее ликвидации путем реваскуляризации. Если преобладающие симптомы не связаны с дисфункцией левого желудочка, то определение жизнеспособности миокарда менее значимо.

Жизнеспособный миокард выявляют с помощью нескольких методов диагностики. На первом этапе чаще всего используют перфузционную сцинтиграфию миокарда или стресс-эхокардиографию, а в сомнительных случаях – более сложные методы, такие как магнитно-резонансную или позитронно-эмиссионную томографию. Последняя позволяет количественно оценить перфузию миокарда с помощью ¹³N-аммония или ¹⁵O-воды и метаболизм глюкозы с помощью ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы [162]. С помощью однофотонной сцинтиграфии с Tl-201 или Tc-^{99m} из-

учают как перфузию миокарда, так и жизнеспособность клеточных оболочек [163]. При стресс-эхокардиографии с добутамином и магнитно-резонансной томографии определяют толщину миокарда в покое и резерв сократительной функции [164]. Толщина стенки менее 5 мм указывает на отсутствие жизнеспособного миокарда, хотя этот показатель мало информативен в острой ситуациях. Напротив, магнитно-резонансная томография после введения Gd-DTPA позволяет визуализировать зону некроза в острую фазу и обладает достаточным разрешением для выявления субэндокардиального инфаркта. Контрастную эхокардиографию, позитронно-эмиссионную томографию и перфузионную магнитно-резонансную томографию с определенным успехом использовали для оценки состояния микроциркуляции и перфузии тканей, однако информативность этих методов изучена недостаточно, поэтому применение их ограничено [165-168].

Оценка риска аритмий

При предполагаемом высоком риске развития аритмий могут быть выполнены холтеровское мониторирование или электрофизиологическое исследование. После инфаркта миокарда продемонстрировано прогностическое значение вариабельности сердечного ритма, дисперсии интервала QT, чувствительности барорефлекса и поздних потенциалов, однако для подтверждения преимуществ указанных показателей перед стандартными тестами необходимы дополнительные клинические исследования. Предварительные результаты исследования MADIT II продемонстрировали увеличение выживаемости после имплантации дефибриллятора у больных инфарктом миокарда в анамнезе и фракцией выброса левого желудочка $\leq 30\%$ (независимо от результатов электрофизиологического исследования). Однако необходимо провести дополнительный анализ, чтобы оценить, не ограничивался ли эффект вмешательства только пациентами, у которых удается вызвать развитие стойкой желудочковой аритмии [169].

Реабилитация

Целью реабилитации является возвращение пациента к нормальной жизни, в том числе к работе. При этом следует учитывать физические, психологические и социально-экономические факторы. Реабилитация показана больным с выраженной дисфункцией левого желудочка. Ее следует начинать как можно раньше после поступления в стационар и продолжать в течение нескольких недель или месяцев после выписки. Принципы и методы реабилитации подробно обсуждаются в отчетах рабочей группы по реабилитации Европейского общества кардиологов [170].

Психологические и социально-экономические аспекты

Инфаркт миокарда вызывает тревогу как у самого больного, так и его близких. В связи с этим пациента необходимо успокоить и информировать его о характере болезни. Больного следует предупредить о том, что после выписки часто возникают депрессия и раздражительность. Пациенты нередко склонны к отрицанию. Если в острую фазу эта реакция может иметь защитное значение, то в последующем она мешает больным "смириться" с диагнозом. Тип личности D может оказывать влияние на течение болезни у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка после инфаркта миокарда [171], а уменьшение эмоционального дистресса приводит к улучшению прогноза [172]. Перед выпиской с больным следует обсудить вопрос о возвращении к работе и возобновлении других видов активности.

Образ жизни

Во время госпитализации с больными и их близкими целесообразно обсудить возможные причины коронарной болезни сердца. Необходимо рекомендовать пациенту соблюдать здоровую диету, поддерживать нормальную массу тела, бросить курить и повысить физическую активность.

Физическая активность

Больному следует рекомендовать программу физических нагрузок с учетом его возраста, уровня активности до инфаркта и имеющихся физических ограничений. Важное значение имеет проба с физической нагрузкой, которую проводят перед выпиской. Она позволяет не только получить ценную клиническую информацию, но и успокоить тревожного больного. При мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность реабилитационных программ до внедрения в практику методов реперфузии, было продемонстрировано значительное снижение смертности [173].

Помимо влияния на летальность, программы реабилитации могут давать и другие положительные эффекты, например, вызывают увеличение коллатерального кровотока (снижение площади обратимых дефектов наполнения на сцинтиграммах с таллием) [174]. Кроме того, отмечали увеличение толерантности к нагрузке и ощущения благополучия [175], по крайней мере в период тренировок, в том числе у пожилых людей [176]. Рекомендуемая кратность физических тренировок составляет 3-5 раз в неделю. Увеличение толерантности к нагрузке на одну ступень ассоциируется со снижением общей смертности на 8-14% [177].

Таким образом, программу реабилитации следует

рекомендовать всем больным с выраженной постинфарктной дисфункцией левого желудочка после оценки риска.

