

МЕДИЦИНА, ЯКА БАЗУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

Робоча група з лікування гострого інфаркту міокарда Європейського товариства кардіологів, Frans Van de Werf, Chair, Diego Ardissino, Amadeo Betriu, Dennis V. Cokkinos, Erling Falk, Keith A. A. Fox, Desmond Julian, Maria Lengyel, Franz-Josef Neumann, Witold Ruzyllo, Christian Thygesen, S. Richard Underwood, Alec Vahanian, Freek W. A. Verheugt, William Wijns
European Heart Journal 2003; 24: 28-66

Передмова

Лікування гострого інфаркту міокарда продовжує зазнавати істотних змін. Належна практика повинна ґрунтуватися на вагомих доказах, отриманих у відповідно організованих клінічних дослідженнях. З огляду на те що протягом останніх років виконано чимало досліджень нових терапевтичних засобів та з використанням нових діагностичних тестів Європейське товариство кардіологів визнало доцільним доповнити рекомендації 1996 року і створило Робочу групу. Слід визнати, що навіть у разі бездоганного виконання клінічних досліджень їх результати відкриті для обговорення, а вибір засобів лікування може бути обмеженим. Справді, співвідношення вартості та ефективності стає дедалі важливішим аспектом у прийнятті рішень щодо стратегій лікування.

При створенні цих нових рекомендацій Робоча група спробувала класифікувати користь або ефективність рекомендованих рутинних методів лікування та рівень доказів, на яких ґрунтуються ці рекомендації. Користь або ефективність класифікується так:

клас I = докази і/або загальна згода щодо сприятливого впливу, користі та ефективності методу лікування;

клас II = суперечливі докази і/або розходження думок щодо користі/ефективності лікування;

IIa: переважні докази / думки свідчать про користь / ефективність;

IIb: користь / ефективність значно менше встановлені на основі наявних доказів / думок;

клас III = докази або загальна згода, що лікування некорисне / неефективне і в деяких випадках може бути шкідливим.

Сила доказів класифікується на три рівні: **рівень A** — дані, отримані у принаймні двох рандомізованих клінічних дослідженнях; **рівень B** — дані, отримані в одному рандомізованому клінічному дослідженні і/або мета-аналізі або в нерандомізованих дослідженнях; **рівень C** — узгоджена думка експертів, яка базується на дослідженнях і клінічному досвіді. Як завжди, ці рекомендації не можуть охопити всі клінічні випадки. З огляду на відмінності пацієнтів надзвичайно важлива індивідуальна допомога, бо треба враховувати клінічне мислення, досвід і здоровий глузд.

Визначення гострого інфаркту міокарда

Інфаркт міокарда визначають за клінічними, електрокардіографічними (ЕКГ), біохімічними і патоморфологічними характеристиками. Визнано, що термін "інфаркт

міокарда” відображає смерть кардіоміоцитів, спричинену тривалою ішемією. На ЕКГ можна виявити ознаки ішемії міокарда — зміни ST і T, а також ознаки некрозу міокарда, зокрема, зміна конфігурації комплексу QRS. Гострий інфаркт міокарда, який формується, діагностують у пацієнтів з відповідними клінічними симптомами і (1) елевацією сегмента ST, а саме новою елевацією сегмента ST в точці J принаймні на 2 мм у відведеннях V_1 – V_3 і на 1 мм в інших відведеннях або (2) без елевації сегмента ST, а саме з депресією ST або змінами зубця T. Клінічно сформований інфаркт міокарда діагностують у разі появи зубця Q в будь-якому відведенні від V_1 до V_3 або зубця Q тривалістю 0,03 с у відведеннях I, II, aVL, aVF, V_4 , V_5 або V_6 .

Діагноз інфаркту міокарда доводять у тому випадку, коли на фоні гострої ішемії міокарда у крові підвищується рівень біомаркерів. Серед існуючих біомаркерів перевагу в діагностиці пошкодження міокарда віддають серцевому тропоніну (I або T), який характеризується майже абсолютною специфічністю до тканини міокарда, а також високою чутливістю. Найкращою альтернативою є маса ферменту КФК-МВ. Його тканинна специфічність менша, ніж серцевого тропоніну, але клінічна специфічність для діагностики незворотного пошкодження більш стійка.

Ці рекомендації стосуються ведення пацієнтів, які прибувають у стаціонар з симптомами ішемії та *персистуючою* елевацією сегмента ST на ЕКГ. У переважній більшості цих пацієнтів спостерігають типове підвищення рівня біомаркерів некрозу міокарда і прогресування до інфаркту міокарда із зубцем Q. Ще одна Робоча група Європейського товариства кардіологів розробила інші рекомендації щодо лікування пацієнтів із симптомами ішемії, але без стійкої елевації сегмента ST *.

Патогенез гострого інфаркту міокарда

Причиною гострого коронарного синдрому майже завжди є раптове зменшення коронарного кровоплину, викликане атеросклерозом у поєднанні з тромбозом, з або без супутньої вазоконстрикції. Клінічні прояви та наслідки залежать від локалізації обструкції, тяжкості і тривалості ішемії міокарда. При інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST переважно виникає оклюзивний і персистуючий тромбоз. Приблизно у 2/3—3/4 випадків формуванню фатального коронарного тромбу передують раптовий розрив вразливої бляшки (запаленої, багатой на ліпіди бляшки, покритої тонкою фіброзною оболонкою). Інші випадки пов'язують з механізмами, які визначені не до кінця, такими як ерозія бляшки. У 3/4 випадків тромби, які призводять до інфаркту, формуються в ділянці бляшок, що викликали лише незначний або помірний стеноз до інфаркту і після тромболізу. Втім, на фоні вираженого стенозу частіше виникають розриви бляшок, які призводять до інфаркту, порівняно з незначними стенозами. Інфаркт міокарда, викликаний повною оклюзією коронарної артерії, починає розвиватися через 15–30 хвилин після початку вираженої ішемії (відсутність кровоплину по артерії або колатералях) і прогресує з часом від субендокардіальної до субепікардіальної ділянки (феномен фронту хвилі). Реперфузія і залучення колатералей може сприяти порятунку міокарда від виникнення некрозу. Наявність субкритичного, але стійкого кровоплину може розширити часове вікно для досягнення порятунку міокарда шляхом повної реперфузії.

Відповідь на розрив бляшки динамічна: тромбоз і тромболізис, часто асоційовані з вазоспазмом, виникають одночасно, викликаючи миттєву обструкцію кровоплину і дистальну емболізацію. Остання веде до мікросудинної обструкції, яка може стати перепорою для успішної реперфузії міокарда, незважаючи на незмінену інфаркт-залежну артерію. При коронарному тромбозі початкова обструкція кровоплину, як звичайно, викликана агрегацією тромбоцитів, але фібрин важливий для по-

* МС, 2000, жовтень-грудень.

дальшої стабілізації раннього та нестійкого тромбоцитарного тромбу. Отже, еволюція персистоючого коронарного тромбу відбувається за участю і тромбоцитів, і фібрину.

Природний перебіг гострого інфаркту міокарда

Істинний природний перебіг інфаркту міокарда встановити тяжко з огляду на кілька причин: часте виникнення німого інфаркту, частота раптової коронарної смерті поза госпіталем, різноманітність методів діагностики захворювання. Дослідження, проведені у спільноті, засвідчили, що рівень смертності внаслідок гострих серцевих нападів протягом першого місяця лежить у межах від 30% до 50%, і серед цих випадків смерті приблизно половина стаються протягом перших 2 годин. Цей високий рівень ранньої смертності істотно не змінився протягом останніх 30 років. Натомість істотно зменшилася смертність пацієнтів, яких лікують у госпіталі. До запровадження в 1960-х роках спеціальних підрозділів допомоги при розладах коронарного кровообігу внутрішньогоспітальна смертність у середньому становила 25–30%. Систематичний огляд досліджень з дотромболітичної ери, виконаних у середині 1980-их років, свідчить про середню смертність 18%. Відтоді внаслідок широкого застосування фібринолітичних засобів, аспірину і коронарних втручань середня смертність протягом 1 місяця зменшилася до 6–7%. У нещодавно виконаному European Heart Survey смертність пацієнтів з гострими коронарними синдромами та елевацією сегмента ST становила 8,4% протягом 1 місяця. Учасники дослідження WHO-MONICA переконливо довели, що запровадження нових засобів лікування гострих коронарних синдромів дозволило зменшити кількість коронарних подій і смертність протягом 28 днів.

Багато років тому було встановлені деякі фактори, які дають можливість передбачити ризик смерті в пацієнтів, госпіталізованих з приводу інфаркту міокарда. Основними серед них були вік, особливості анамнезу захворювання (цукровий діабет, раніше перенесений інфаркт), індикатори великого розміру інфаркту, включаючи локалізацію інфаркту (передній чи нижній), низький початковий рівень артеріального тиску, клас за Кіліпом при поступленні і вираженість ішемії, про що свідчить елевація і/або депресія сегмента ST на ЕКГ. Ці фактори продовжують визнавати й нині.

Завдання ведення хворих

Первинна мета лікування полягає в запобіганні смерті. Втім, ведення хворих з інфарктом міокарда обов'язково спрямоване на зменшення до мінімуму почуття дискомфорту в пацієнтів та обмеження ступеня пошкодження міокарда. Зручним видається виділення чотирьох фаз лікування:

1. Невідкладні заходи. Основні завдання цієї фази надання допомоги полягають у швидкому встановленні діагнозу та здійсненні ранньої стратифікації ризику, зменшенні болю, профілактиці або лікуванні зупинки серця.

2. Ранні заходи. Принципове завдання цієї фази — якомога швидший початок реперфузійної терапії для обмеження розмірів інфаркту, запобігання розширенню зони некрозу та ранньому ремоделюванню, усунення ранніх ускладнень, таких як насосна недостатність, шок і життєво небезпечні аритмії серця.

3. Подальші заходи для подолання ускладнень, які виникають пізніше.

4. Оцінка ризику та заходи з метою профілактики прогресування ішемічної хвороби серця, нового інфаркту, серцевої недостатності і смерті.

Ці фази здійснюються на етапах догоспітальної допомоги, у відділенні невідкладної допомоги або коронарних розладів, у спеціалізованому відділенні для постінфарктних хворих або звичайному відділенні терапевтичного профілю. Втім, категоричні рекомендації з цього приводу виглядали би штучними.