Вторичная профилактика

Курение

Убедительно доказано, что прекращение курения приводит к снижению смертности в ближайшие годы более чем в 2 раза [178]. Следовательно, отказ от курения является одной из наиболее эффективных мер вторичной профилактики. Большинство больных не курят в острую фазу инфаркта миокарда, а период реконвалесценции – это идеальное время для того, чтобы помочь пациенту бросить курить. После выписки из стационара пациенты нередко вновь начинали курить, поэтому в период реабилитации им следует оказывать постоянную поддержку. В рандомизированном исследовании была продемонстрирована эффективность программы борьбы с курением, осуществляющейся под контролем медсестры [179]. В каждом лечебном учреждении следует иметь протокол борьбы с этой вредной привычкой.

Диета и диетические добавки

В исследовании Lyon Diet Heart было показано, что средиземноморская диета снижает частоту повторного инфаркта в течение по крайней мере 4 лет после первого инфаркта [180]. Всем пациентам следует рекомендовать диету с низким потреблением насыщенных жиров и увеличением потребления полиненасыщенных жиров, а также фруктов и овощей. В одном исследовании прием жирной рыбы по крайней мере два раза в неделю привел к снижению риска развития повторного инфаркта и смерти [181]. В другом более крупном исследовании применение n-3 полиненасыщенных жирных кислот (1 г/сут), но не витамина Е ассоциировалось со значительным снижением общей смертности и частоты внезапной смерти [182]. Польза антиоксидантов после инфаркта миокарда не доказана.

Антитромбоцитарные средства и антикоагулянты

При мета-анализе, выполненном Antiplatelet Trialists Collaboration [183], у больных инфарктом миокарда было выявлено снижение частоты повторного инфаркта миокарда и смерти на 25% при применении антитромбоцитарных средств. В анализируемых исследованиях доза аспирина составляла от 75 до 325 мг/сут. Имеются данные о том, что в меньших дозах аспирин также эффективен, но реже вызывает побочные реакции.

В клинических исследованиях, которые проводились до внедрения аспирина в широкую клиничес-

скую практику, была продемонстрирована эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике повторного инфаркта и смерти [184,185]. В этих исследованиях пациентов рандомизировали по крайней мере через 2 недели после инфаркта. Эффективность пероральных антикоагулянтов и аспирина после острого инфаркта миокарда сравнивалась в исследовании AFTER [186]. Антикоагулянты не имели явных преимуществ перед аспирином. Возможно, они более эффективны в определенных группах больных, например, с распространенной акинезией передней стенки левого желудочка, фибрillationей предсердий или тромбозом левого желудочка, однако в крупных рандомизированных исследованиях эта гипотеза не доказана. Аспирин в комбинации с низкими дозами пероральных антикоагулянтов не имел преимуществ перед монотерапией аспирином в профилактике ишемических осложнений [187-189]. Однако сочетание аспирина со средними и высокими дозами антикоагулянтов ($MHO > 2,0$) привело к снижению частоты реокклюзии после успешного тромболизиса по сравнению с таковой при монотерапии аспирином [190]. Комбинированная терапия снижала также суммарную частоту смерти, повторного инфаркта и инсульта в двух исследованиях у больных, перенесших инфаркт миокарда (ASPECT-2, n=993; WARIS-2; n=3640) [191-192]. Однако она вызывала значительное увеличение частоты нефатальных геморрагических осложнений. В настоящее время рекомендовать широкое применение пероральных антикоагулянтов с аспирином после инфаркта миокарда не представляется возможным. Целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов следует обсуждать при непереносимости аспирина.

В недавно завершившемся исследовании изучалась эффективность тиенопиридина клопидогрея во вторичной профилактике после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST [193]. Сведений о применении клопидогрея в сочетании с аспирином после реперфузии нет. Клопидогрель может служить альтернативой аспирину при непереносимости последнего [194].

Бета-блокаторы

В нескольких исследованиях и мета-анализах было показано, что бета-блокаторы снижают летальность и частоту повторного инфаркта у больных с острым инфарктом миокарда на 20-25% [124,128, 195-200]. Благоприятные эффекты были продемонстрированы при изучении пропранолола, метопролола, тимолола, ацебутолола и карведилола. Хотя результаты исследований других препаратов этой группы оказались недостоверными, тем не менее, они были сопоставимыми. При мета-анализе 82 рандомизированных исследований было показано снижение смертности на 12% [124].

мизированных исследований было доказано, что длительная терапия бета-блокаторами после острого инфаркта миокарда снижает риск осложнений и смертность даже у пациентов, получавших тромболитические агенты и ингибиторы АПФ [128]. Достоверное снижение смертности больных сердечной недостаточностью при лечении бета-блокаторами может служить еще одним доводом в пользу их применения после инфаркта миокарда. Результаты исследований свидетельствуют о том, что бета-блокаторы следует назначать всем больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (при отсутствии противопоказаний) [128,199,200].

Антагонисты кальция

Возможная польза антагонистов кальция убедительно не доказана. Результаты исследований верапамила [201] и дилтиазема [202] позволили предположить, что они могут предупредить развитие повторного инфаркта миокарда и смерти. У 874 больных острым инфарктом миокарда, получавших тромболитики и не страдавших застойной сердечной недостаточностью, 6-месячная терапия дилтиаземом (300 мг/сут) привела к снижению потребности в интракоронарных вмешательствах [203]. Применение верапамила и дилтиазема обосновано при наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов, особенно хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с дисфункцией левого желудочка следует соблюдать осторожность.

Дигидропиридины не оказывали благоприятного влияния на выживаемость больных инфарктом миокарда. Назначать их следует только при наличии четких показаний [133].