НЕВІДКЛАДНІ ЗАХОДИ Встановлення діагнозу і рання стратифікація ризику

Швидке встановлення діагнозу і рання стратифікація ризику в пацієнтів, які звертаються з гострим болем у грудній клітці, важливі для виявлення тих пацієнтів, в яких раннє втручання може поліпшити наслідки. З іншого боку, коли діагноз гострого інфаркту міокарда виключений, основна увага може бути приділена виявленню інших серцевих або несерцевих причин симптомів. Спочатку потрібно встановити робочий діагноз інфаркту міокарда. Звичайно підставою для цього є виникнення вираженого болю у грудній клітці тривалістю 20 хвилин або більше, який не зменшується після прийому нітрогліцерину. Важливими моментами для діагностичного пошуку є попередній анамнез ІХС, іррадіація болю в шию, нижню щелепу або ліву руку. Біль не завжди виражений. У пацієнтів літнього віку поширені такі прояви як втома, задишка, непритомність, синкопе. Немає специфічних фізикальних ознак, які б дозволили встановлювати діагноз інфаркту міокарда. Проте в багатьох пацієнтів з'являються риси, характерні для активації вегетативної нервової системи (бліда шкіра, пітливість), а також гіпотензія або зниження пульсового тиску. Можуть спостерігатися нерегулярний пульс, брадикардія або тахікардія, третій тон серця, вологі хрипи в нижніх відділах легень.

Якомога скоріше треба зареєструвати ЕКГ. Навіть на ранніх стадіях захворювання графіка ЕКГ рідко є нормальною. У разі елевацій сегмента ST або появи нової чи імовірно нової блокади лівої ніжки пучка Гіса слід призначити реперфузійну терапію або здійснити заходи для її початку. Втім, картина ЕКГ часто неоднозначна, і навіть при доведеному інфаркті можуть ніколи не з'явитися класичні риси елевації сегмента ST і нові патологічні зубці Q. Слід отримати повторні записи ЕКГ і, якщо це можливо, порівнювати нові ЕКГ з попередніми записами. В окремих випадках (при істинно задньому інфаркті) корисно зареєструвати ЕКГ у додаткових відведеннях, наприклад, V_7 і V_8 . У всіх хворих потрібно якомога швидше почати моніторування ЕКГ для виявлення життєво небезпечних аритмій. У гострій фазі захворювання рутинно здійснюють аналіз крові на сироваткові маркери, але для рішення про початок реперфузійної терапії не треба чекати на результати цього аналізу. Інколи (наприклад, у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса) наявність підвищених маркерів некрозу може бути корисним для прийняття рішення про призначення реперфузійної терапії.

Корисною методикою обстеження хворих з гострим грудним болем стала приліжкова двомірна ехокардіографія. Регіональні порушення рухливості стінки з'являються протягом кількох секунд після виникнення коронарної оклюзії, до формування некрозу. Втім, порушення рухливості стінки не є специфічними для гострого інфаркту міокарда і можуть бути зумовлені ішемією або раніше перенесеним інфарктом. Двомірна ехокардіографія особливо доцільна в диференціальній діагностиці з іншими причинами грудного болю, такими як гостре розшарування аорти, випіт у перикард або масивна легенева емболія. Відсутність порушень рухливості стінки дозволяє виключити наявність обширного інфаркту міокарда. У тяжких випадках корисно здійснити коронарну ангіографію. Крім того, в обстеженні хворих з гострим болем у грудній клітці успішно використовують перфузійну сцинтиграфію міокарда. Нормальна картина сцинтиграми з технецієм-99m у спокої ефективно виключає великий інфаркт міокарда. Патологічна картина сцинтиграми не дозволяє впевнено діагностувати гострий інфаркт міокарда, за винятком випадків, коли при попередньо здійсненому дослідженні його результати були нормальними. Втім, вона може вказувати на наявність ІХС і необхідність продовження обстеження.

Коли анамнез, ЕКГ і сироваткові маркери не свідчать про діагноз гострого інфаркту міокарда, далі можна піддати пацієнта стрес-тестуванню з метою встановлення діагнозу ІХС.

Резюме: початкова діагностика гострого інфаркту міокарда

- ◆ Анамнез болю / дискомфорту у грудній клітці.
- ◆ Елевація сегмента ST або нова блокада лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ при поступленні (або припущення про неї). Слід зареєструвати повторні ЕКГ.
- ◆ Підвищені маркери некрозу міокарда (МВ-КФК, тропоніни). Не треба чекати на результати для рішення про початок реперфузійної терапії!
- ◆ Двовірна ехокардіографія і перфузійна сцинтиграфія корисні для виключення діагнозу гострого інфаркту міокарда.

Зменшення болю, задишки і тривоги

Зменшенню болю надають надзвичайно важливого значення не лише через міркування гуманності, а й тому, що біль асоціюється з симпатичною активацією, яка спричиняє вазоконстрикцію та підвищення навантаження на серце. У цьому контексті найчастіше застосовують внутрішньовенні опіоїди — морфін або діаморфін (наприклад, у дозі від 4 до 8 мг морфіну з додатковим введенням по 2 мг з інтервалами по 5 хвилин до зникнення болю); слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій. Необхідним може бути повторне введення препарату. Можливі побічні ефекти — нудота, блювання, гіпотензія з брадикардією, пригнічення дихання. З метою корекції побічних ефектів можна призначати протиблювотні засоби разом з опіоїдами. Гіпотензія і брадикардія звичайно коригуються на фоні атропіну, пригнічення дихання — налоксону, який повинен бути завжди в наявності. У випадках, коли опіоїди не дозволяють зняти біль при повторному призначенні, інколи ефективними є внутрішньовенні бета-блокатори або нітрати. Кисень (2–4 л/хв. через маску або назальні трубки) потрібно призначати пацієнтам із задишкою або будь-якими ознаками серцевої недостатності або шоку. Неінвазивне моніторування насичення артеріальної крові киснем істотно допомагає у прийнятті рішень щодо призначення кисню або в тяжких випадках — допоміжної вентиляції легень.

Звичайною реакцією на біль та обставини, за яких виникає серцевий напад, є тривога. Дуже важливо заспокоїти пацієнта і його близьких. При надмірній тривозі може бути корисним призначення препарату з групи транквілізаторів, але частіше достатньо обмежитися опіоїдами.

Резюме: зменшення болю, задишки і тривоги

- ◆ Внутрішньовенні опіоїди (від 4 до 8 мг морфіну) з додатковими дозами по 2 мг з інтервалами по 5 хвилин.
- ◆ Кисень (2–4 л/хв) при задишці або серцевій недостатності.
- ◆ Розглянути необхідність внутрішньовенного введення бета-адреноблокаторів або нітратів, якщо після застосування опіоїдів біль не минає.
- ◆ Корисним може бути введення транквілізаторів.

ЗУПИНКА СЕРЦЯ

Базисна підтримка життя

Особи, які не мають відповідної підготовки або обладнання, повинні розпочати заходи з базисної підтримки життя згідно з Міжнародними рекомендаціями.

ми з реанімації та невідкладної допомоги при серцево-судинних захворюваннях 2000 року.

Розгорнуті заходи з підтримки життя

Треновані парамедики або інші спеціалісти повинні здійснювати заходи з підтримки життя в розширеному обсязі, згідно з відповідними рекомендаціями.

ДОГОСПІТАЛЬНА АБО РАННЯ ГОСПІТАЛЬНА ДОПОМОГА Відновлення коронарного кровоплину або реперфузія тканини міокарда

У пацієнтів з клінічними ознаками інфаркту міокарда та стійкою елевацією сегмента ST або новою чи імовірно новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса слід здійснити механічну або фармакологічну реперфузію, якщо немає очевидних протипоказань.

ФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ Докази користі

У рандомізованих дослідженнях ефективності тромболітичних препаратів порівняно з плацебо або одного фібринолітичного засобу порівняно з іншим взяли участь понад 150 000 пацієнтів. Сприятливий вплив фібринолітичної терапії в пацієнтів, в яких після початку симптомів інфаркту минуло до 12 годин, переконливо доведений. Мета-аналіз Fibrinolytic Therapy Trialists (1994) свідчить, що в пацієнтів, які прибувають протягом 6 годин після початку симптомів, з елевацією сегмента ST або блокадою ніжки пучка Гіса введення тромболітичних засобів дозволяє запобігти приблизно 30 смертельним випадкам на 1000 лікованих пацієнтів, а введення у проміжок часу між 7 і до 12 годинами після початку симптомів — 20 смертельним випадкам на 1000 пацієнтів. Переконливих доказів ефективності здійснення тромболітичної терапії в більш пізні терміни (після 12 годин) немає. Ступінь елевації сегмента ST і тип блокади ніжки пучка Гіса не уточнювалися в цьому мета-аналізі. Втім, у більшості проаналізованих досліджень критерієм включення пацієнтів була елевація сегмента ST понад 1 мм або нова чи імовірно нова блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Дослідження ISIS-2 (1988) довело істотний додатковий ефект аспірину з комбінованим зменшенням кількості летальних випадків приблизно на 50 на 1000 лікованих пацієнтів. Сприятливий ефект терапії спостерігався у всіх попередньо визначених підгрупах. Найбільший *абсолютний* ефект спостерігався в пацієнтів з найвищим ступенем ризику, тоді як *відносний* ефект був подібним. У пацієнтів віком понад 75 років, лікування яких здійснювалося протягом 24 годин, вплив на виживання був незначним і статистично недостовірним (FTT, 1994). Втім, якщо тромболітична терапія здійснювалася протягом 12 годин після початку симптомів, рівні смертності були достовірно знижені на 26–29,4%.

Час до початку лікування

Користь тромболітичної терапії найбільша, коли вона здійснюється в найбільш ранні терміни після початку симптомів. Аналіз досліджень з залученням понад 6000 пацієнтів свідчить, що при здійсненні догоспітального тромболітизму рання смертність зменшувалася на 15–20%. При затримці введення тромболітиків на кожну годину кількість смертельних випадків збільшувалася на 1,6 на 1000 лікованих пацієнтів. За даними іншого мета-аналізу, більш виражене зменшення смертності спостерігали у випадку, коли лікування починалось протягом перших двох годин

захворювання (44% проти 20% при більш пізньому здійсненні тромболізу). Втім, ці розрахунки базуються на дослідженнях без рандомізації часу до початку лікування, і тому інтерпретувати їх треба обережно, оскільки час до появи симптомів не є випадковим показником. Ці дані є додатковим непрямим свідченням на користь догоспітального початку фібринолітичної терапії. Поява нових фібринолітичних засобів, які можна вводити болюсом, повинна полегшити виконання догоспітального тромболізу.

Небезпека фібринолізу

Тромболітична терапія асоціюється з незначним, але істотним збільшенням кількості інсультів — приблизно на 3,9 на 1000 лікованих пацієнтів, причому переважно випадки “надлишкових” інсультів траплялися протягом першого дня після лікування. Ранні інсульти були здебільшого зумовлені церебральним крововиливом; більш пізні інсульти частіше є тромботичними або емболічними. Спостерігається недостовірною тенденція до зменшення кількості інсультів тромбоемболічного походження в більш пізній період у пацієнтів, яким здійснювався фібриноліз. Частина “надлишкових” інсультів припадала на пацієнтів, які пізніше померли, що треба враховувати при оцінці смертності (збільшення на 1,9 на 1000). Два “надлишкові” інсульти на 1000 пацієнтів були нефатальні, серед них половина — середньої важкості або тяжко інвалідизуючі. Літній вік, мала вага тіла, жіноча стать, церебросудинне захворювання або гіпертензія в анамнезі, систолічна і діастолічна гіпертензія при поступленні вважаються істотними предикторами виникнення внутрішньочерепних крововиливів. Тяжкі нецеребральні кровотечі (які потребують переливання крові або є життєво небезпечними) можуть виникати в 4–13% від кількості лікованих пацієнтів. Джерело кровотечі переважно пов'язане з місцем інвазивної процедури. Незалежні предиктори нецеребральної кровотечі — літній вік, мала вага, жіноча стать, у тому числі в пацієнтів, яким не здійснюють черезшкірні втручання.