Нитраты

Возможность улучшения прогноза после инфаркта миокарда с помощью пероральных или трансдермальных нитратов не установлена. В исследованиях ISIS-4 [131] и GISSI-3 [130] снижения риска осложнений через 4-6 недель отмечено не было. Однако нитраты сохраняют свое значение как препараты первой линии в лечении стенокардии.

Ингибиторы АПФ

В нескольких исследованиях установлено, что ингибиторы АПФ снижают смертность после острого инфаркта миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка [204-207]. В исследование SAVE [204] включали пациентов с острым инфарктом миокарда (давностью в среднем 11 дней), у которых фракция выброса левого желудочка была менее 40% (по данным радионуклидной вентрикулографии), а при пробе с нагрузкой отсутствовали признаки ишемии

миокарда. В течение первого года увеличения выживаемости выявлено не было, однако в течение последующих 3-5 лет смертность снизилась на 19% (с 24,6 до 20,4%). Даже в течение первого года наблюдалось снижение частоты повторного инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

В исследовании AIRE [205] применяли рамиприл, который назначали в среднем через 5 дней после развития инфаркта миокарда больным с клиническими или рентгенологическими признаками сердечной недостаточности. В течение 15 месяцев смертность снизилась с 22,6 до 16,9% (на 27%). В исследовании TRACE [207] рандомизированным больным назначали трандолаприл или плацебо в среднем через 4 дня после инфаркта миокарда, если у больных имелась дисфункция левого желудочка (индекс асинергии стенки 1,2 или менее). Через 108 недель смертность составила 34,7% в основной группе и 42,3% в контрольной. Те же авторы [208] наблюдали больных в течение минимум 6 лет и выявили увеличение ожидаемой продолжительности жизни на 15,3 месяца (27%). В целом эти три исследования [209] доказали целесообразность назначения ингибиторов АПФ больным инфарктом миокарда, осложнвшимся сердечной недостаточностью (даже если она не сохраняется) и снижением фракции выброса менее 40%.

Как указано выше, продемонстрирована польза назначения ингибиторов АПФ всем больным острым инфарктом миокарда сразу после поступления в стационар (при отсутствии противопоказаний) [130,131,210]. Доводами против этого подхода являются повышенная частота гипотонии и почечной недостаточности на фоне терапии ингибиторами АПФ в острую фазу и ограниченный эффект у пациентов низкого риска, например, с небольшим инфарктом нижней стенки.

Результаты наблюдения больных постинфарктным кардиосклерозом [207,209] и данные исследования HOPE [211] показали, что благоприятный эффект терапии ингибиторами АПФ сохраняется в течение по крайней мере 4-5 лет, даже при отсутствии дисфункции левого желудочка. Эффективность этих препаратов еще выше у больных сахарным диабетом [212]. Представляется целесообразным длительное применение ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда в сочетании с аспирином и бета-блокаторами (при условии хорошей переносимости). Дополнительным подтверждением эффективности ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда могут служить результаты исследований EUROPA и PEACE.

Гиполипидемические средства

В исследовании Scandinavian Simvastatin Survival

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Study (4S) [213] была убедительно доказана польза гиполипидемической терапии у 4444 больных стенокардией или постинфарктным кардиосклерозом с сыровороточным уровнем холестерина 212-308 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). Пациентов включали в исследование не ранее чем через 6 месяцев после инфаркта. В целом риск сердечно-сосудистых осложнений в исследованной выборке был относительно невысоким. Общая смертность в течение 5,2 лет снизилась на 30% (с 12 до 8%), что эквивалентно профилактике 33 летальных исходов на 1000 больных, получавших лечение в течение указанного срока. Кроме того, выявлено значительное снижение коронарной смертности и необходимости в аорто-коронарном шунтировании. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 60 лет была сопоставимой с таковой у больных более молодого возраста. У женщин наблюдалось снижение относительного риска основных коронарных осложнений, однако достоверного снижения смертности выявлено не было, что возможно отражало сравнительно небольшое их число. В исследовании CARE [211] 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда, со "средними уровнями холестерина" (в среднем 209 мг/дл) получали правастатин 40 мг или плацебо в течение от 3 до 20 месяцев. Относительный риск фатальных коронарных осложнений или инфаркта миокарда снизился на 24%. Сходный эффект продемонстрирован в подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию коронарной артерии [215].

В исследование LIPID [216] были включены около 9000 больных с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе и различными уровнями холестерина (у 42% <213 мг/дл, или 5,5 ммоль/л, у 44% 213-250 мг/дл, или 5,5-6,4 ммоль/л, у 13% ≥251 мг/дл, или 6,5 ммоль/л), ко-

торые получали правастатин 40 мг/сут или плацебо в течение 6 лет. Терапия правастатином привела к снижению коронарной смертности на 24% и риска инфаркта миокарда на 29%.

В исследование гемифброзила (фибрата) [217] включали больных с уровнем холестерина ЛПВП ≤40 мг/дл (1,04 ммоль/л) и концентрациями холестерина ЛПНП ≤140 мг/дл (3,6 ммоль/л) и триглицеридов ≤300 мг/дл (7,7 ммоль/л). У больных, перенесших инфаркт миокарда, терапия гемифброзилом привела к снижению смертности на 24%. В исследовании BIP безафибрат, который назначали больным с инфарктом миокарда в анамнезе или стабильной стенокардией и низкими (<45 мг/дл) уровнями холестерина ЛПВП, вызывал недостоверное снижение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти на 7,3%. Более выраженным эффект препарата был у пациентов с высокими уровнями триглицеридов [218]. Основные результаты исследований гиполипидемических средств обобщены в табл. 7 и 8.