Призначення стрептокінази або аністрепази може асоціюватися з гіпотензією, але тяжкі алергічні реакції виникають рідко. Рутинне призначення гідрокортизону не показано. При виникненні гіпотензії слід тимчасово припинити інфузію, покласти пацієнта горизонтально або підняти нижні кінцівки. Інколи треба ввести атропін або поповнити об'єм внутрішньосудинної рідини.

Порівняння фібринолітичних засобів

У дослідженнях GISSI-2 (1990) та ISIS 3 (1992) не виявили відмінностей у смертності при застосуванні стрептокінази і тканинного активатора плазміногену або аністрепази. Крім того, додаткове підшкірне введення гепарину не зменшувало смертність порівняно з терапією без гепарину. Втім, у дослідженні GUSTO (1993) порівнювали прискорене введення t-PA (тканинного активатора плазміногену) протягом 90 хвилин із звичайною схемою введення протягом 3 годин. Прискорене введення t-PA і внутрішньовенне введення гепарину, яке контролювали за показником активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), дозволило зменшити кількість смертельних випадків на 10 серед 1000 лікованих пацієнтів. Ризик інсульту більший при застосуванні t-PA або аністрепази порівняно із стрептокіназою.

У дослідженні GUSTO при застосуванні прискореного режиму введення t-PA і гепарину порівняно із стрептокіназою та підшкірним гепарином спостерігали три додаткові випадки інсульту на 1000 лікованих пацієнтів, причому лише один з трьох пацієнтів вижив з залишковими дефектами. При оцінці аспектів клінічної користі це потрібно брати до уваги. Вивчали кілька варіантів t-PA. Подвійний болюс r-PA (ретеплаза) не забезпечував будь-яких переваг порівняно з прискореним введенням t-PA, за винятком легкого призначення. Одинарний болюс TNK-tPA з

корекцією залежно від маси тіла (тенектеплаза) еквівалентний прискореній методиці введення t-PA за показником смертності через 30 днів, асоціюється з істотно меншою частотою виникнення нецеребральних кровотеч і меншою потребою в переливанні крові. Здійснення фібринолітичної терапії болюсом може сприяти її швидкому здійсненню в госпіталі або поза ним і зменшити ризик помилок, пов'язаних із введенням препарату. Вибір фібринолітичного засобу буде залежати від індивідуальної оцінки ризику та користі, а також факторів доступності і вартості. Для пацієнтів, яким тромболізис здійснюється пізно, ефективнішими можуть бути препарати з більшим ступенем фібриноспецифічності.

Клінічні наслідки

Враховуючи велику кількість накопичених доказів, з метою зменшення кількості ускладнень і смертності у хворих з гострим інфарктом міокарда потрібно якомога скоріше застосовувати фібринолітичні засоби й аспірин, які характеризуються взаємодоповнюючим ефектом. Коли наявні відповідні умови, у тому числі персонал, здатний на місці проаналізувати ЕКГ, рекомендують догоспітальний тромболізис у пацієнтів з клінічними ознаками інфаркту міокарда в поєднанні з елевацією сегмента ST на ЕКГ або новою чи імовірно новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса. Якщо немає очевидних протипоказань, пацієнти з інфарктом, діагностованим за клінічними симптомами і картиною ЕКГ, повинні з мінімальною затримкою отримати аспірин і фібринолітичну терапію. Реальна мета — починати фібриноліз протягом 90 хвилин від моменту звертання пацієнта за медичною допомогою (“від звертання до введення голки”) або протягом 30 хвилин після прибуття в госпіталь (“від дверей до введення голки”). У пацієнтів з інфарктом міокарда, який формується повільно або хвилеподібно, слід здійснити серійну реєстрацію ЕКГ, або моніторингу сегмента ST, клінічну оцінку та повторні аналізи сироваткових маркерів для діагностики інфаркту.

Фібринолітичну терапію не можна призначати пацієнтам, у яких інфаркт діагностований більше ніж 12 годин тому, якщо немає ознак збереження ішемії з ЕКГ критеріями для проведення фібринолізу. Літні пацієнти без протипоказань повинні

Таблиця 1.
Протипоказання до фібринолітичної терапії

Абсолютні протипоказання	Геморагічний інсульт або інсульт невідомої етіології, що стався будь-коли Ішемічний інсульт протягом останніх 6 місяців Ушкодження або новоутвори центральної нервової системи Значні травми / оперативні втручання / ушкодження голови протягом останніх 3 тижнів Шлунково-кишкові кровотечі протягом останнього місяця Діагностовані розлади, які супроводжуються кровотечею Розшарування аорти
Відносні протипоказання	Минущі ішемічні атаки протягом останніх 6 місяців Терапія пероральними антикоагулянтами Вагітність або перший тиждень після пологів Пункції, які не підлягають компресії Травматична реанімація Рефрактерна гіпертензія (систолический артеріальний тиск понад 180 мм рт. ст.) Розгорнуте захворювання печінки Інфекційний ендокардит Активна пептична виразка

отримувати фібринолітичну терапію, якщо немає умов для своєчасного виконання механічної реперфузії.

Протипоказання до фібринолітичної терапії

Абсолютні та відносні протипоказання до фібринолітичної терапії наведені в таблиці 1. Слід наголосити, що цукровий діабет і, зокрема, діабетична ретинопатія не є протипоказаннями до фібринолітичної терапії. Хоча травматична реанімація розглядається як відносно протипоказання для здійснення тромболізу, позагоспітальна тромболітична терапія може поліпшити наслідки в пацієнтів, у яких початкова стандартна серцево-легенева реанімація не була успішною.

Режими фібринолітичної терапії

Дозування сучасних фібринолітичних засобів та інформація про потребу в супутньому застосуванні антитромбінів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.
Дозування сучасних фібринолітичних засобів¹

Тромболітичні препарати	Початкове лікування	Супутні антитромбіни	Специфічні протипоказання
Стрептокіназа	1,5 млн Од у 100 мл 5% декстрази або 0,9% сольового розчину протягом 30–60 хвилин	Без антитромбінів або гепарин внутрішньовенно протягом 24–48 годин	Попереднє введення стрептокінази або t-PA
Альтеплаза (t-PA)	15 мг внутрішньовенно болюсно; 0,75 мг/кг протягом 30 хвилин, далі 0,5 мг/кг протягом 60 хвилин; загальна доза не повинна перевищувати 100 мг	Гепарин внутрішньовенно протягом 24–48 годин	

¹ Наведено інформацію лише про препарати, зареєстровані в Україні.

N. В. Аспірин треба призначати всім пацієнтам без протипоказань до застосування цього препарату.

Повторне призначення фібринолітичного засобу

Якщо наявні ознаки реоклюзії або реінфаркту з відновленням елевації сегмента ST або блокадою ніжки пучка Гіса, слід знову призначати фібринолітичну терапію, якщо немає умов для здійснення механічної реперфузії. Повторно не можна призначати стрептокіназу й аністрепазу, оскільки антитіла до стрептокінази зберігаються протягом принаймні 10 років у концентраціях, які можуть вплинути на її активність. Альтеплаза (t-PA) та її варіанти не спричиняють формування антитіл. Повторне призначення фібринолітичних засобів може призвести до надмірного ризику ускладнень у зв'язку з кровотечами.

Додаткова антикоагулянтна і антитромбоцитарна терапія

Незалежні та додаткові сприятливі ефекти аспірину описані вище. Остаточного не з'ясовано, чи діє аспірин шляхом сприяння фібринолізу, запобігання реоклюзії чи

обмеження мікросудинних ефектів активації тромбоцитів. У дослідженнях пізньої реоклюзії аспірин був більш ефективним у запобіганні повторним клінічним подіям, ніж у підтриманні прохідності коронарної артерії. Спочатку пацієнт повинен розжувати першу дозу 150–325 мг (не застосовувати аспірин із захисною оболонкою!), потім — щодня застосовувати нижчу дозу (75–160 мг) перорально. Якщо пероральний прийом неможливий, аспірин можна ввести внутрішньовенно (250 мг).

Аспірин лише частково пригнічує агрегацію тромбоцитів, і прогрес був досягнутий завдяки розробці інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa, які блокують кінцевий етап агрегації тромбоцитів. Ангіографічні дослідження довели здатність цих препаратів разом з половинною дозою фібринолітиків і зменшеною дозою гепарину поліпшувати коронарний кровоплин подібно до повної дози фібринолітиків, але з повнішою реперфузією тканин. Застосування цих препаратів не зменшувало смертність протягом 30 днів та кількість внутрішньочерепних кровотеч, але супроводжувалося збільшенням (переважно спонтанним) кількості нецеребральних кровотеч, особливо в літніх пацієнтів. Тому рутинне застосування зменшеної дози фібринолітичного засобу разом з абсиксимабом або іншими інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa не можна рекомендувати. Необхідно далі оцінювати можливі сприятливі ефекти такої комбінованої терапії в окремих підгруп пацієнтів, наприклад, у таких з найбільшим ступенем ризику або імовірним виконанням раннього черезшкірного втручання.

Ефективність гепарину вивчали в багатьох дослідженнях під час фібринолізу або після нього, особливо разом з тканинним активатором плазміногену. Гепарин не сприяє поліпшенню негайного лізису згустку. Втім, прохідність коронарної артерії через години-дні після тромболітичної терапії тканинним активатором плазміногену гірша при одночасному застосуванні гепарину. Не спостерігали відмінностей прохідності в пацієнтів, яких лікували підшкірним чи внутрішньовенним гепарином і стрептокіназою. Тривале внутрішньовенне призначення гепарину не дозволяло запобігти реоклюзії після досягнення успішного коронарного фібринолізу, доведеного ангіографічним методом. Інфузію гепарину після терапії тканинним активатором плазміногену можна припинити через 24–48 годин. Під час внутрішньовенної терапії гепарином необхідне ретельне моніторування показника АЧТЧ, величини якого понад 70 секунд асоціюються з більшою імовірністю смерті, кровотечі та реінфаркту.

Хоча не виконували рандомізованих досліджень, нещодавно з'ясовано, що частіше моніторування АЧТЧ та корекція дози гепарину залежно від маси тіла дозволяють зменшити ризик нецеребральних ускладнень у зв'язку з кровотечами.