Гиполипидемические препараты следует назначать больным, характеристики которых соответствуют критериям включения в упомянутые исследования. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [219], статины следует применять, если диетотерапия не позволяет добиться снижения общего холестерина менее 190 мг/% (4,9 ммоль/л) и/или холестерина ЛПНП менее 115 мг/% (2,97 ммоль/л). Однако результаты исследования HPS свидетельствуют о том, что статины могут применяться даже у больных с более низкими уровнями липидов, включая пожилых людей. У пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП возможна терапия фибратором. Вопрос о том, как скоро после инфаркта миокарда следует начинать лече-

Таблица 7. Результаты гиполипидемической терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда

Исследование	Число больных	Больные, перенесшие инфаркт, %	Длительность наблюдения, лет	Степень снижения ЛПНП, %	Степень снижения риска исходов, %	Степень снижения сердечно-сосудистой смертности, %	Препарат
4S [213]	4444	79	5,4	35	323	33	Симвастатин 63% - 20 мг, 37% - 40 мг
CARE [215]	4159	100	5	32 (28 vs плацебо)	24	20	Правастатин 40 мг
LIPID [216]	9014	64	6,1	25 vs плацебо	29	24	Правастатин 40 мг
Gemfibrosil Study [217]	2531	61	5,1	Недостоверное увеличение ЛПВП (6%) vs плацебо	24 (все больные)	24 (у перенесших инфаркт)	Гемифброзил 1200 мг
BIP [218]	3090	78	6,2	Недостоверное увеличение ЛВП (18%) vs плацебо	7,3	-7 (все больные)	Безафибрат 400 мг

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Таблица 8. Уровни липидов до и после гиполипидемической терапии

	До лечения				Динамика липидов, %			
	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
4S [213]	260,6±25,9 6,7±0,7	188,3±25,5 4,9±0,7	45,6±11,6 1,18±0,3	131,9±43,4 1,49±0,49	-25	-35	+8	-10
CARE [215]	209±17 5,4±0,4	139±15 3,59±0,38	39±9 1±0,23	155±61 1,75±0,69	-20 vs плацебо	-32	+5 vs плацебо	-14 vs плацебо
LIPID [216]	218 (196-241) 5,6 (5,06-6,23)	150 (130-170) 3,9 (3,36-4,39)	36(31-41) 0,9(0,8-1,06)	142(104-196) 1,6(1,34-2,21)	-39, -18 vs плацебо	-25 vs плацебо	+5 vs плацебо	-11 vs плацебо
Gemfibrozil Study [217]	175±25 4,52±0,6	111±22 2,87±0,56	32±5 0,82±0,13	161±68 1,82±0,76	-9,7* -5	+1,8* -7	+6,25* +18	-28,6* -21
BIP [218]	-	-	-	-				

*Через 1 год

Для исследований 4S, CARE и гемфиброзила приведены средние значения и стандартные отклонения, для исследования LIPID – медианы и интерквартильный диапазон. Для исследования BIP значения медиан или средних показателей не известны

Вторичная профилактика

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательства
	I	IIa	IIb	III	
Бросить курить	X				C
Оптимальный контроль гликемии у больных диабетом	X				B
Контроль АД у больных гипертонией	X				C
Средиземноморская диета	X				B
n-3 полиненасыщенные жирные кислоты по 1 г/сут	X				B
Аспирин 75-160 мг/сут	X				A
При непереносимости аспирина					
Клопидогрель 75 мг/сут			X		C
Пероральные антикоагулянты		X			B
Бета-блокаторы внутрь всем больным при отсутствии противопоказаний	X				A
Продолжение терапии ингибиторами АПФ, начатой с первого дня	X				A
Статины: если общий холестерин >190 мг/дл и/или ЛПНП>115 мг/дл после диеты	X				A
Фибраты: если ЛВП≤45 мг/дл и триглицериды ≥200 мг/дл		X			A
Антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) при наличии противопоказаний к бета-блокаторам и при отсутствии сердечной недостаточности			X		B
Нитраты при наличии стенокардии				X	P

ние, остается спорным. Данные шведского регистра продемонстрировали пользу более ранней и агрессивной гиполипидемической терапии [221].

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Догоспитальная помощь Скорость оказания помощи

Самым критическим периодом при остром сердечном приступе является ранняя фаза, когда у больного часто наблюдается интенсивная боль и может развить-

ся остановка сердца. Кроме того, чем раньше удается начать некоторые виды лечения, особенно реперфузию, тем выше их благоприятный эффект. Однако больные нередко обращаются к врачу спустя один час или более после начала инфаркта. Иногда это отражает тот факт, что симптомы нерезко выражены, атипичны или нарастают постепенно, хотя в некоторых случаях пациенты не предпринимают необходимые меры даже при наличии типичных проявлений инфаркта миокарда. Пациентов с ИБС и их близких следует информировать о симптомах сердечного приступа и ме-

рах, которые необходимо принять при их появлении. Роль более широких образовательных программ в общей популяции менее определенная, в частности, их влияние на исходы не доказано [222-224].