Низькомолекулярний гепарин — підфракція стандартного гепарину. Він має низку теоретичних переваг порівняно із стандартним гепарином. Серед них — краще запобігання новому утворенню тромбів унаслідок більшого ступеня пригнічення фактору Ха, краще передбачувана кінетика, менше зв'язування з протеїнами, менша активація тромбоцитів, нижча частота виникнення тромбоцитопенії, відсутність потреби контролю АЧТЧ. Низькомолекулярні гепарини вивчені у великих дослідженнях у пацієнтів з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST, але лише нещодавно почали дослідження в комбінації з фібринолітичними засобами. Два раніше виконані клінічні дослідження дозволяють припустити, що дальтепарин порівняно з гепарином може зменшити ризик рецидивуючої ішемії та формування тромбів у шлуночках, хоча й за рахунок більшої частоти кровотеч. У трьох нещодавніх ангіографічних дослідженнях застосування еноксапарину або дальтепарину асоціювалося з тенденцією до зменшення ризику реоклюзії і/або більш пізнім збереженням прохідності інфаркт-залежної судини. У дослідженні ASSENT-3 (2001), першому великому дослідженні з застосуванням низькомолекулярного гепа-

рину, еноксапарин (30 мг внутрішньовенно болюсом і 1 мг/кг кожні 12 годин) протягом максимум 7 днів разом з тенектеплазою зменшив ризик внутрішньогоспітального реінфаркту або внутрішньогоспітальної рефрактерної ішемії порівняно з гепарином. Не спостерігали збільшення частоти внутрішньочерепних крововиливів, відзначили лише незначне збільшення кількості нецеребральних кровотеч порівняно з гепарином. Тенденція до зменшення смертності через 30 днів була на користь еноксапарину. У дослідженні ASSENT-3 PLUS (2002) догоспітальне призначення еноксапарину супроводжувалося істотним збільшенням ризику внутрішньочерепних крововиливів, порівняно з застосуванням гепарину в пацієнтів віком ≥ 75 років. Щоб рекомендувати застосування еноксапарину або інших низькомолекулярних гепаринів у поєднанні з фібринолітичними засобами, треба провести більші за обсягом дослідження, особливо в літніх пацієнтів.

У раніше проведених дослідженнях на доповнення до фібринолітиків застосували прямі інгібітори тромбіну — гірудин, бівалірудин та аргатробан. Ці препарати поліпшували прохідність коронарних артерій і зменшували частоту кровотеч порівняно з гепарином. Незважаючи на це, у двох великомасштабних дослідженнях застосування гірудину на фоні фібринолітичної терапії не давало чітких клінічних переваг порівняно з гепарином. У нещодавно опублікованому дослідженні бівалірудин у комбінації із стрептокіназою не зменшував смертність протягом 30 днів порівняно з внутрішньовенним гепарином. При внутрішньовенному введенні бівалірудину протягом 48 годин менше було випадків реінфаркту, але недостовірно збільшилась кількість нецеребральних кровотеч. Бівалірудин не зареєстрований у країнах Європи. Рекомендовані дози гепарину наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.
Супутня терапія гепарином

Внутрішньовенний болюс: 60 Од/кг, максимум 4000 Од

Внутрішньовенна інфузія: 12 Од/кг/год протягом 24–48 годин, максимум 1000 Од/год, цільовий АЧТЧ — 50–70 с.

Моніторингування АЧТЧ: 3, 6, 12, 24 години після початку терапії.

Черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ)

Серед черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), які здійснюються в перші години інфаркту міокарда, розрізняють первинне ЧКВ, ЧКВ у поєднанні з фармакологічною реперфузійною терапією і “ЧКВ порятунку” після невдалої спроби фармакологічної реперфузії.

Первинне ЧКВ

Під цим терміном розуміють ангіопластику і/або стентування без попередньої або супутньої фібринолітичної терапії. Первинному ЧКВ віддають перевагу, якщо його можна виконати протягом 90 хвилин після першого контакту з медичним персоналом. Здійснення первинного ЧКВ можливе за наявності досвідченої бригади, в яку включені не лише інтервенційні кардіологи, а й допоміжний персонал з відповідними навичками. Лише в тих госпіталах, де здійснюється програма з інтервенційної кардіології, первинне ЧКВ повинне бути рутинним шляхом вибору в пацієнтів із симптомами й ознаками гострого інфаркту міокарда. Нижчі рівні смертності в пацієнтів, яким здійснюють первинне ЧКВ, спостерігають у центрах, де виконують значний обсяг процедур ЧКВ. У разі, коли пацієнти прибувають у госпі-

таль, де немає умов для виконання катетеризації, слід здійснити ретельну індивідуалізовану оцінку потенційних переваг механічної реперфузії порівняно з ризиком, а також потенційними витратами часу на транспортування в найближчу лабораторію катетеризації серця. Нещодавно в дослідженні DANAMI-2 (2000) стратегію рутинного перевезення хворих у спеціалізований госпіталь для виконання первинного ЧКВ порівнювали із стратегією внутрішньогоспітального тромболізу. Перевезення хворих із територіальних госпіталів у центри інвазивної кардіології дозволяли здійснювати протягом до 3 годин. У середньому термін транспортування каретою невідкладної допомоги становив менше 32 хвилин, а час від прибуття в територіальний госпіталь до початку ЧКВ — менше 2 годин. Через 30 днів спостерігали достовірне зменшення загальної кількості випадків смерті, реінфаркту та інсульту в пацієнтів, яких перевозили для здійснення первинної ЧКВ (14,2% проти 8,5%, $P < 0,002$), тоді як зменшення смертності було недостовірним (8,6% на противагу 6,5%, $P = 0,20$).