Обучение технике реанимационных мероприятий

Техника реанимационных мероприятий должна быть частью программы школьного образования. Специально ей следует обучать людей, которые могут столкнуться с остановкой сердца в силу своих профессиональных обязанностей (например, полицейские или пожарные).

Скорая помощь

Скорая помощь играет ключевую роль в лечении больных с острым инфарктом миокарда и остановкой сердца. Качество оказываемой помощи зависит от квалификации персонала. В целом все работники скорой помощи должны уметь распознавать симптомы инфаркта миокарда, вводить кислород, купировать боль и проводить реанимационные мероприятия. Все машины скорой помощи должны быть снабжены дефибрилляторами, а по крайней мере один член бригады должен иметь навыки выполнения специализированных реанимационных мероприятий. В некоторых странах в состав бригад скорой помощи входят врачи, которые способны выполнять более сложные диагностические и лечебными мероприятия, например, вводить опиоиды или фибринолитические средства. Применение тромболитиков на догоспитальном этапе позволяет ускорить назначение терапии [225], поэтому целесообразно проводить соответствующее обучение парамедиков [226].

Желательно, чтобы бригада скорой помощи зарегистрировала ЭКГ и интерпретировала ее или передала в центр. Регистрация ЭКГ перед поступлением дает возможность ускорить назначение адекватного лечения в стационаре.

Врачи общей практики

В некоторых странах пациенты с сердечным приступом в первую очередь обращаются к врачам общей практики. Если последние могут быстро выехать к больному и имеют соответствующую квалификацию, то лечение может оказаться очень эффективным, так как семейные врачи имеют информацию о пациенте, могут снять и проанализировать ЭКГ, ввесить опиоиды и тромболитические средства и провести дефибрилляцию [228,229].

Однако в большинстве стран врачи общей практики не имеют необходимых навыков неотложной помощи. В таких случаях желательно, чтобы они как можно быстрее вызвали скорую помощь.

Поступление больного в стационар

При поступлении больного в стационар необходимо быстро установить диагноз и решить вопрос о тромболитической терапии или чрескожном вмешательстве на коронарных артериях, если имеются соответствующие показания. В некоторых лечебных учреждениях больные непосредственно поступают в отделение интенсивной терапии, однако чаще всего их доставляют в приемное отделение. В последнем случае адекватное лечение может быть начато с большой задержкой. Важно, чтобы персонал приемного отделения имел навыки диагностики и лечения больных с подозрением на инфаркт миокарда. У больных с клиническими признаками инфаркта миокарда и подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса фибринолитическую терапию следует начинать в приемном отделении (не позднее чем через 30 минут после поступления). Альтернативой может быть быстрый перевод больного в ангиологическое отделение для проведения чрескожного вмешательства на коронарных артериях. В других случаях может потребоваться более детальное обследование, которое лучше всего проводить в отделении интенсивной терапии.

Отделение интенсивной терапии

Всех пациентов с подозрением на инфаркт миокарда следует госпитализировать в специализированное отделение, где имеются квалифицированный персонал и все необходимое оборудование для мониторирования и лечения. Когда специализированная помощь больше не требуется, больных следует быстро переводить в другие отделения.

Неинвазивное мониторирование

При подозрении на инфаркт миокарда следует немедленно начать мониторирование ЭКГ с целью своевременного выявления аритмий. Его продолжают в течение по крайней мере 24 ч (мониторирование может быть прекращено раньше, если диагноз инфаркта не подтвержден). Целесообразность продолжения мониторирования зависит от потенциального риска аритмии и доступности оборудования. Если больной переводится из отделения интенсивной терапии, то мониторирование может быть продолжено с помощью телеметрии. Более длительное мониторирование обосновано у больных сердечной недостаточностью, шоком или серьезными аритмиями в острую fazu, учитывая высокий риск развития нарушений ритма. Оценка динамики сегмента ST в первые несколько часов после госпитализации имеет важное прогностическое значение и помогает решить вопрос о лечебных мероприятиях, например, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях [230,231].

Инвазивное мониторирование

Все отделения интенсивной терапии должны иметь оборудование для инвазивного мониторирования артериального давления и давления в легочной артерии. Мониторирование артериального давления необходимо больным с кардиогенным шоком. Катетеризация сердца имеет важное значение в лечении больных с низким сердечным выбросом. Катетеризация позволяет изменить давление в правом предсердии, легочной артерии и заклинивающее давление в легочных капиллярах, а также сердечный выброс. Катетеризация необходима при кардиогенном шоке, прогрессирующей сердечной недостаточности и подозрении на разрыв межжелудочковой перегородки или дисфункцию папиллярной мышцы.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинических исследований часто не внедряются в практику, в то время как практические врачи нередко продолжают пользоваться малоэффективными или неэффективными средствами. Например, в двух крупных исследованиях было показано, что примерно 40% больных острым инфарктом миокарда, сопровождающимся подъемом сегмента ST, не получают реперфузионную терапию [232,233]. Существует необходимость в постоянном обучении врачей и оценке внедрения новых методов лечения в клиническую практику. Вероятность широкого использования методов лечения, обладающих доказанной эффективностью, выше в лечебных учреждениях, которые принимают участие в многоцентровых исследованиях.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Больные

Больные с острым сердечным приступом имеют право на быстрое установление диагноза, купирование боли, реанимационные мероприятия и реперфузионную терапию (при наличии показаний).

Ведением больных с предполагаемым или подтвержденным инфарктом миокарда должны заниматься медицинские работники, имеющие необходимые навыки и квалификацию. Они должны иметь доступ к современным методам диагностики и лечения. Кроме того, следует обеспечить адекватные наблюдение, реабилитацию и вторичную профилактику после выписки больных из стационара. Больных и их близких следует информировать о симптомах сердечного приступа и мерах, которые следует предпринять при их появлении.

Кардиологи

Кардиологи в сотрудничестве с врачами отделений интенсивной терапии и администрацией должны организовать оптимальную систему ведения больных инфарктом миокарда. Она по крайней мере должна предполагать обучение сотрудников скорой помощи, внедрение эффективных методов диагностики и лечения в приемных отделениях и разработку алгоритмов реперфузионной терапии.

Кардиологи вместе с анестезиологами должны обеспечить обучение других врачей и парамедиков навыкам реанимационных мероприятий. Необходимо вести учет сроков от обращения за медицинской помощью до начала тромболитической терапии и от поступления в стационар до реперфузии. Первый срок не должен превышать 90 минут, в то время как у больных с четкими показаниями к реперфузии тромболизис или вмешательство на коронарных артериях должны быть начаты не позднее чем через 20 и 60 минут соответственно после госпитализации.

Необходимо также вести учет частоты фармакологической или механической реперфузии у больных с определенным инфарктом миокарда, госпитализированных в течение 12 ч после появления симптомов с подъемом сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса. Этот показатель должен превышать 90%.

Вмешательство на коронарных артериях может служить альтернативой тромболитической терапии при наличии соответствующих навыков у персонала и необходимого оборудования. Результаты первичных вмешательств следует включать в региональные и национальные регистры.

Большинство больных неосложненным инфарктом миокарда, особенно перенесших успешную реперфузию, могут быть выписаны из стационара через 4-5 дней [235].

Необходимо внедрять адекватные стратегии оценки риска коронарных осложнений. Они предполагают определение функции левого желудочка и выполнение нагрузочных проб (ЭКГ, сцинтиграфия или эхокардиография).

Всем больным необходима программа реабилитации, которую проводят с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В лечебном учреждении следует иметь программу борьбы с курением. Медицинские работники должны не только рекомендовать пациентам бросить курить, но и помогать им справиться с тягой к табаку.

Необходимо вести учет проводимых мер вторичной профилактики после инфаркта миокарда. При отсутствии противопоказаний всем больным следует назначать аспирин, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ.

У всех больных следует определить уровень липидов плазмы, предпочтительно в первый день. При

повышении концентрации липидов назначают диету. Если она окажется неэффективной, применяют гиполипидемические средства в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [219].

Врачи общей практики

В тех странах, где больные с сердечным приступом в первую очередь обращаются к врачам общей практики, последние должны иметь навыки оказания неотложной помощи. Если семейный врач имеет необходимую квалификацию, то он может проводить дефибрилляцию и тромболитическую терапию. Врачей общей практики следует привлекать к осуществлению программ неотложной помощи больным с заболеваниями сердца.

Врач общей практики должен как можно быстрее осмотреть больного после выписки из стационара, обеспечить адекватную его реабилитацию и контролировать проведение вторичной профилактики.

Органы здравоохранения

Органы здравоохранения должны способствовать

распространению навыков оказания первой медицинской помощи среди населения и повышению квалификации сотрудников скорой помощи. Они должны обеспечить создание оптимальной системы ведения больных с остановкой сердца или инфарктом миокарда, предполагающей скординированные усилия врачей скорой помощи, врачей общей практики и лечебных учреждений.

В приемных отделениях необходимо иметь протоколы ведения пациентов с подозрением на инфаркт миокарда и там постоянно должны находиться квалифицированные медицинские работники.

Органы здравоохранения должны обеспечить достаточное количество коек для больных инфарктом миокарда. Кроме того, следует обеспечить возможность реабилитации больных после выписки из стационара.

В лечебных учреждениях необходимо создать условия для обследования и лечения больных осложненным инфарктом миокарда. Если это невозможно, то следует организовать транспортировку пациентов в специализированные центры.

Литература

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-13.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;22:1406-32.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83:361-6.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.
5. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five-year angio-graphic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. J Am Coll Cardiol 1993;22:1141-54.
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985;71:699-708.
7. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000;101:570-80.
8. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF et al. Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. Br Heart J 1972;34:67-80.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353:1547-57.
10. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. BMJ 1998;316:1065-70.
11. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ et al. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. Br Heart J 1974;36:786-90.
12. de Vreege JJ, Gorgels AP, Verstraeten GM et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1991;18:698-706.
13. Hasai D, Begar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;15:1190-201.
14. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995;91:1659-68.
15. Adams J, Trent R, Rawles J, on behalf of the GREAT Group. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic therapy. BMJ 1993;307:409-13.
16. Griseels EW, Deckers JW, Hoes AW et al. Prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. Eur Heart J 1995;16:325-32.
17. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary arterial occlusion in human beings: echocardiographic observation during coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1985;5:193-7.
18. Lengel M. The role of transesophageal echocardiography in the management of patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. Echocardiography 1995; 12:359-66.
19. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. Ann Emerg Med 1997;29:116-25.
20. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. J Am Coll Cardiol 1998;31:1011-7
21. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2000;102:I-22-I-59.
22. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2000; 102:I-82-I-166
23. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. 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. Lancet 1994;343:311-22.
24. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988;ii:349-60.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

25. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
26. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
27. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:71-5.
28. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
29. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1566-9.
30. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
31. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995;346:329-36.
32. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1124-30.
33. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-22.
34. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators. Tebbe U, Michels R, Adgey J et al. Randomized, double blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; s 31:487-93.
35. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. In TIME-II, a double-blind comparison of single bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
36. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP et al. Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101: 2239-46.
37. Berger AK, Radford MJ, Wang Y et al. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:366-74.
38. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-30.
39. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
40. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632-46.
41. Morrison U, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
42. Boersma H, Maas AC, Deckers JW et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
43. Gore JM, Granger CB, Simoons ML et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-8.
44. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G et al. Individual risk assessment for intracranial hemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342:1523-8.
45. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1-6.
46. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95:2508-16.
47. Boersma H, van der Vlugt MJ, Arnold AE et al. Estimated gain in life expectancy. A simple tool to select optimal reperfusion treatment in individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:64-75.
48. Zeymer U, Tebbe U, Essen R et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombotic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 1999;137:34-8.
49. Bottiger BW, Bode C, Kern S et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-5.
50. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001;103:954-60.
51. Squire IB, Lawley W, Fletcher S et al. Humoral and cellular responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1245-52.
52. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
53. Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
54. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group- Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-94.
55. Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U et al. Combination low-dose t-PA and eptifibatide for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation* 2000;102:11-559.
56. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
57. Ohman M. The FASTER Study, presented at the TCT congress in Washington DC, September 2002.
58. Topol EJ, The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
59. The 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;358:605-13.
60. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al. A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:281-6.
61. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N et al. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1433-7.
62. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-8.
63. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;22:1615-22.
64. Thompson PL, Aylward PE, Federman J et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991;83:1534-42.
65. Granger CB, Hirsch J, Califf RM et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870-8.
66. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001;141:742-50.
67. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction-a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:627-33.
68. Kontny F, Dale J, Abildgaard U et al. Randomized trial of low molecular weight

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

- heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962-9.
69. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:148-52.
70. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B et al. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001;24(3 Suppl):I12-4.
71. Simoons ML, Klemensla-Pakula M, Alonso A et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1281-90.
- 71a. Wallentin L, The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Heart Association in Chicago, November 2002.
72. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:993-1003.
73. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA. (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1879-85.
74. White HD, Aylward PE, Frey MJ et al. Randomized, doubleblind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Repertion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997;96:2155-61.
75. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) lib Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for lheitrellemt of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775-82.
76. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911-21.
77. White H., The Hirulog and Erly Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.
78. Canto JG, Every NR, Magid DJ et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573-80.
79. The DANAMI-II Study. Presented at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, Atlanta, March 2002.
80. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825.
81. Grines CL, Browne KF, Marco J et al., for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
82. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder CS et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Group. *N Engl J Med* 1993;328:685-91.
83. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoornrte JC et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
84. Zijlstra F, Hoornrte JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.
85. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385-91.
86. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
87. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278: 2093-8.
88. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
89. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-66.
90. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:173-7.
91. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:7-12.
92. Topol EJ, Califf RM, George BS et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:581-8.
93. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA* 1988;260:2849-58.
94. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A et al. Thrombolysis with tPA tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203.
95. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT Investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.
96. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-4.
97. Califf RM, Topol EJ, Stack RS et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac Cathetenization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group 1991;83:1543-56.
98. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-31.
99. Gibbols RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with ^{99m}Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:101-8.
100. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
101. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
102. Brener SJ, Barr I-A, Burchenal JE et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
103. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;61:1165-71.
104. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
105. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardio-genic shock. Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock . *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
106. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
107. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and electrocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1145-53. 108. Pollak H, Diez W, Spiel R et al. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:640-8. 109. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction free wall rupture operation, *Eur Heart J* 1996;17:1769-70.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