Первинне ЧКВ ефективно для забезпечення та підтримання прохідності коронарної артерії, уникаючи ризику кровотечі, притаманного фібринолітичній терапії. Рандомізовані клінічні дослідження з порівнянням своєчасно виконаного первинного ЧКВ і фібринолітичної терапії в досвідчених центрах з великим обсягом процедур свідчать про більш ефективне відновлення прохідності, менш часте виникнення реоклюзії, поліпшення залишкової функції лівого шлуночка і кращі клінічні результати після виконання первинного ЧКВ. Рутинна імплантація коронарного стента в пацієнта з гострим інфарктом міокарда зменшує потребу в ревазуляризації цільової судини, але не асоціюється з істотним зменшенням частоти смерті або реінфаркту порівняно з первинною ангіопластиком. У пацієнтів з протипоказаннями до фібринолітичної терапії рівень захворюваності і смертності вищий, ніж у таких без протипоказань. Первинне ЧКВ можна успішно виконувати в переважній більшості цих пацієнтів. Первинне ЧКВ переважно застосовують для лікування пацієнтів у стані шоку.

ЧКВ у поєднанні з фібринолізом

Виконання ЧКВ негайно після фібринолітичної терапії з метою сприяння реперфузії або зменшення ризику реоклюзії не виправдало сподівань. У низці раніше виконаних досліджень спостерігалася тенденція до збільшення ризику ускладнень і смерті. Втім, ефективність та безпека ЧКВ після введення тромболітиків підвищились унаслідок накопичення досвіду виконання процедур, а також появи стентів і більш потужних антитромбоцитарних засобів (антагоністів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa та тієнопіридинів). Стратегія поєднання догоспітальної фармакологічної та механічної реперфузії може дати добрі результати, що тепер і перевіряється.

“ЧКВ порятунку”

“ЧКВ порятунку” визначають як виконання ЧКВ на коронарній артерії, яка після фібринолітичної терапії залишається закритою. Обмежений досвід дозволяє припустити тенденцію до сприятливих наслідків реканалізації інфаркт-залежної судини методом ангіопластики. Хоч імовірність успіху ангіопластики висока, невирішеною проблемою залишається брак надійних неінвазивних методів оцінки прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії. Обмежені дані вказують на можливість безпечного перевезення хворого в територіальний госпіталь для виконання “ЧКВ порятунку”. Коронарне втручання в пацієнтів, які отримали повну дозу фібринолітичного засобу в поєднанні з антагоністом глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa, може супроводжуватися надмірним ризиком ускладнень, зумовлених кровотечами.

Оцінка порятунку міокарда після фібринолітичної терапії або ЧКВ

Перфузійна сцинтиграфія міокарда може бути корисним дослідницьким методом для оцінки маси врятованого міокарда після виконання фібринолізу або ЧКВ. Ізотоп технецію-99m можна ввести внутрішньовенно до втручання, і візуалізація міокарда можлива протягом 6 годин. Повторні ін'єкції та візуалізація у фазі відновлення дозволяють визначити кінцевий розмір інфаркту і масу врятованого міокарда порівняно з зоною ризику.

Хірургічне шунтування коронарних артерій

Кількість пацієнтів, які потребують хірургічного шунтування коронарних артерій у гострій фазі інфаркту міокарда, обмежена. Втім, це втручання може бути показане після невдалого ЧКВ, коли під час катетеризації раптово виникла оклюзія коронарної артерії або якщо виконання ЧКВ невиправдане. Крім того, шунтування коронарних артерій здійснюють в окремих пацієнтів з кардіогенним шоком або в поєднанні з хірургічним лікуванням дефекту міжшлуночкової перегородки або мітральної регургітації, зумовленої дисфункцією або розривом папілярного м'яза.

Реперфузійна терапія: резюме

Рекомендації	Клас	Рівень доказів
Реперфузійна терапія показана всім пацієнтам з болем/дискомфортом у грудній клітці тривалістю менше 12 годин, асоційованим з елевацією сегмента ST або (імовірно) новою блокадою ніжки пучка Гіса на ЕКГ	I	A
Первинне ЧКВ		
– Метод вибору при виконанні досвідченою бригадою протягом менше 90 хвилин після першого контакту з медиками	I	A
– Показане пацієнтам у стані шоку і пацієнтам з протипоказаннями до фібринолітичної терапії	I	C
– Антагоністи глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa і первинне ЧКВ: Без стентування Із стентуванням	I II a	A A
ЧКВ порятунку – Після невдалого тромболізу в пацієнтів з великим інфарктом	II a	B
Фібринолітична терапія		
За відсутності протипоказань (див. табл. 1) і якщо первинне ЧКВ не може бути виконане протягом 90 хвилин після першого контакту з медиками досвідченою бригадою, фармакологічну реперфузію слід почати якомога раніше. – Вибір фібринолітичних засобів залежить від індивідуалізованої оцінки користі та ризику, доступності та вартості	I	A
У пацієнтів, які прибувають пізно (>4 годин після початку симптомів), перевагу віддають більш фібриноспецифічним засобам, таким як тенектеплаза або альтеплаза. Дозування фібринолітичних та антитромбінових засобів наведені в таблицях 2 і 3.	II a	B
– Догоспітальний початок фібринолітичної терапії за наявності відповідного оснащення	I	B
– Повторне призначення неімуногенного літичного засобу за наявності ознак реоклюзії і неможливості механічної реперфузії	II a	B
– Якщо пацієнт раніше не приймав аспірин, дати йому розжувати аспірин 150-325 мг (не таблетки з оболонкою)	I	A
– Разом з альтеплазою і ретеплазою — визначення дози гепарину залежно від маси тіла з частою корекцією відповідно до АЧТЧ	I	B
– При застосуванні стрептокінази введення гепарину вибірково	II a	B

Продовження в наступному числі журналу