110. Lavie CJ, Gersh BJ. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. Mayo Clin Proc 1990;65:709-30.
111. Sanders RJ, Kern WH, Blount SG. Perforation of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction. Am Heart J 1956;51:7-36.
112. Cummings RG, Calif R, Jones RN et al. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. Ann Thorac Surg 1989;47:824-30.
113. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. Am J Cardiol 1992;70:147-51.
114. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. Am J Med 1992;93:683-8.
115. Piwnica A. Update in surgical treatment of acute postinfarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:117-9.
116. Von Segesser LK, Siebenmann R, Schneider K et al. Postinfarction ventricular septal defect. Surgical strategies and results. Thorac Cardiovasc Surg 1989;37:72-5.
117. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM et al. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. Am Heart J 1989;118:1188-92.
118. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C et al. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. Am J Cardiol 1983;51:373-7.
119. Rankin JS, Feneley MP, Hickey MS et al. A clinical comparison of mitral valve repair versus mitral valve replacement in ischemic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:165-77.
120. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS et al. Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. Br J Clin Pract Suppl 1986;44:155-63.
121. Lie KJ, Wellens HJ, Van Capelle FJ et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A doubleblind randomized study of 212 consecutive patients. N Engl J Med 1974;29:1324-6.
122. Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular Udoacaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1105-10.
123. MacMahon S, Collins R, Peto R et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. JAMA 1988;260:1910-6.
124. Yusuf S, Lessem J, Jha P et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. J Hypertens 1993;11(Suppl4):S61-73.
125. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. Circulation 1991;83:422-37.
126. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T et al. Short-term effects of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardic agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 1993; 2:407-16.
127. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-40.
128. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730-7.
129. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. Lancet 1988;1:1088-92.
130. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 1994;343:1115-22
131. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1995;345:669-85.
132. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. Lancet 1994;344:91-7.
133. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. Am J Cardiol 1991;67:1295-7.
134. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). Lancet 1995;345:686-7.
135. Swedberg K, Held P, Kjekshus J et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 1992;327:678-84.
136. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. Am J Cardiol 1995;75:1173-5.
137. Teo KK, Yusuf S, Collins R et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. BMJ 1991;303:1499-503.
138. Woods KL, Fletcher S, Roffe C et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 1992;339:1553-8.
139. Antman E. The MAGIC trial presented at the XXIV-th Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.
140. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation 1997;96:1152-6.
141. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. N Engl J Med 1994;330:1211-7.
142. Dell' Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. Ann Intern Med 1983;99:608-11.
143. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K et al. Effects of therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. J Am Coll Cardiol 1998;32:882-4.
144. Moreyra AE, Suh C, Porway MN et al. Rapid hemo-dynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. Chest 1988;94:197-9.
145. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction; data from the GISSI-3 study. Circulation 1997;96:4239-45.
146. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus. Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction). Study Group. Br Med J 1997;314:1512-5.
147. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.
148. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. N Engl J Med 1989;320:618-27.
149. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis) Trial Study Group. BMJ 1991;302:555-60.
150. Barbash GI, Roth A, Hod H et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990;66:538-45.
151. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Circulation 1997;96:748-55.
152. Kleiman NS, Calif RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2000;36:310-25.
153. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994;344:563-70.
154. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF et al. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. Circulation 1997;96:1295-7.

- dial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1333-40.
155. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609-15.
156. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992;85:1254-64.
157. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. *GISSI-2 results*. *Circulation* 1993;87:312-22.
158. Villella A, Maggioni AP, Villella M et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 database. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1995;346:523-9.
159. De Feyter P, van Eenige MJ, Dighton DH et al: Prognostic value of exercise testing, coronary angiography, and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction *Circulation* 1982;66:527-36.
160. Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al. Prognosis patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.
161. Anselmi M, Golia G, Cicoira M et al. Prognostic value of detection of myocardial viability using low-dose dobutamine echocardiography in infarcted patients. *Am J Cardiol* 1998;81(12A):21G
162. Camici PG, Gropler RJ, Jones T et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996;17:25-34.
163. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2674-80.
164. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31.
165. Meza MF, Ramee S, Collins T et al. Knowledge of perfusion and contractile reserve improves the predictive value of recovery of regional myocardial function post revascularization. A study using the combination of myocardial contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation* 1997;96:3459-65.
166. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
167. Lliceto S, Marangelli V, Marchese A et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996;17:344-53.
168. Maes A, Van de Werf F, Nyuts J et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072-8
169. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillation in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
170. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl C):1-45.
171. Denollet J, Brutsaert D. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:167-73.
172. Denollet J, Brutsaert D. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. *Circulation* 2001;104:2018-23.
173. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
174. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
175. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well-being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999;81:359-66.
176. Stable A, Mattsson E, Ryden L et al. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1-year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999;20:1475-84.
177. Dorn J, Naughton J, Imamura D et al. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* 1999;100:1764-9.
178. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983;49:416-22.
179. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD et al. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990;113:118-23.
180. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
181. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1998;2:757-61.
182. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
183. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:103-5.
184. Smith P, Arnesen H, Hoime I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
185. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
186. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;313:1429-31.
187. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Coumadin Aspirin Reinfarction Study*. *Lancet* 1997;350:389-96.
188. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
189. Fiore L, Ezekowitz MD, Brophy MT et al., for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
190. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002;106:659-65.
191. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
192. Hurten M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
193. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
194. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
195. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
196. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

197. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
198. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
199. Olsson G, Oden A, Johansson L et al. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up. *Heart* 1988;9:365-72.
200. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1055-8.
201. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
202. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
203. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet* 2000;355:1751-6.
204. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
205. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study. Effect of ramipril on mortality and morbidity of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
206. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
207. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
208. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced leftventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354:9-12.
209. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*;355:1575-81.
210. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
211. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
212. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
213. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
214. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
215. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Med* 1999;34:106-12.
216. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
217. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
218. The BIP Study Group. Secondary prevention by rising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
219. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
220. Heart Protection Study Colaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.
221. Stenstrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial Infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
222. Blohm M, Hartford M, Karlson BW et al. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med* 1994;12:315-8.
223. Belt N, Aroney G, Thompson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust N Z J Med* 1993;23:1557-61.
224. Luepker RV, Raczyński JM, Osganian S et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) trial. *JAMA* 2000;284:60-7.
225. Bouter MJ, Simoons ML, Hartman JA et al. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:925-31.
226. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW et al. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995;16:325-32.
227. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211-6.
228. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992;305:548-53.
229. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet* 1992;339:1167.
230. Klootwijk P, Langer S et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-L trial. *Eur Heart J* 1996;17:689-98.
231. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:783-9.
232. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers JW et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
233. The, GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-9.
234. Kettley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:891-4.
235. Newby LK, Calif RM, Guerci A et al. Early discharge in the thrombolytic area: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:625-32.